

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.

L'Académie dans sa séance du mardi 10 octobre 2023, a adopté le texte de ce rapport par 78 voix pour, 1 voix contre et 4 abstentions.

Médicaments anti cancéreux onéreux : disponibilité et soutenabilité économique. *Expensive cancer drugs: availability and economic sustainability.*

François GUILHOT**, Jacques ROUËSSE**, Gilles BOUVENOT**, Brigitte DRENO**, Thierry FACON*, Norbert Claude GORIN*, Yves JUILLET**, Jean-Yves BLAY**, Pierre LE COZ**, Richard VILLET**.

*Au nom du Groupe de travail « **Les problèmes posés en cancérologie par les nouvelles molécules onéreuses** » ; coordonné par Jacques ROUËSSÉ (président), Gilles BOUVENOT, Jean-Yves BLAY et François GUILHOT (secrétaire) rattaché aux Commissions 8 (Physiopathologie, Médecine et Chirurgie des maladies non transmissibles, président M Komajda) et 2 (Pharmacotoxicologie, Thérapeutiques médicamenteuses et interventionnelles, Dispositifs médicaux implantables, président G Bouvenot)*

** : membre de l'Académie Nationale de Médecine

* : membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine

LIENS D'INTERETS

Jacques ROUËSSE : aucun ; Jean-Yves BLAY : Roche, GSK, Novartis, MSD, Deciphera, Bayer, pharmamar ; Brigitte DRENO : BMS, Fabre, Amirall, Regeneron ; Gilles BOUVENOT : conseils ponctuels en développement (GSK, Sanofi, Vifor Pharma, Sage-Therapeutics, Steba Biotech, Alnylan, TesaroBio France, Insméd, GenSight, Pierre Fabre médicaments, Lupin) ; Thierry FACON : aucun ; Norbert Claude GORIN : Airinspace », Hemolux consulting et ZHIJIAHUA internationalHK ; François GUILHOT : Novartis ; Claude HURIET : aucun ; Yves JUILLET : aucun ; Pierre LE COZ : aucun ; Richard VILLET : aucun ; Jean Paul TILLEMENT : aucun ; Pierre COCHAT : aucun ; Francis MEGERLIN : aucun ; Jean SASSARD : aucun ; Jean-Pierre TRIBOULET : aucun.

Résumé

Le traitement des cancers vient de connaître en 20 ans une révolution médicale liée à la mise au point de nouveaux médicaments tels les thérapies ciblées, les inhibiteurs de points de jonction immunologiques et les cellules lymphocytaires génétiquement modifiées (cellules CAR-T). Ces traitements, qui ont des coûts de production élevés, sont prescrits parfois longtemps, et la durée des prises en charge des patients cancéreux se prolonge liée à l'utilisation de ces produits en 3^e et plus de lignes de traitement. La prévalence du nombre de cancers a augmenté et donc leur coût de prise en charge sur le long terme aussi. Le développement des médicaments anticancéreux en deux phases, d'innovation au sein de jeunes pousses souvent issues de l'Université, puis de production et de commercialisation gérées par les grands groupes pharmaceutiques contribuent à proposer des prix d'un niveau inconnu jusqu'alors. La rapidité de leur autorisation de mise sur le marché interpelle aussi surtout lorsque manquent les preuves de l'efficacité sur l'augmentation significative de la survie. Il est donc justifié de recommander une certaine vigilance sur l'interprétation de résultats d'essais précoces. Cependant il ne convient pas de négliger l'intérêt de l'apport de médicaments anticancéreux pour des patients atteints de sous-types rares de cancers. Face à ce retard de la France dans le domaine il importe de soutenir fortement, financièrement, les jeunes pousses et l'industrie française du médicament anticancéreux. Il est recommandé la mise en place d'une structure sans but lucratif avec un partenariat public-privé pour fournir les volumes nécessaires de médicaments aux hôpitaux et cliniques à un prix fixe.

Mots clefs : essais cliniques, prix du médicament, financement, souveraineté, autorisations.

Abstract

The treatment of cancer has undergone a medical revolution over the last 20 years due to the development of new drugs such as targeted therapies, immunological junction point inhibitors and genetically modified lymphocyte cells (CAR T cells). These treatments have high production costs, they are sometimes prescribed for a long time, and the duration of treatment of cancer patients is prolonged due to the use of these products in the 3rd and more lines of treatment. The prevalence of many cancers has increased and therefore the cost of their long-term management as well. The development of anti-cancer drugs in two phases, innovation within start-ups often originating from universities, and then production and marketing managed by the large pharmaceutical groups, contribute to offering prices at a level unknown until now. The speed of their marketing authorization is also a concern, especially when evidence of effectiveness in terms of a significant increase in survival is lacking. It is therefore justified to recommend a certain vigilance on the interpretation of early trial results. However, the value of providing anti-cancer drugs to patients with rare cancer subtypes cannot be overlooked. Because France is lagging behind in this area, there is a need to provide strong financial support to start-ups and the French cancer drug industry. The establishment of a non-profit company with a public-private partnership is encouraged to supply the necessary volumes of drugs to hospitals and clinics at a fixed price.

Keywords: clinical trials, drug prices, funding, sustainability, authorisations.

Liste des membres du groupe de travail « molécules onéreuses en cancérologie » Jacques Rouëssé, François Guilhot, Jean-Yves Blay, Gilles Bouvenot, Claude Huriet, Pierre Le Coz, Jean Louis Montastruc, Jean Paul Tillement, Richard Villet, Brigitte Dreno, Thierry Facon, Norbert Claude Gorin, Yves Juillet, Francis Megerlin, Jean Sassard, Jean-Pierre Triboulet.

INTRODUCTION

L'Académie Nationale de médecine s'est déjà mobilisée sur la question du coût des médicaments soulignant l'importance d'une extrême rigueur dans les prescriptions médicales, dans leur suivi et leur contrôle. Elle avait souhaité une meilleure évaluation du service rendu particulièrement pour les traitements très onéreux quand le coût du traitement dépassait un certain seuil. L'Académie Nationale de médecine appelait de ses vœux la création d'une centrale d'achat [1]. Dans un rapport portant plus précisément sur la prescription des molécules onéreuses en cancérologie [2], l'Académie Nationale de médecine recommandait d'adopter des règles strictes de suivi et d'arrêt des traitements. Mais en l'espace d'une vingtaine d'années, il est apparu une augmentation nette de la mise sur le marché de nouveaux traitements tels que les inhibiteurs de cibles moléculaires, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de points de jonction et les cellules lymphocytaires génétiquement transformées (ou *Chimeric Antigen Receptor-T*, cellules CAR-T). Or ces traitements présentent des coûts de production élevés, sont prescrits parfois longtemps, et la durée des prises en charge des patients cancéreux se prolonge du fait de l'utilisation de ces produits au cours de plusieurs lignes de traitement parfois nombreuses.

La révolution bio technologique en cours fait changer de paradigme : à l'utilisation continue pendant de nombreuses années de produits chimiques peu onéreux, s'est substituée, dans certaines indications, l'utilisation en une seule fois d'un seul produit administré en quelques minutes, certes prometteur, mais au prix considérable ; il en est ainsi des cellules CAR- T dont la perfusion unitaire peut coûter entre 300000 et 400 000 €. Fait nouveau, le coût très élevé des traitements anticancéreux est fortement lié à l'évolution du fonctionnement de l'industrie pharmaceutique. Les entreprises pharmaceutiques ont recentré leurs activités sur certains domaines en cherchant de meilleurs profits. La spécialisation s'est aussi accompagnée de la poursuite d'un fort mouvement de fusions et acquisitions aboutissant à l'émergence de grands groupes d'envergure mondiale, les « big pharma », phénomène connu mais s'amplifiant récemment en oncologie. Certes la recherche en cancérologie a bénéficié de l'essor des biotechnologies et de la recherche en génomique. Toutefois ces recherches très spécialisées se sont développées au sein de jeunes pousses ultra- spécialisées. De fait apparaît actuellement un développement médicamenteux en deux phases : celle d'innovation au sein de jeunes pousses souvent issues de l'Université et une phase de production et de commercialisation gérée par les grands groupes pharmaceutiques. Ces derniers fixent ensuite des prix élevés du fait des sommes importantes qu'ils ont dû déboursier par l'achat des brevets des jeunes pousses voire des jeunes pousses elles-mêmes et des frais de marketing et de lobbying nécessaires pour l'accès au marché. Il apparaît donc, particulièrement en cancérologie, une financiarisation et une marchandisation croissante de la santé. Bien que le système français soit très protecteur et permette à tout citoyen de bénéficier des plus grands progrès médicaux, les coûts des traitements modernes sont préoccupants.

Il est apparu nécessaire à l'Académie Nationale de Médecine de procéder à une analyse détaillée de la question des traitements onéreux en oncologie et de proposer des recommandations pour leur utilisation pertinente dans une perspective éthique et rationnelle.

A Thérapies ciblées, immunothérapies et médicaments de thérapie innovante : un récent changement de paradigme dans le traitement du cancer

Depuis 25 ans, les traitements du cancer ont été bouleversés par 3 grands progrès que sont les thérapies ciblées, l'immunothérapie (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de points de jonction) et les médicaments de thérapie innovante (les cellules CAR-T). Ceci a été rendu possible par la découverte des oncogènes et anti-oncogènes puis par l'identification de cibles précises permettant le développement des thérapies moléculaires du cancer et une meilleure connaissance du rôle du système immunitaire dans la progression des tumeurs [3-6].

A 1 Un développement rapide, des résultats thérapeutiques remarquables mais des coûts majeurs des cellules CAR-T et une absence de production à l'échelle clinique en France.

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes souvent prélevés chez le patient lui-même par aphérèse (CAR-T autologues), puis cultivés et éduqués par les techniques de génie génétique afin de reconnaître un antigène tumoral [7]. Les indications des cellules CAR-T concernent surtout les leucémies aiguës lymphoblastiques [8], les leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes [9]. Plusieurs cellules CAR-T ont été développées récemment pour le traitement des myélomes, soit dirigées contre l'antigène BCMA (*B cell maturation antigen*) soit d'autres cibles (GPCR 5D etc...). Des essais sont en cours au niveau de presque toutes les tumeurs solides (foie, pancréas, estomac, reins, poumons, cerveau, etc.) avec des résultats pour l'instant moins spectaculaires qu'en hématologie, et également certaines de maladies auto-immunes [10]. L'administration des cellules CAR-T ne se conçoit aujourd'hui qu'en secteur hospitalier disposant d'un service d'hématologie/oncologie, d'un centre de transfusion et d'aphérèse, d'une pharmacie et d'un service de réanimation (en raison des risques d'effets indésirables sévères) (annexe 2, Figure 1) [11]. Le tableau 1 (annexe) donne la liste des cellules CAR-T ayant reçu l'approbation de l'European Medical Agency (EMA) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), leurs indications et le coût approximatif d'une dose.

Les cellules CAR-T au niveau européen sont suivies sur le registre de l'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) (annexe 2, Figure 2) : qui n'est malheureusement pas exhaustif et les chiffres sont sous-évalués. La figure 2 montre que 3300 injections ont été décomptées à la fin mars 2022 dont 3000 sont des CAR-T commerciaux. Le prix moyen d'une injection (une dose) étant de 350 000 euros, le total financier pour l'Europe aura été d'un milliard d'euros sur trois ans avec une croissance annuelle exponentielle. Toutefois ces coûts ne comportent ni le financement préalable de l'infrastructure hospitalière nécessaire, ni l'hospitalisation qui précède et qui suit l'administration des cellules CAR-T ni la prise en charge des complications éventuelles. Environ plus de 15 000 patients ont à ce jour reçu des cellules CAR-T dans le monde. Une revue chinoise publiée en 2022 a estimé qu'alors que l'investissement chinois au cours de l'année 2018 avait été de 412 millions USD de fonds publics uniquement, il avait été porté en 2021 à 1,1 milliard USD provenant de fonds publics auxquels se sont ajoutés 1,25 milliard USD de fonds privés [12]. Au cours de l'année 2022, 2414 articles scientifiques ont été publiés sur le sujet et 817 essais cliniques sont répertoriés dans le monde sur la plateforme *clinicaltrials.gov*.

La production académique de cellules CAR-T (l'ARI-0001 ou varnimcabtagène autoleucel, ou varcel) en Espagne à l'*Hospital Clinic* de Barcelone est souvent prise comme modèle par les équipes de recherche universitaires qui mettent en exergue un prix de cession 4 à 5 fois inférieur aux prix

industriels actuels (89270 €, remboursés par le ministère de la santé espagnol) [13]. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'a pas encore été obtenue pour ce produit du fait de la lourdeur des contrôles techniques et administratifs, mais le produit a obtenu en Espagne un statut « d'exemption hospitalière » et une forme d'autorisation d'accès précoce (*priority medicines designation*) qui a permis de traiter des patients espagnols... et ainsi d'obtenir des revenus indispensables pour la poursuite des essais cliniques et la couverture des charges administratives multiples. Une étude de phase II est en cours dans 12 centres espagnols.

En France, l'activité en cellules CAR-T est rapportée dans plusieurs registres, tel DESCAR-T [14]. Le nombre des cellules CAR-T injectées (annexe 2, Figure 3) pour la période janvier 2018 - décembre 2022 a été de 1879 avec comme indication principale les lymphomes, et comme indication émergente les myélomes. La croissance est exponentielle et, au cours de l'année 2022, le nombre d'administrations a été de 685, soit une facture annuelle pour la seule fourniture des doses d'environ 240 millions €. La France dispose d'équipes susceptibles de mettre au point des cellules CAR-T académiques ciblant des antigènes tumoraux d'intérêt avec des résultats préliminaires *in vitro* et chez la souris, potentiellement intéressants, par exemple concernant l'hématologie (Besançon, Lille ; plateforme MEARY de thérapie cellulaire et génique de l'hôpital Saint-Louis à Paris) et les maladies auto-immunes (Paris-Necker, Rouen, etc). Ces équipes ne disposent pas de promoteurs privés ou institutionnels capables de mener des essais de phase II et III en vue de l'obtention d'une AMM. Mais elles pourraient être intéressées par la construction du site « Paris-cancer » à Saclay (un environnement avec 100 000 m² pour un centre d'oncologie prospective, des laboratoires de thérapie cellulaire, pour héberger des jeunes pousses, des équipes de R&D et des industriels) à condition qu'il s'y ajoute un budget de fonctionnement conséquent mais dans un futur qui ne semble pas proche.

La France est presque absente de la production industrielle des cellules CAR-T à la seule exception de la firme française *Cellectis* qui produit des cellules CAR-T allogéniques (cellules CAR-T universelles, UCAR, utilisant la technique d'édition du génome TALEN). En raison des lenteurs administratives et des difficultés de réglementation, la firme a dû s'implanter aux USA mais dispose toujours d'un site à Paris. Elle a dû faire appel à son partenaire américain *Allogene* pour des essais cliniques en vue d'une autorisation prévue par la FDA en 2026. Les lourdeurs administratives concernent par exemple la demande de débiter un essai : aux USA le statut IND (*Investigative New Drug*) obtient sa réponse en moins de 30 jours, alors qu'en France la réponse arrive après 12 mois. De plus, les investisseurs privés français sont d'une grande frilosité car l'investissement est perçu d'abord comme un « capital risque ». A l'inverse, il est plus facile de lever des capitaux et d'entrer en bourse (NASDAQ) aux USA. En plus des cellules CAR-T, d'autres agents d'immunothérapie très efficaces sont maintenant proposés: les anticorps monoclonaux soit nus (daratumumab pour le myélome), soit conjugués à des anti tumoraux (inotuzumab pour les leucémies aiguës lymphoblastiques) et les anticorps bispécifiques (fixant à la fois un antigène à la surface des cellules tumorales et un antigène à la surface des lymphocytes du patient pour activer leur cytotoxicité anti tumorale) à l'activité proche des CAR-T , tel le glofitamab pour le traitement des lymphomes [15,16] .

A 2 Le cas des hémopathies malignes et focus particulier sur le myélome

Les hémopathies malignes ont particulièrement bénéficié de l'arrivée de ces nouveaux traitements. Avec l'imatinib et pour la première fois, le traitement des cancers se fait à un niveau moléculaire : Il ne constitue pas un agent anticancéreux destructeur classique mais bien une molécule conçue pour bloquer des cibles bien caractérisées dans différentes tumeurs. Dès les premiers essais de phase I il est apparu que le pronostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC) allait être

bouleversé [17]. Avec les anciens traitements standards, la survie globale des patients atteints de LMC était en médiane de l'ordre de 5 ans ; elle est maintenant avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, l'imatinib et ses successeurs, de 85% à 15 ans [18]. La belle coopération entre la Chine et la France a aussi été à l'origine d'exceptionnels progrès avec le traitement de la leucémie à promyélocytes par arsenic et acide tout trans rétinoïque [19]. D'autres hémopathies ont vu leur pronostic aussi bouleversé (lymphomes) tout comme le myélome multiple (MM), exemple emblématique qu'il convient de détailler.

Le MM est une hémopathie maligne plasmocytaire pour laquelle la médiane d'âge au diagnostic est d'environ 70 ans. Le diagnostic est porté dans un tiers des cas chez des patients de 75 ans ou plus et environ un quart à 80 ans ou plus. Il représente 1% à 2% des cancers et 10 à 12% des hémopathies malignes, avec 5442 nouveaux cas en France en 2018 (2822 hommes et 2620 femmes, sex ratio 1,08). L'étude de cohorte observationnelle rétrospective de patients atteints de MM depuis 2014 à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) compte 5608 nouveaux cas et 33675 patients traités en France en 2020 contre 5223 nouveaux cas et 23673 patients traités en 2014, soit une augmentation d'environ 40% des cas prévalents [20].

La maladie reste incurable chez la grande majorité des patients, qui reçoivent plusieurs lignes de traitement, schématiquement un à quatre chez les patients de plus de 70-75 ans et cinq à dix, parfois plus, chez les plus jeunes. Tous les médicaments ont été approuvés comme des traitements continus, la limite à la prescription étant l'intolérance ou l'échec, ce dernier induisant très souvent la prescription d'un autre traitement continu. Sous l'angle du développement de nouveaux médicaments, le MM est un bon exemple de l'évolution rapide des traitements anticancéreux, englobant de nombreuses nouvelles approches thérapeutiques développées sur les 20 dernières années avec des immunomodulateurs, des inhibiteurs du protéasome, ou d'histone déacétylase, des anticorps nus couplés à une toxine ou bispécifiques (teclistamab, elranatamab) et des cellules CAR-T [21-24]. La recherche est extrêmement active, avec par exemple, à fin 2022, 46 essais en cours avec des anticorps anti CD38, 171 avec des CAR-T (dont 84 en Chine), et 28 avec des anticorps bispécifiques. Tous ces nouveaux médicaments rendent compte de l'augmentation des cas prévalents avec des médianes de survie globale, pour les patients dont le traitement débute en 2023, projetées à 12-15 ans pour les patients dits jeunes, éligibles à la greffe, et 6-8 ans pour les patients âgés (avec de fortes disparités selon le degré de fragilité des patients).

La dynamique d'approbation est soutenue, avec 13 médicaments ayant obtenu une AMM (parfois conditionnelle) depuis 2013, et tout laisse à penser qu'elle va se maintenir, voire s'amplifier. Ainsi, quatre médicaments ont été approuvés entre septembre 2021 et à la date de ce rapport, le melflufen, les CAR-T idecabtagene, vicleucel et ciltacabtagene autoleucel, et l'anticorps bispécifique teclistamab. Pour les trois derniers, l'approbation repose sur des essais de phase 2, situation maintenant assez fréquente en cancérologie, mais source fréquente de difficulté à l'étape d'évaluation post AMM, en vue d'obtention d'un accès précoce et/ou d'un remboursement par la solidarité nationale. La mise à disposition des nouveaux traitements « ni trop tôt ni trop tard » est un objectif partagé : elle doit à la fois garantir la sécurité des patients et ne pas induire de perte de chance par un accès trop tardif. Il faut rappeler ici que l'accès aux nouveaux médicaments du MM reste globalement bon en France, notamment depuis l'introduction de l'accès précoce et de l'accès compassionnel tels que définis depuis juillet 2021. A titre d'exemple, le schéma thérapeutique associant chez les patients âgés au diagnostic le lenalidomide et le daratumumab (avec la dexaméthasone), approuvé par l'EMA en novembre 2019 et considéré comme un standard de traitement robuste, n'était, à la date de septembre 2022 pris en charge que dans seulement 11 pays européens, dont la France. L'évolution récente de doctrine de la Haute Autorité de santé est à considérer mais le processus d'évaluation reste complexe et conserve des marges d'amélioration

[25]. Jusqu'au début des années 2000, le standard de traitement de plus de la moitié des patients restait l'association melphalan-prednisone (ou l'utilisation, au sens large, d'agents alkylants) dont le prix était négligeable. Même s'il reste difficile d'établir des coûts précis de traitement, tant la diversité des schémas thérapeutiques est importante, de même que leur modulation au fil du temps, paramètres auxquels il faut ajouter la possibilité d'accès à des génériques (bortezomib, lenalidomide) il peut être considéré que le coût de la première année de traitement dépasse fréquemment 100 000 euros et que le coût global du traitement d'un patient, pour les seuls médicaments peut se situer volontiers entre 1 et 2 millions d'euros. Aux USA, le prix annuel des combinaisons les plus utilisées en première ligne de traitement s'échelonnait en 2022 entre 224 000 et 765 000 USD. L'impact des prescripteurs sur les coûts reste limité, même s'il est sans doute utile de rappeler qu'il est souhaitable qu'ils se conforment aux recommandations de bonne pratique clinique et qu'ils fassent le choix d'un générique (ou d'un biosimilaire) chaque fois que cela apparaît possible

A3 : Les tumeurs solides : un poids financier lui aussi en augmentation

A3 1 : L'exemple des cancers broncho-pulmonaires

L'incidence des cancers bronchopulmonaires a diminué à un rythme régulier depuis 2006-2007, de 2,6 % par an chez les hommes et de 1,1 % par an chez les femmes ; l'incidence annuelle des cancers broncho-pulmonaires est en 2017 de 32260 chez les hommes et 16349 chez les femmes (données Francim).

Du fait de l'avènement des immunothérapies et des thérapeutiques ciblées, globalement, le taux de mortalité par cancer du poumon a diminué de 58 % entre 1990 et 2020 chez les hommes et de 36 % entre 2002 et 2020 chez les femmes [26].

Depuis 10 ans apparaît une modification du « *design* » des essais cliniques : plus d'essais de phase I/II et développement des essais *basket/umbrella* : on ne traite plus un type histologique mais une mutation. Le médicament anti-cancéreux est développé pour bloquer une cible bien identifiée laquelle peut être représentée sur plusieurs types histologiques de cancers.

Le cas des cancers broncho-pulmonaires est emblématique de cette évolution : la distinction épidermoïde versus non-épidermoïdes est moins considérée au profit de l'identification d'un cancer par une mutation précise. Tel est le cas par exemple des cancers avec mutation RET. Ainsi va-t-on plus traiter un cancer avec une mutation identifiée plutôt qu'un traitement en fonction de son type histologique. Ceci conduit l'industrie pharmaceutique à proposer des dossiers de demande d'AMM sur la base d'essais de phase II sur des entités oncologiques devenues des maladies rares.

A3 2 : Le mélanome métastatique : un modèle d'évolution thérapeutique ultrarapide

Avec 15 500 nouveaux cas de mélanomes cutanés estimés en 2018 en France métropolitaine (7 900 hommes et 7 600 femmes) et 1 800 décès (1 040 hommes et 840 femmes), ce cancer représente environ 4 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus. C'est l'un des cancers dont l'incidence comme la mortalité ont significativement augmenté depuis 40 ans.

Le mélanome est une tumeur qui a considérablement bénéficié des progrès thérapeutiques apportés par les inhibiteurs de points de jonction immunitaire et des thérapeutiques ciblées.

Entre 2011 et 2014 sont apparus sur le marché l'anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) et les deux anticorps anti PD-1 nivolumab et pembrolizumab [27-30]. L'ipilimumab, permet d'obtenir des

réponses de longue durée chez certains patients métastatiques, jamais vu auparavant (ASMR IV dans cette indication). Avec le nivolumab et le pembrolizumab des réponses plus importantes y compris complètes ont été observées et la combinaison anti-CTLA-4 anti-PD1 étant encore plus efficace (7 ans après le début du traitement, la survie globale est de 37,8% dont 23,8% sans progression). Parallèlement, les thérapies ciblées ne s'adressent qu'aux mélanomes porteurs d'une mutation BRAF présente dans 40 % à 50 % des mélanomes. Il s'agit de molécules orales associant un inhibiteur de BRAF (BRAFi) et un inhibiteur de MEK (MEKi) ; utilisées en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne, après échec de l'immunothérapie elles donnent des taux de réponse de 65-70 % en 1^{ère} ligne avec un allongement de la survie globale à 5 ans de l'ordre de 34% en 1^{re} ligne.

Très vite ces résultats au stade métastatique ont ouvert la voie à des traitements adjuvants, post-chirurgie ganglionnaire avec des *rappports des risques* versus placebo très significatifs (entre 0.40 et 0.50) pour la survie sans récurrence avec un suivi supérieur à 5 ans. Cependant l'amélioration de la survie globale n'a pas encore été démontrée. L'effet avec les anti-PD1 est le même pour les patients mutés BRAF ou non. Les combinaisons de BRAF et MEK inhibiteurs pour les mélanomes mutés BRAF ont la même efficacité que l'anti-PD-1 avec un suivi de 5 ans, alors que l'on pouvait craindre le développement d'une résistance secondaire. Les deux types de traitement disposent d'AMM en France pour une durée de traitement d'un an. La dernière étape qui vient d'être franchie avec un bénéfice assez évident consiste à faire un traitement médical avant la chirurgie [31-34].

En France, le libellé exact de l'indication remboursée pour la combinaison est « *En 1^{ère} ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.* ». Or, les dernières données confirmées par les recommandations européennes montrent que l'immunothérapie combinée est le traitement le plus efficace en première ligne chez les patients BRAF mutés et, de ce fait, recommandé. De la même manière, le traitement le plus efficace sur les métastases cérébrales est l'immunothérapie combinée quel que soit le statut BRAF. Ainsi, l'AMM européenne est-elle large « *YERVOY en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique)* » ; il n'y a pas de précisions de ligne de traitement de statut BRAF, sur les métastases cérébrales, etc... La contrainte est qu'en France, le remboursement se fait sous certaines conditions : **première ligne, BRAF non muté, PS 0-1, sans métastase cérébrale active**. Dans la réalité, les pharmacies hospitalières des CHU, si elles sont contrôlées par l'Assurance Maladie doivent justifier de l'utilisation de l'immunothérapie combinée pour les patients hors conditions pour obtenir un remboursement. La littérature et les recommandations européennes sont très aidantes sur ce point. Sans justification scientifique, les CHU pourraient risquer le déremboursement des dossiers. Depuis 2011, l'arrivée séquentielle de 8 molécules a grandement amélioré la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique, mais compte-tenu du bénéfice clinique important apporté par ces médicaments, ils ont obtenu des prix élevés, jusqu'à 1000 fois supérieurs aux chimiothérapies, posant la question de l'impact budgétaire et de l'efficacité de ces traitements. Enfin, l'impact et l'évolution de ces nouvelles séquences de traitement sur la qualité de vie des patients, reste peu décrits.

En 2017, le coût de la prise en charge du mélanome métastatique a été estimé à 269 682 € [IC95% : 244 196 ; 304 916] par patient, soit un coût multiplié par environ 165 depuis 2004, essentiellement lié à l'augmentation des coûts de traitements ainsi qu'à une survie prolongée. Au sein de la population **BRAF**, seules deux stratégies sont présentes sur la frontière d'efficacité. A un seuil de 150000 € la stratégie monothérapie ciblée - anti-PD1 a environ 100% de chance d'être efficace. A partir d'un seuil de 300000 € la stratégie anti-PD1-bithérapie ciblée présente 60% de chance d'être efficace. Le ratio différentiel coût-résultat de la stratégie anti-PD1- Bithérapie ciblée par rapport à la stratégie monothérapie ciblée - anti-PD1 est estimé à 180 441 €/QALY. Au sein de la

population **non mutée**, les quatre stratégies sont sur la frontière d'efficience. Pour des seuils compris entre 0 et 800 000 € seule la stratégie chimiothérapie-immunothérapie présente plus de 50% de chance d'être efficiente.

Le tableau 1 suivant donne les coûts des traitements par pembrolizumab et nivolumab

Tableau 1

Inhibiteurs	pembrolizumab 200	pembrolizumab 400	nivolumab 240	nivolumab 480
Prix	5 294,08 €	10 588,16 €	2 481,18 €	4 962,36 €
GHM 28Z07Z public	418,51 €	418,51 €	418,51 €	418,51 €
Séances/an	17,38	8,7	26,07	13,03
Coût annuel	99 284,81 €	95 758,03 €	75 594,92 €	70 112,74 €
Recettes CH/CHU/CLCC	7 273,70 €	3 641,04 €	10 910,56 €	5 453,19 €

Coût des cures de la combinaison anti CTLA 4 / Anti PD1. Pour un poids moyen d'un patient de 70 kg, pour une dose de 3mg/kg d'ipilimumab, compte tenu d'un prix au mg de 58,6€ TTC le coût par administration équivaut à 12 307€ ; 1mg/kg nivolumab au prix du mg = 10,33€ TTC : par administration = 723 € ; une cure nivolumab + ipilimumab pour 1 patient de 70 kg coûte environ 13 000 €. Pour les traitements anti BRAF – anti MEK (posologies usuelles), le coût mensuel se situe entre 10 310,24 € et 13 585,76 €.

A3 3 : Les sarcomes et le coût de leurs traitements

Les sarcomes constituent un ensemble hétérogène de cancers des tissus conjonctifs, avec une incidence globale de 9,5/100 000/an chez l'adulte avec plus de 150 sous-types histologiques dans la classification OMS la plus récente [35-37], incluant trois grades de malignité et une classification moléculaire qui inclut des réarrangements génomiques (translocations, mutations, amplification, pertes de gènes suppresseurs de tumeur, etc.). Ils représentent 1 % à 2 % de tous les cancers chez l'adulte, mais 15 % chez l'enfant. Les sarcomes représentent donc un groupe de maladies très fragmenté. La caractérisation des anomalies génétiques somatiques permet leur classification diagnostique et pronostique, et de prédire l'efficacité de traitements ciblés. Le premier cas de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) traité par imatinib a ouvert la voie des thérapeutiques ciblées des sarcomes [38].

En situation adjuvante, le seul exemple standard de guidage de la décision de traitement est celui des GIST porteuses de mutations de KIT ou PDGFRA sensibles à l'imatinib, où un traitement de trois ans post-chirurgical permet d'améliorer significativement la survie des patients à haut risque de rechute [39].

Hors ostéosarcome, sarcome d'Ewing et rhabdomyosarcomes, où les traitements cytotoxiques adjuvants et néoadjuvants sont standards [40], les traitements cytotoxiques (doxorubicine, ifosfamide, DTIC) peu onéreux sont réservés à la phase avancée, où ils procurent une médiane de survie sans progression (SSP) de 6 mois et de survie globale voisine de 24 mois en première ligne [40]. La trabectedine dispose d'une AMM dans l'Union Européenne mais, médicament onéreux, n'est pas sur la liste en sus en France. En revanche la gemcitabine, le paclitaxel et le docetaxel, enregistrés pour d'autres indications, mais ne disposant pas d'AMM, sont largement prescrits [41]. Plusieurs traitements ciblés sont identifiés comme très actifs dans certains sous-types moléculaires rares sur le territoire national (sunitinib, regorafenib, ripretinib, avapritinib dans les GIST, pazopanib dans les sarcomes des tissus mous non liposarcomes [39, 41]. Certains

traitements actifs dans des sous-types moléculaires très rares (incidence inférieure à 1/10⁶/an) sont démontrés très actifs (taux de réponse > 50 %, médiane de SSP > 12 mois, médiane de survie non atteinte dans des études sans bras contrôles, du fait de leur rareté) ne sont pas pris en charge par la collectivité, et sont donc soit non prescrits (car trop coûteux et non pris en charge pour les hôpitaux ou les patients) ou prescrits de manière anecdotique : crizotinib dans les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires avec translocation ALK, larotrectinib ou entrectinib dans les sarcomes avec translocations impliquant NTRK1-3 ou Ros1, selpercatinib pour quelques rares sarcomes porteurs de translocations RET [42]. Parmi les immunothérapies, le sarcome alvéolaire des parties molles (dont l'incidence est proche de 0,1/10⁶/an) répond dans plus de 40 % des patients à un traitement par immunothérapie le plus souvent de manière durable et dispose d'une AMM pour un anti-PDL1 (atezolizumab) aux USA. Le tableau 2 résume les principales indications de thérapeutiques ciblées et leurs disponibilités dans ces indications. Tous ces médicaments sont approuvés par la FDA, mais en France existe un découplage entre les AMM et les prises en charge, tout particulièrement dans les cancers rares, qui augmentent pourtant en nombre du fait des progrès de la médecine de précision.

Tableau 2 : indications des principales thérapeutiques ciblées dans les GIST.

DCI	Indication	Nombre de patients annuels	Résultats	Prix mensuels (€)
Imatinib	GIST L1 et adjuvant	400	SG 6 ans	2270
Sunitinib	GIST L2	300	SG 1,5 ans	4388
Regorafenib	GIST L3	250	SG 1,5 ans	2553
Avapritinib	GIST PDGFRA D842V	20	SSP 28 mois	6020
Pazopanib	Sarcomes	1200	SSP 4 mois	2813

Sg : survie globale ; SSP : survie sans progression ; GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales ; L : ligne de traitement.

A4 Une réelle préoccupation : la disponibilité des médicaments anti-cancéreux

Il y a lieu de souligner la question de la disponibilité des médicaments anticancéreux donc du risque de rupture d'approvisionnement. Le risque de pénurie de médicaments peut être évité grâce à trois moyens: 1) ne plus travailler à flux tendus et prévoir des stocks de médicaments de 4 à 6 mois ; 2) rapatrier en France et dans l'Union Européenne les procédés de chimie fine pour la fabrication des principes actifs ; 3) mettre en place en France une structure de type « CIVICA » c'est-à-dire une coopérative permettant la fabrication et la mise sur le marché des médicaments à des prix raisonnables particulièrement ceux d'intérêt thérapeutique majeur (ITM). Le groupement sans but lucratif « *Civica Rx* » aux États-Unis mérite d'être présenté. En septembre 2018, plusieurs acteurs du monde de la santé, à l'initiative de sept groupements sanitaires et trois structures à visée philanthropique, se sont associés pour créer une **structure sans but lucratif et sans capital-actions** en vue de produire ou de passer des marchés pour l'acquisition de médicaments exposés à de fortes tensions d'approvisionnement ou d'importantes augmentations de prix et de **garantir ainsi des volumes de médicaments aux hôpitaux et cliniques à un prix fixe**, quelle que soit la quantité achetée. Initialement focalisée sur la fourniture de 14 médicaments, l'entreprise *Civica Rx* assure, à ce jour, l'approvisionnement des établissements de santé pour

40 médicaments et envisage de monter à **100 références d'ici 2023**. Pour mener à bien ses missions, la compagnie s'appuie sur des partenariats avec des entreprises et sous-traitants pharmaceutiques. En effet un modèle de type *CIVICA* devrait être mis en place en France ; il ne s'agit pas uniquement d'une centrale d'achat mais d'une organisation qui utilise des compétences pour fabriquer des médicaments et les distribuer à moindre coût. Un tel modèle public-privé serait plus vertueux et permettrait de retrouver une certaine maîtrise de la chaîne du médicament ; mais cela ne se fera pas sans un certain savoir industriel à restaurer. Par ailleurs il serait de la responsabilité des industriels, dans le cadre d'un partenariat public-privé de type *Civica Rx* de constituer le stock de médicaments ITM ; avec des pénalités en cas de non-respect des clauses de partenariat.

B Une augmentation rapide du prix et du coût des traitements anticancéreux en France et dans les pays développés.

Les dépenses de médicaments anticancéreux dans le monde ont cru en moyenne de 13 % par an entre 2017 et 2021. Cette croissance devrait s'infléchir à 11 % durant les 5 prochaines années (biosimilaires, thérapies de niche ; prospective du LEEM). Cette croissance est essentiellement liée à l'augmentation des volumes, surtout au sein de l'UE, du fait de l'augmentation du nombre de patients traités. Ce nombre rapporté à la population reste 5 à 10 fois plus élevé dans les pays développés (la population traitée pour un cancer a augmenté de 300 000 personnes entre 2015 et 2019 en Europe). L'augmentation de la durée des traitements est aussi un facteur expliquant l'augmentation des dépenses. Le nombre de nouveaux traitements anti-cancéreux ne cesse d'augmenter. Cinq lancements par an existaient jusqu'en 2012, puis 11/an jusqu'en 2016 et 21/an depuis 2017. La durée médiane d'accès au marché ne cesse de se raccourcir depuis 2017 : 60% des traitements ont été lancés en 2020 et 2021 à moins de 10 ans de leur dépôt de brevet ; 20% ont été lancés à moins de 5 ans avec un risque de données immatures. Une majorité de ces nouveaux médicaments intéresse de faibles populations (médicaments orphelins) ; la moitié sont des innovations de rupture, la moitié ont de nouveaux mécanismes d'action ; une majorité fait l'objet d'enregistrements accélérés sur la base d'essais immatures (phase I-II, 1 seul essai, monobras) [43] (annexe 3).

En France, les dépenses retenues pour l'affectation aux différentes pathologies, traitements ou événements de santé sont les dépenses remboursées par l'Assurance Maladie obligatoire (quel que soit le régime d'affiliation) qui sont individualisables, c'est-à-dire rattachables à un individu. Elles ne comprennent pas les rémunérations forfaitaires des professionnels non rattachables à un individu (FIR, MIGAC, etc). En 2020, 168 milliards d'euros ont été remboursés par l'ensemble des régimes pour la prise en charge de près de 66,3 millions de personnes. Les pathologies et traitements chroniques représentent près de 62% de cette dépense (environ 104 milliards d'euros), et concernent 36% de la population (soit près de 24 millions de personnes pour l'ensemble des régimes). À l'opposé, 56 % de la population, soit plus d'un assuré sur deux, a reçu uniquement des soins qualifiés de « courants » [source : IQVIA Institute, Avril 2022].

Selon la cartographie de la CNAM par pathologie, le cancer représente 12,6% des dépenses. Parmi les 21,2 milliards d'euros affectés aux cancers, 90% concernent les cancers en phase active de traitement et 10% les cancers sous surveillance. On notera le poids important des cancers du sein (3,6 milliards d'euros), du poumon (2,7 milliards d'euros), du côlon (1,9 milliard d'euros) et de la prostate (1,9 milliard d'euros), qui représentent 47% des dépenses mobilisées.

Le principe de la liste en sus permet d'élargir la prise en charge de certains traitements onéreux. La consommation de médicaments comprend, en plus des médicaments dispensés en ambulatoire, des médicaments facturés « en sus » dans les hôpitaux et les cliniques. Ces médicaments de la liste *en sus*, innovants et coûteux, sont pris en charge à 100% par la Sécurité

sociale en plus du forfait d'hospitalisation. Ce poste s'élève à 4,2 milliards d'euros en 2021, en forte augmentation (20% d'augmentation par rapport à 2020, à 3,5 milliards d'euros). Ce montant inclut les médicaments sous le régime dérogatoire de prise en charge de médicaments innovants avant leur autorisation de mise sur le marché. Aux dépenses de ces médicaments « en sus » viennent se retrancher des remises conventionnelles spécifiques aux établissements, d'un montant de 1,7 milliard d'euros en 2021.

La liste *en sus* a vocation à augmenter car elle intègre les innovations. Le top 20 des produits de la liste en sus MCO publics sont en majorité des anticancéreux (ils représentent 70% des produits de la liste en sus) : Keytruda® représente 21% du total, Opdivo® 7,4% et Darzalex® 7,2%. Beaucoup d'entre eux sont nouveaux et les cellules CAR-T ont un prix unitaire de l'ordre de 300 000 €.

Toutefois les remises sont conséquentes. Selon les comptes de l'assurance maladie, hors remise la liste en sus qui représente 5 milliards d'euros évolue après la remise conventionnelle à 4,2 milliards. Certains produits (que nous ne connaissons pas) certains produits font l'objet d'une forte remise jusqu'à 50 à 60%. Les premières boîtes d'imatinib étaient facturées 4000 euros l'unité et actuellement une boîte d'imatinib générique coûte 1400 €.

C Des essais cliniques améliorables et un manque d'études pharmaco économiques.

La qualité des essais conduisant aux autorisations de mise sur le marché des médicaments anticancéreux est loin d'être optimum et il y a lieu de craindre que nombre de ces produits ne donnent finalement pas satisfaction : on peut déplorer l'absence d'effet sur la survie et le peu d'information sur la qualité de vie. Deux études publiées ces dernières années portant sur les dossiers soumis à l'EMA soulignent ces faiblesses.

De 2009 à 2013, l'EMA a approuvé l'utilisation de 48 médicaments anticancéreux pour 68 indications [44]. Parmi celles-ci, huit indications (12%) ont été approuvées sur la base d'une étude mono bras. Au moment de l'autorisation de mise sur le marché 24 de ces 68 médicaments (35%) permettaient une prolongation significative de la survie. L'ampleur du bénéfice sur la survie globale allait de 1,0 à 5,8 mois (médiane de 2,7 mois). Au moment de l'AMM une amélioration de la qualité de vie était notée dans sept des 68 indications (10%). Sur les 44 indications pour lesquelles il n'y avait pas de preuve d'un gain de survie au moment de l'autorisation de mise sur le marché, il y a eu, au cours de la période de post-commercialisation qui a suivi, des preuves de prolongation de la vie dans trois cas (7%) et des bénéfices signalés sur la qualité de vie dans cinq cas (11%). Sur les 68 indications cancéreuses approuvées par l'EMA et avec un suivi médian de 5,4 ans (minimum 3,3 ans, maximum 8,1 ans), seules 35 (51%) ont montré une amélioration significative de la survie ou de la qualité de vie, tandis que 33 (49%) sont restées incertaines. Une étude plus récente, sur 5 ans (2015 à 2020) a analysé l'activité de l'EMA en oncologie [45]. Sur la période considérée l'EMA a délivré 132 nouvelles indications (81 extensions d'indications) pour 62 médicaments oncologiques. Dans environ la moitié des indications (47%), l'approbation était basée sur des biomarqueurs. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et les inhibiteurs de transduction du signal étaient les deux catégories de médicaments les plus représentatives (62%). La plupart des indications concernaient le stade avancé (91%) et le traitement de première ligne (66%). Les types de tumeurs les plus fréquents étaient le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (24%), le cancer du sein (16%) et le mélanome (10%). Deux tiers des indications (73%) ont été approuvées sur la base d'essais de phase III. La survie globale (SG) n'a représenté le critère d'évaluation principal que dans 39% des indications, principalement dans le cadre d'un traitement avancé (98%) et d'essais sur des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (80%). Presque

tous les inhibiteurs du cycle cellulaire et du mécanisme de réparation de l'ADN ont été approuvés sur la base de données relatives à la survie sans progression. Dans les essais pivots portant sur les inhibiteurs de la transduction du signal, le taux de réponse objective était le principal critère d'évaluation (45%). La qualité de vie n'a jamais été considérée comme un critère principal. Il y a donc un nombre non négligeable de médicaments anti cancéreux acceptés en dehors du contexte d'un essai de phase III (27% dans cette étude). Les essais analysés dans ces 2 publications n'ont pas fait l'objet d'études de pharmaco-économie. Ces questions ont été discutées au cours de l'audition du président de l'Institut National du Cancer (INCa), le Pr N Ifrah, qui a abordé la question posée par les essais précoces avec des comparateurs inadaptés, des marqueurs de substitution peu fiables et donc des prescriptions basées sur des dossiers d'évaluation de qualité discutable. Il a indiqué que : « les deux tiers des AMM sont données sur la base de marqueurs de substitution mais dans moins de la moitié des cas il y a eu un lien entre le marqueur et la survie. Par ailleurs les firmes ne demandent pas d'AMM en oncologie pédiatrique ce qui oblige les pédiatres à des prescriptions hors AMM ».

D LES INSTANCES « REGULATRICES » l'AMM, la prise en charge et la fixation des prix

D1 L'AMM : un compromis raisonnable et protecteur, mais encore trop contraignant aux dires des industriels et des associations de patients.

Les raisons d'être de l'AMM sont de ne proposer aux patients que des médicaments efficaces et de sécurité d'emploi acceptable, au regard de la gravité de la maladie à traiter. Dans les faits, l'AMM résulte d'un compromis entre une mise à disposition la plus rapide possible et une estimation suffisamment fondée de sa balance bénéfices/risques. Or, s'il est indispensable de donner du temps au temps pour que l'estimation d'un énième traitement de l'hypertension artérielle ou du diabète de type 2 soit la plus étayée possible, il n'en va pas de même lorsqu'il s'agit de mettre à disposition des patients des médicaments présumés comme des progrès thérapeutiques majeurs face à un besoin thérapeutique non couvert. Sous la pression bien compréhensible des Sociétés savantes et des associations de patients concernées, la rigueur méthodologique, la pertinence de critères d'évaluation voire la sécurité d'emploi pourraient être moins exigeants. Une telle situation dégradée paraît actuellement concerner nombre de cancers, à la lumière du paradigme de la thérapeutique dite de précision. Il en résulte que certains candidats-médicaments ne disposant que de fortes présomptions d'efficacité peuvent se voir octroyer une AMM et être mis sur le marché dans l'attente de l'obtention de données complémentaires plus probantes. C'est ainsi que dans l'Union Européenne des AMM conditionnelles peuvent être attribuées, par dérogation, à des produits dont la balance bénéfices/risques n'est pas encore parfaitement déterminée. Une situation analogue existe aux USA (FDA) avec la procédure dite accélérée (*fast track*) qui fait l'objet de débats voire de polémiques [46].

D2 La prise en charge des médicaments en France : trop frileuse ? Son évaluation préalable inadaptée ?

En France, c'est la Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé, qui a la mission de conseiller le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la solidarité nationale. Elle doit, en particulier, apprécier tout nouveau médicament (ou nouvelle indication d'un médicament déjà évalué) disposant d'une AMM sur deux critères. Le premier est le Service Médical Rendu (SMR), autrement dit l'intérêt thérapeutique, qu'elle peut qualifier d'insuffisant, auquel cas elle déconseille la prise en charge ou

de suffisant avec des niveaux : important (proposition de prise en charge à 65%), modéré (30%) ou faible (15%). En pratique, dans le domaine des cancers qui sont des affections de longue durée (ALD), tous les médicaments qui n'ont pas un SMR insuffisant sont pris en charge à 100%, le niveau de SMR n'étant alors qu'un indicateur de performances auquel les entreprises pharmaceutiques sont cependant très attentives dans un cadre concurrentiel. Le deuxième critère est l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qui traduit le niveau de progrès thérapeutique apporté par le nouveau médicament versus les traitements déjà disponibles. On en distingue 5 niveaux : majeur (ASMR 1), important (ASMR 2), modéré (ASMR 3), minime (ASMR 4), le niveau 5 signifiant « absence de progrès » (annexe 4).

Le niveau d'ASMR attribué sert de base aux négociations ultérieures entre l'industriel et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) pour la fixation du prix (Cf. infra).

Certains spécialistes ont pu reprocher à la CT d'être sévère dans ses évaluations jugées par ailleurs inadaptées à certains domaines comme celui des cancers, en exigeant des résultats portant sur des critères cliniques de type morbidité (au premier chef la survie globale) et qualité de vie et pas seulement sur des critères intermédiaires, voire de simples biomarqueurs. Pourtant certaines voix plaident au contraire, dans la littérature anglo-saxonne, pour davantage d'exigence en matière d'évaluation de la part des agences accordant les AMM et soulignent l'existence non exceptionnelle d'avis favorables pour de résultats médiocres. Dans les faits, la décision de prendre en charge des nouveaux médicaments sur des données préliminaires (ou non encore stabilisées) est souvent difficile, sauf à faire des hypothèses de gestion. A ce propos, des avis défavorables à la prise en charge (SMR insuffisant) de médicaments des cancers ont été récemment rendus par la CT dans le cas d'extensions d'indication (Tecentriq®, Tabrecta®, Keytruda®) en raison de données limitées trop immatures et /ou de trop faible niveau de preuve. Les extensions d'indications sont notables pour les inhibiteurs de points de jonction (annexe 3). La CT étant une commission de la comparaison, il lui est donc difficile de se prononcer sur un éventuel progrès sans essai comparatif. Toutefois, sa doctrine évolue dans le sens souhaité par les critiques : une étude monobras (sans bras comparateur) pourrait être acceptée (avec tout de même dégradation du niveau de preuve) à la condition qu'il n'ait manifestement pas été possible d'évaluer le nouveau médicament dans un essai comparatif et dans la mesure où le choix d'un comparateur indirect (évolution spontanée sous soins de support par exemple, cohorte, etc.) aura été fait lors de la rédaction du protocole de l'étude fournie et rigoureusement apparié. Il y a lieu de rappeler aussi que plus la taille de l'effet d'un nouveau traitement est importante, moins on est réticent à lui opposer un faible niveau de preuve.

Après l'avis de droit commun, des études post-inscription en vie réelle sont parfois demandées lorsqu'une réévaluation est planifiée ; toutefois, ces études peinent à améliorer l'évaluation initiale du fait de la fréquente insuffisance méthodologique, y compris en termes de qualité de vie. Par ailleurs, la CT place en priorité la révision -à tout moment- des dossiers pour lesquels de nouvelles données sont disponibles.

Globalement, l'évaluation du médicament comporte deux grandes étapes, l'instruction (*assessment*) et l'appréciation (*appraisal*). Il est peu probable que la mise en place prochaine d'une instruction européenne commune de type *Health Technology Assessment (HTA)*, court circuitant éventuellement une partie de l'évaluation faite par la CT, ait une influence majeure sur l'aval, c'est-à-dire la fixation des prix, chaque état membre restant maître de ses priorités de santé, mais aussi de sa politique de santé et de son financement.

D3 Liste en sus et accès précoces

D3 a CT et liste en sus. Un certain nombre de médicaments, particulièrement en oncologie, sont tellement coûteux au regard du forfait des GHS que leur emploi ne serait pas envisageable sans un financement distinct. C'est dire qu'un médicament onéreux non inscrit sur la liste en sus ne sera pas utilisé pour traiter les patients. Or, le niveau d'ASMR fait partie des critères permettant cette inscription et les produits à ASMR 5 (absence de progrès) ne peuvent être inscrits. Encore faut-il ajouter qu'un nouveau médicament faisant jeu égal (ASMR 5) avec un médicament déjà inscrit avec une ASMR significative sera inscrit. Il en résulte néanmoins que la CT est accusée, lorsqu'elle octroie une ASMR 5 ne permettant pas l'inscription d'un nouveau produit, de ne pas permettre une prise en charge optimale des patients. Cette critique mérite discussion : si aucun progrès démontré n'est apporté par le nouveau produit, en quoi son utilisation est-elle essentielle ? Avoir obtenu une AMM ne signifie pas que l'on apporte un progrès thérapeutique. Ne pas reconnaître un progrès thérapeutique à un nouveau médicament ne remet pas en cause la validité de son AMM. Tout cela est indéniable dans un contexte où l'obtention de résultats moyens dans un essai clinique a du sens. C'est plus discutable dans le cas de traitements sur mesure.[47].

D3 b Accès précoce des médicaments

Dans le droit fil des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) ont été institués, pour les remplacer, les accès compassionnels et les accès précoces. Les accès compassionnels sont gérés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les accès précoces sont gérés par la HAS (sur avis de la CT), décisionnaire dans le domaine. Il s'agit de mettre le plus précocement possible à disposition des patients des produits qui sont en instance d'AMM, ou qui disposent déjà d'une AMM sans avoir commencé ou achevé le processus habituel de négociation du prix. Cette procédure peut faire gagner plus de 6 mois pour la mise à disposition. Une série de critères très stricts sont imposés à la HAS pour rendre une décision favorable, parmi lesquels le caractère présumé innovant et l'absence d'alternative thérapeutique. Dans le cas où le produit n'aurait pas encore une AMM, la HAS demande à l'ANSM son avis quant au rapport bénéfices/risques en l'état pourtant encore incomplet des connaissances le concernant.

Cette procédure est particulièrement bienvenue dans le domaine des innovations en oncologie. A ce jour, près de 9 accès précoces sur 10 ont été autorisés en oncologie, et les refus ont été argumentés.

D4 La fixation des prix : une procédure encadrée mais ne maîtrisant pas les revendications excessives

Il revient au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS, organisme interministériel et interinstitutionnel) de négocier les prix des médicaments avec les industriels exploitants dans un contexte très contraint faisant intervenir la réglementation (code de la sécurité sociale), les lettres d'orientation des ministres et l'accord-cadre CEPS-LEEM (Les Entreprises du Médicament). Ces prix dépendent largement des niveaux d'ASMR mais aussi, dans une moindre mesure assez opaque, de facteurs industriels tenant à la présence d'activités industrielles en France et/ou dans l'Union Européenne. Par ailleurs, il y a lieu de distinguer le prix facial (celui affiché et connu de tous) et le prix réel couvert par le secret des affaires qui résulte d'une décote variable pouvant atteindre 30 à 40%. La réglementation prévoit que tout produit n'apportant pas de progrès (ASMR 5) doit induire des économies pour l'Assurance maladie. Pour les produits ayant obtenu une ASMR 1, 2 ou 3, l'industriel est en droit de revendiquer un prix européen situé dans la fourchette des prix britanniques, allemands, espagnols et italiens ; il revient au comité de proposer et d'obtenir le prix le plus avantageux sans être au-dessous des 4 précités. Pour les médicaments ayant obtenu une ASMR 4, une vraie négociation s'engage qui devrait permettre de ne pas les payer plus cher que

ses comparateurs. Certaines circonstances ne permettent pas de considérer la négociation payeur-industriel comme équilibrée et librement consentie ainsi que l'exigerait l'éthique procédurale. Un exemple en est donné par la très grande difficulté, à la fois d'ordre politique et d'ordre moral pour un payeur représentant un État, de refuser de payer une innovation au motif que son prix revendiqué est « trop » élevé, lorsqu'il s'agit d'un médicament destiné au traitement d'une maladie de mauvais pronostic dont le besoin thérapeutique n'est pas ou mal couvert. Le pouvoir de négociation du payeur est alors très limité et celui de dire « non » quasiment nul.

D5 Comment être juste dans l'attribution des prix ? : éthique déontologique et éthique utilitariste (implication des sociétés savantes, rôle des associations).

Le caractère onéreux des médicaments utilisés dans le traitement du cancer soulève des problèmes de justice distributive et d'équité, dans un contexte de contraintes budgétaires. Les dépenses de santé n'étant pas indéfiniment extensibles, il est nécessaire de s'interroger sur le coût d'opportunité de certains traitements anti-cancéreux dont le prix est inhabituellement élevé. Comment donner aux uns sans retirer aux autres ?

Il faut commencer par se demander si les prix pratiqués par les entreprises pharmaceutiques ne sont pas excessifs. En effet, l'opinion publique serait à bon droit indignée d'apprendre que, des augmentations de dépenses de santé ou la mise en œuvre de dépenses de rationnement ont été instaurées pour augmenter le profit d'entreprises privées. Le comité « éthique et cancer » à deux reprises, en 2011 [48], et plus récemment en 2017 [49], a estimé que des mesures devraient être prises pour que les négociations entre payeur et industriels soient plus transparentes et équilibrées. L'instance éthique dénonce l'opacité des acteurs de l'industrie pharmaceutique dont les marges bénéficiaires seraient plus ou moins dissimulées sous des coûts artificiellement majorés. Seule la transparence permettrait de savoir si un prix est justifié.

En 2020, le Comité consultatif national d'éthique a renchéri en dénonçant une absence de transparence qui fait craindre une pratique de prix « abusifs », trop éloignés du coût de l'innovation thérapeutique [50].

De ces éléments de réflexions éthiques, l'Académie nationale de médecine tire l'enseignement que le prix d'un médicament ne sera juste que s'il respecte au moins trois principes :

-Le principe de dignité, selon lequel toute vie vaut une vie. Un calcul en termes de retours sur investissement introduirait une discrimination entre les patients. Parler de rentabilité lorsqu'il est question de sauver un patient ne fait pas honneur à la personne qui est « une fin en soi et non un simple moyen », selon la formule de Kant. Sa souffrance doit être soulagée sans calcul ni arrière-pensée. Aussi l'État doit-il mobiliser les fonds que nécessite une prise en charge optimale de chaque patient qui reste porteur d'une valeur inestimable, quelles que soient les infortunes de son existence. L'hospitalité inconditionnelle que les services de cancérologie accordent au patient, quel que soit le stade de sa maladie, témoigne de la valeur suprême accordée à la personne. L'égalité en dignité de toutes les personnes est un principe d'éthique déontologique [51] qui se traduit à travers une règle d'équité d'accès aux soins. Toutefois, en acceptant de payer le prix fort pour sauver des patients atteints d'une maladie aiguë, l'opérateur public risque d'entraîner un déremboursement partiel de la prise en charge de malades chroniques. Inversement, s'il veut préserver les équilibres globaux, il doit renoncer à prendre en charge les patients dont l'espérance de vie en bonne santé est limitée.

C'est cette deuxième option que les Britanniques ont choisie en ayant recours à la méthode des QALY ("année de vie ajustée par sa qualité") qui peut conduire à ne pas engager de thérapeutiques dans certains cancers métastatiques par exemple. La méthode des QALY est une mise en application de l'éthique utilitariste selon laquelle nous devons rechercher le plus grand bien-être du plus grand nombre de personnes, en renonçant à vouloir satisfaire tout le monde [52]. Elle n'est pas compatible avec notre culture et juridique. Son coût symbolique et humain mettrait en péril notre contrat social.

-Le principe de justice sociale (ou redistributive) qui impose que les richesses prélevées par l'impôt puissent bénéficier aux membres de la société dont la qualité de vie est dégradée par la maladie [53]. Chacun doit obtenir une aide proportionnée à ses besoins. C'est pourquoi l'opérateur public doit veiller à ce que la prise en charge des uns ne se fasse pas au détriment de celle des autres, en respectant une répartition équitable des ressources rares. Le cas échéant, il devra faire pression sur l'industriel pour éviter que les prix onéreux de certains médicaments n'entraînent un rationnement synonyme de perte de chance pour des patients délaissés. Le principe de justice sociale doit s'incarner à travers le rétablissement de l'égalité des chances, en donnant plus à ceux qui ont peu, le cas échéant par une augmentation de l'enveloppe budgétaire dévolue à la santé (quitte à réduire le montant alloué à un autre poste budgétaire).

Ce même principe fait qu'il n'est pas admissible que certains patients puissent acheter à grand prix, à l'étranger, un produit non encore disponible en France.

-Le principe de justice commutative qui énonce qu'une négociation est juste lorsque les deux parties se mettent l'une à la place de l'autre [54]. L'opérateur public doit comprendre les contraintes fortes de l'industriel et reconnaître sa contribution au progrès sanitaire et à l'intérêt collectif ; l'industriel possède un savoir-faire qui n'entre pas dans les compétences du secteur public. Réciproquement, l'industriel doit se mettre à la place de l'opérateur public, reconnaître la légitimité des attentes de l'État en matière de maîtrise des dépenses de santé. Les griefs pouvant être adressés ponctuellement aux laboratoires pharmaceutiques (comme le défaut de transparence) ne doivent pas conduire à sous-estimer la contribution qu'ils apportent au bien commun. En vertu de la justice commutative, l'organisme public doit faire l'effort de reconnaître que l'industrie pharmaceutique est un rouage essentiel du système de santé. Outre les bénéfices d'un traitement à l'échelle individuelle pour les malades et leurs proches, force est d'admettre les bénéfices réalisés à l'échelle collective comme la reprise d'une activité économique par des patients rétablis. Il serait donc contraire à l'esprit de la justice commutative de limiter les frais des laboratoires aux seuls coûts de production, alors que s'y ajoutent non seulement le coût de la recherche et du développement du médicament, mais encore le coût des recherches sur des molécules ayant échoué.

RECOMMANDATIONS

Le groupe de travail de l'Académie nationale de Médecine a, au fil des auditions, abordé les multiples problèmes posés par les coûts des médicaments anticancéreux. Le cancer qui affecte 382 000 patients par an en France (rapport de l'INCa de 2018), représente une charge financière importante s'amplifiant chaque année. Ceci du fait d'une augmentation nette de la prévalence des pathologies cancéreuses, d'une augmentation de la mise sur le marché de nouveaux médicaments dont le prix unitaire est très important. Un tel sujet aborde de multiples questions outre celles des prix, celle de la disponibilité des produits, de la souveraineté nationale à produire ces produits et donc sa réindustrialisation, de l'évolution de la méthodologie des essais cliniques, de l'attente des patients à pouvoir bénéficier de produits efficaces et fiables. Et de l'équité face au coût des traitements et leur accès. Ces considérations justifient les recommandations suivantes de l'Académie nationale de médecine à destination de tous les acteurs impliqués dans le soin du cancer.

A destination de l'État

Les démarches administratives françaises sont complexes et le délai pour obtenir une autorisation d'essai de phase I trop long (parfois 12 mois) ; le dossier doit aussi contenir les caractéristiques GMP (Good Medical Practice) du produit ; jeunes pousses et entreprises françaises font état de difficultés à obtenir des soutiens financiers conséquents pour se développer ; l'utilisation des cellules CAR-T connaît un fort développement clinique, le prix de l'injection est de 300 000 € en moyenne ; toutes les cellules CAR-T sont actuellement importées des USA et il existe une limitation technique de leur production.

Recommandation 1

- Soutenir le développement des cellules CAR-T d'origine institutionnelle au sein d'un réseau français, franco-espagnol voire européen, pour des indications reconnues et aussi pour des niches médicales mieux identifiées ;
- Créer une structure à but non-lucratif et sans capital-actions destinée à développer, produire et acquérir des médicaments anticancéreux en garantissant un approvisionnement aux hôpitaux, centre anticancéreux et cliniques à un prix pré établi, quelque-soit la quantité achetée
- Raccourcir le délai d'instruction des dossiers pour débiter un essai de phase I en 90 jours et ne fournir le dossier GMP ultérieurement qu'au moment de la soumission pour obtenir l'obtention de mise sur le marché ;
- Éviter les dispersions de crédits, développer la prise de risque et encourager les investissements publics et privés portant sur l'innovation française dans le médicament anti cancéreux ;

A destination des institutions (Haute Autorité de Santé)

Des médicaments anticancéreux ont été proposés pour des cancers très rares (tel un cancer broncho-pulmonaire avec mutation RET) pour lesquels le nombre très faible de patients empêche la réalisation d'essais prospectifs randomisés

Recommandation 2

- Envisager l'attribution d'une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) « non quantifiable », pour des thérapeutiques destinées à des cancers rares, facilitant l'accès à la liste en sus ;
- Insister sur l'amélioration de la conception, de la conduite et de l'exécution des essais cliniques grâce à l'utilisation de critères d'évaluation pertinents, des bras de comparaison appropriés et la reproduction des résultats.

Il existe parfois une incertitude sur la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments, et la soutenabilité budgétaire par les nations ; Il existe une grande hétérogénéité dans l'Union Européenne pour la fixation des prix avec un manque de transparence (prix facial versus prix réel) ce qui permet à l'industrie pharmaceutique d'obtenir des prix élevés lors des négociations initiales.

Recommandation 3

- Limiter strictement l'utilisation par les organismes réglementaires de la procédure d'approbation accélérée aux véritables besoins cliniques non satisfaits ;
- Développer un effort concerté européen pour aborder la question du prix des médicaments oncologiques de manière coordonnée, visant à équilibrer le prix avec l'efficacité du médicament, la prise en compte des effets indésirables et la distribution équitable des soins de santé.

A destination de l'industrie pharmaceutique

Le réel bénéfice des anticancéreux sur l'augmentation de la survie n'est pas suffisamment évalué ; il existe une incertitude quant à la transposabilité en vie réelle des résultats des essais d'enregistrement.

Recommandation 4

- Cadrer les prises en charge conditionnelles et s'assurer de la rigueur des études post-AMM ou post-inscription en étroite collaboration avec les enseignants chercheurs des universités et des Etablissements publics Scientifiques et Technologiques et avec une utilisation de toutes les ressources disponibles ;
- Développer le nombre des études médico-économiques de qualité à l'appui de dossiers d'efficience fondées sur des études de cohortes en vie réelle.

A destination des prescripteurs

Une enquête a constaté un contournement plus ou moins justifié par des oncologues de l'usage d'anticancéreux onéreux contribuant à alourdir le poids économique pour les dépenses nationales de santé ; les données publiées ne sont pas toujours convaincantes et les méthodes pas toujours optimales.

Recommandation 5

- Veiller au bon usage des médicaments anticancéreux en recourant aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) lesquelles sont obligatoires, et en s'assurant de la vigilance des pharmaciens ;
- Savoir reconnaître les limites des preuves générées dans les essais conduisant à l'approbation des médicaments oncologiques.

REFERENCES

- 1) Huguier M, Milhaud G, Denoix De Saint Marc R, Bouvenot G (Rapporteurs). Observations et propositions sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale. Bull. Acad. Natle Med2016; 200: 623-637
- 2) Rouëssé J, Bouvenot G, Meyer F, Rochaix L, Tubiana M, Woronoff-Lemsi MC. Prescription des molécules onéreuses en cancérologie. Bull Acad Natle Med. 2011 ;195 :699-722
- 3) Piccart-Gebbart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positives breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659-72
- 4) Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse larg-B cell lymphoma. N Engl J Med. 2002; 364: 235-342.
- 5) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012; 12:252-64.
- 6) Brissot E. Une révolution en immunothérapie : les anticorps bispécifiques et les CAR-T cells, le modèle des hémopathies lymphoïdes B. Bull Acad Natl Med. 2022 ; 206 : 973-979
- 7) Eshhar Z. Adoptive cancer immunotherapy using genetically engineered designer T-cells: First steps into the clinic. Curr Opin Mol Ther 2010; 12(1): 55-63.
- 8) Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl Med. 2013; 368: 1509-1518.
- 9) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med2021; 386: 640-654
- 10) Mebarki M, Larghero J. Les *CAR T-cells* et les perspectives dans le traitement des tumeurs solides. La lettre du cancérologue. 2022 ; 31 : 322-329
- 11) Chabannon C, Larghero J. Prise en charge des cellules CAR-T au sein des établissements de santé français : fabrication, distribution, et aspects réglementaires. Bull. Acad. Natle Med. 2018 ; 202 : 1431-1440.
- 12) Hu Y, Feng J, Gu T, Wang L, Wang Y, Zhou L et al. CAR T-cell therapies in China: rapid evolution and a bright future. Lancet Haematol 2022; 9(12): e930-e941. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00291-5
- 13) Martinez-Cibrian N, Español-Rego M, Pascal M, Delgado J, Ortiz-Maldonado V. Practical aspects of chimeric antigen receptor T-cell administration: From commercial to point-of-care manufacturing. Front Immunol 2022; 13: 1005457. e-pub ahead of print 20220927; doi: 10.3389/fimmu.2022.1005457
- 14) Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat Med 2022; 28(10): 2145-2154. e-pub ahead of print 20220922; doi: 10.1038/s41591-022-01969-y
- 15) Bartlett NL. Bispecific Antibodies in Lymphoma — Another Win for T Cells. N Engl JMed 2022; 387(24): 2285-2286. doi: 10.1056/NEJMe2212732
- 16) Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 387(24): 2220-2231. doi: 10.1056/NEJMoa2206913
- 17) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344:1031-7.
- 18) Guilhot F, Rigal-Huguet F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, Maloisel F, Rea D, et al. Leukemia 2021; 35(8) : 2332-2345.
- 19) de The, H., and Chen, Z. Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. Nat Rev Cancer 2010 ; 10 : 775-783
- 20)** Touzeau C, Raguideau F, Denis H, Lamarsalle L, Guilmet C, Javelot M, Pierres M, Perrot A, Epidemiology of patients treated for myeloma using the French national health insurance database (SNDS) : results from the MYLORD study, Cancer Epidemiology, submitted).
- 21) Facon T. Guérison du myélome multiple : un objectif envisageable à court terme ? Bull Acad Natl Med. 2018 ; 202 : 953-961.
- 22) Facon T, Manier S. Myélome multiple du sujet âgé : Entre évaluation de la fragilité des patients et progrès de l'immunothérapie. Bull Acad Natl Med. 2022; 206:966-972.
- 23) Perrot A. How I treat frontline transplantation-eligible myeloma. Blood 2022 ;139 (19): 2882-2888.
- 24) Facon T, Leleu X, Manier S. How I treat myeloma in the geriatric patient. Blood 2023 in press.

- 25) Vanier A, Fernandez J, Kelley S, et al. Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health. *BMJ Evidence Based Medicine* in press.
- 26) Moro-Sibilot D, Girard N. Cancers bronchiques : quoi de neuf entre fin 2021 et fin 2022. *La lettre du cancérologue* 2023 ; 3 : 126-176.
- 27) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
- 28) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.
- 29) Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
- 30) Eggermont AMM, Robert C. Melanoma in 2011: a new paradigm tumor for drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(2):74-6.
- 31) Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):69-74.
- 32) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
- 33) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603-15.
- 34) Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248-60.
- 35) Tardieu M, Domont J, Cioffi A, Bonvalot S, Le Cesne A. Mise eu point sur la prise en charge des GIST. *Bulletin du cancer* 2010 ; 97 :723-731.
- 36) Fletcher CDM, JA Bridge, PCW Hogendoorn, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization. IARC Press : Lyon 2013.
- 37) De Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, Le Guellec S, Chabaud S, Terrier P, et al; NetSarc/RePPS/ResSos and French Sarcoma Group- Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) networks. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One*. 2021 ; 16(2):e0246958. doi: 10.1371/journal.pone.0246958.
- 38) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6
- 39) Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7:22.
- 40) Blay JY, Palmerini E, Bollard J, Aguiar S, Angel M, Araya B, Badilla R, et al. SELNET clinical practice guidelines for bone sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 174:103685.
- 41) Blay JY, Hindi N, Bollard J, Aguiar S Jr, Angel M, Araya B, Badilla R, et al. SELNET clinical practice guidelines for soft tissue sarcoma and GIST. *Cancer Treat Rev*. 2022; 102:102312. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102312.
- 42) Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al.; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[☆]. *Ann Oncol*. 2021 ; 32:1348-1365.
- 43) Megerlin F, Pinilla E, Huriet C. Recueil de données sur les médicaments en accès précoce : quel lien avec la recherche « impliquant » les personnes humaines ? *Panorama de droit pharmaceutique*, N°9, 2022

- 44) Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017 ;359 : j4530 doi: 10.1136/bmj.j4530.
- 45) Falcone R, Lombardi P, Filetti M, Duranti S, Pietragalla A, Fabi A et al. Oncologic Drugs Approval in Europe for Solid Tumors: Overview of the Last 6 Years. *Cancers* 2022, 14, 889. <https://doi.org/10.3390/cancers14040889>
- 46) Bouvenot G Déterminants et modalités de la fixation des prix des traitements des cancers en France *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2018, 202, no 5-6, 977-988
- 47) B. Bégaud, D. Polton, F. Van Lennep. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation des systèmes de santé. L'exemple du médicament. Rapport à la ministre chargée de la santé (2017), p. 105
- 48) Comité Éthique et cancer (2011) Avis n°17 « Du bon usage des molécules onéreuses en cancérologie et avis sur les choix inhérents aux contraintes imposées par le coût de ces molécules »
- 49) Comité Éthique et Cancer (2017). Avis n°33 : Le prix du médicament doit-il obéir à la loi du marché et peut-il être fixé en fonction du service rendu ? www.ligue-cancer.net
- 50) CCNE, Avis n°135 « L'accès aux innovations thérapeutiques : enjeux éthiques », sept. 2020.
- 51) Berten A., « Déontologisme », in Canto-Sperber M. (dir.), *Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale*, PUF, 1996
- 52) Singer P, McKie J, Kuhse H., Richardson J.: *Journal of medical ethics* Double jeopardy and the use of QALYs in health care allocation, 1995; 21: 144-150
- 53) Spitz, J.F. « John Rawls et la question de la justice sociale », *Études*, vol. 414, no. 1, 2011, pp. 55-65.
- 54) Koslowski P., Commutative Justice, in: *Principles of Ethical Economy*, pp.184-21, 2001.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des personnalités auditionnées

Jean-Yves BLAY, professeur de cancérologie, directeur du centre anticancéreux Léon Bérard, président d'Unicancer ; **Eric Baseilhac**, Les Entreprises du Médicament (LEEM), Directeur des Affaires Economiques et Internationales du Leem ; **Francis Megerlin**, Centre d'Etudes internationales et Européennes, EA 7307 / CNRS FR 3241 Berkeley Center for Health Technology, UC Berkeley ; **Pierre Le Coz**, Membre de l'Académie de médecine, Professeur de philosophie, UMR n° 7268 ADES CNRS EFS, Chargé de mission en sciences humaines et sociales ; ancien vice-président du CCNE, membre du comité Ethique et Cancer de la ligue Nationale contre le cancer , **Jerome Larghero**, professeur d'hématologie, unité de Thérapie Cellulaire Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique ; CIC de Biothérapies Hôpital Saint-Louis, Université Paris Cité ; **Valérie Paris**, présidente de la commission de l'évaluation médico économique et en santé à la Haute Autorité de santé (HAS) et membre du collège de la HAS ; **Pierre Cochat**, professeur émérite à l'Université Claude-Bernard Lyon 1, pédiatre, néphrologue et spécialiste des maladies rares, président de la commission de la transparence à la HAS, membre correspondant de l'Académie Nationale de médecine ; **Jean -Patrick Sales**, docteur en médecine, vice-président du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), en charge de la section médicament ; **Jean de Kervasdoué** , économiste de la santé français, ancien titulaire de la chaire d'économie et de gestion des services de santé du Conservatoire national des arts et métiers, membre de l'Académie des technologies ; **Jean-Luc Harousseau**, professeur émérite d'hématologie, Institut de Cancérologie de l'Ouest Saint Herblain, ancien président de l'HAS, président de la fondation des entreprises du médicament ; ancien président du Conseil Régional des Pays de la Loire ; **Philippe Lechat** , professeur de pharmacologie, conseiller scientifique de la COMEDIMS (La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) de l'APHP (2012-2021) ; membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, ancien Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques de l'ANSM ; **Norbert Ifrah**, professeur d'hématologie, ancien président de la 47ème section du CNU ; président du conseil d'administration de l'Institut National du Cancer (INCa) ; **Sébastien Papot**, professeur de chimie, Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP) ; UMR 7285 CNRS - Université de Poitiers ; Equipe E5 - "Systèmes Moléculaires Programmés" ; co fondateur de SEEKYO ; **Eric Lartigau**, professeur de cancérologie, directeur du centre anti cancéreux Oscart lambret, Lille, vice-président d'Unicancer ; **Frederic Boiron**, directeur général du CHU de Lille ; **Thierry Roulon**, ingénieur de l'Ecole Centrale, Seniot Investment Director, Banque Publique d'Investissement (BPI) ; **Laure Guéroult-Accolas**, pharmacienne, ancienne patiente, fondatrice association patients en réseau et **Leslie Manot**, pharmacienne, ancienne patiente ; **Dominique Martin**, psychiatre, ancien directeur de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), actuellement médecin-conseil national à la CNAM, **Marion Schwager**, représentante de l'assurance maladie à la commission de transparence, **Laurence Robba** , comité économique des produits de santé, Pharmacien Conseil, CNAM ; **Grégoire de la Lagasnerie** responsable du département des produits de santé, CNAM ; **Isabelle Yoldjian**, Directrice , Direction Médicaments 1 , ANSM ; **Pierre Demolis** Directeur adjoint de la stratégie, ANSM, Président Oncology Working Party European Medicine Agency ; **Philippe Pouletty**, Co-fondateur et Directeur Général Truffle Capital ; **Philippe Duchateau**, Directeur Scientifique, **Stéphane Reynier**, Directeur Affaires Réglementaires et Compliance, Celsectis ; **Emmanuel Dequier**, Chargé de mission pour les relations avec les industries de santé, SSRI Service de la Stratégie de la Recherche et de l'Innovation, DGRI Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, MESR Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

ANNEXE 2 cellules CAR T

Tableau : Les différentes cellules CAR-T actuellement approuvées par l'EMA, leurs indications et leurs coûts.

	Indication résumée	Laboratoire	Approbation EMA	Taux réponses Globales %	Prix APHP €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	LAL R/R enfants	Novartis	Aout 2018	81	304 000
Brexucaptagen autoleucel (Tecartus®)	LAL R/R adultes	Kite/Gilead	Septembre 2022	97	368 000
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Lymphomes R/R Diffus folliculaires	Novartis	Aout 2018 Mai 2022	53 86	304 000
Axicaptagen ciloleucel (Yescarta®)	Lymphomes R/R Diffus Folliculaires	Kite/Gilead	Aout 2018 Juin 2022	82 94	334 000
Lisocaptagene Maraleucel (Breyanzi®)	Lymphomes diffus Folliculaire 3b, PMBCL	BMS/Celgene	Avril 2022	73	352 000
Brexucaptagen autoleucel (Tecartus®)	MCL R/R	Kite/Gilead	Decembre 2020	85	368 000
Idecaptagen vicleucel (Abecma®)	Myelome progression	BMS/Celgene	Aout 2021	84	357 000
Ciltacaptagene Autoleucel (Carvykti®)	Myelome progression	Jansen/legend therapeutics	Mai 2022	95	Non encore déterminé

Figure 1 : gestion des CAR-T cells (source : Jerome Larghero, Hopital Saint-louis, Paris :présentation au groupe de travail. novembre 2012)

La gestion hospitalière des CAR-T cells en pratique

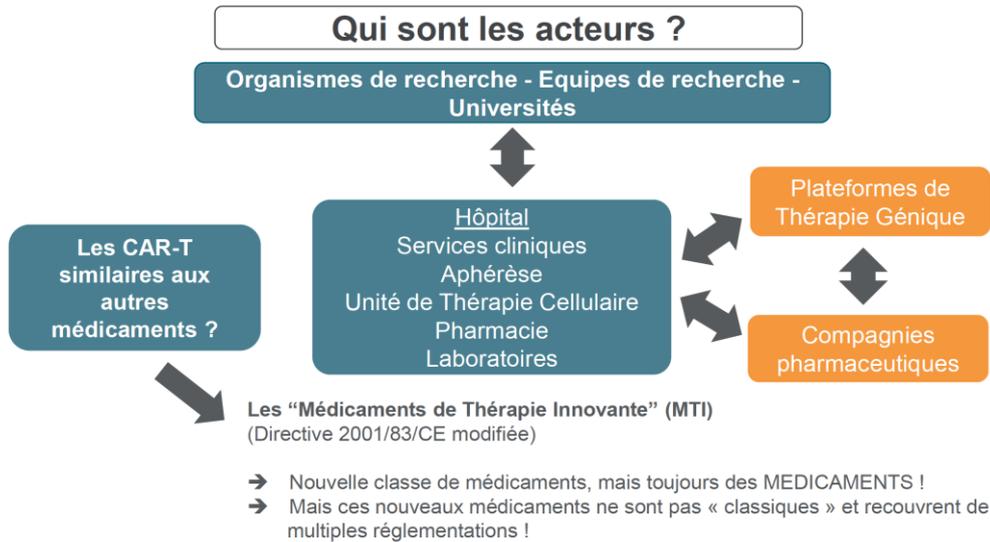


Figure 2 : Nombres cumulés de traitement par CAR-T cells en Europe (source EBMT)

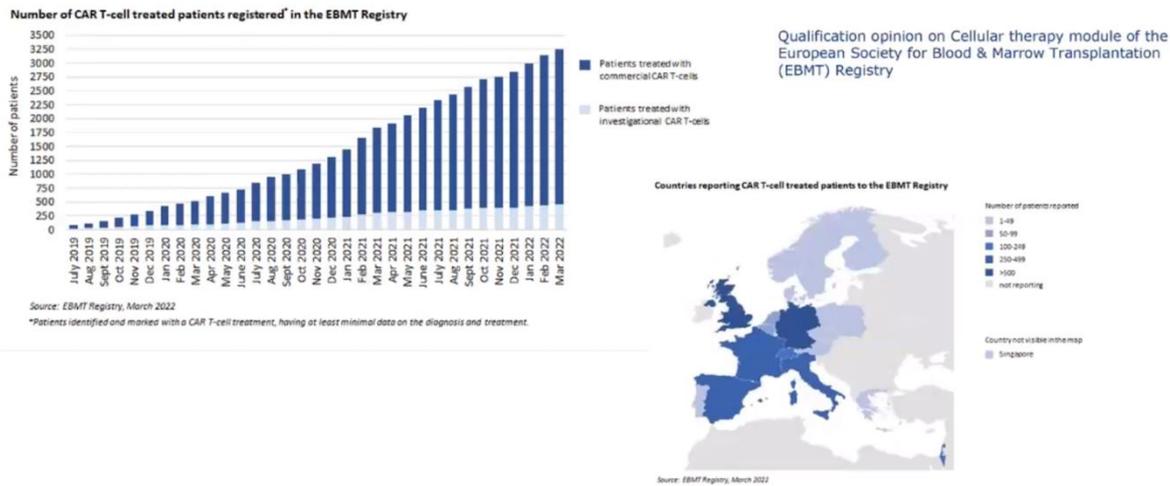
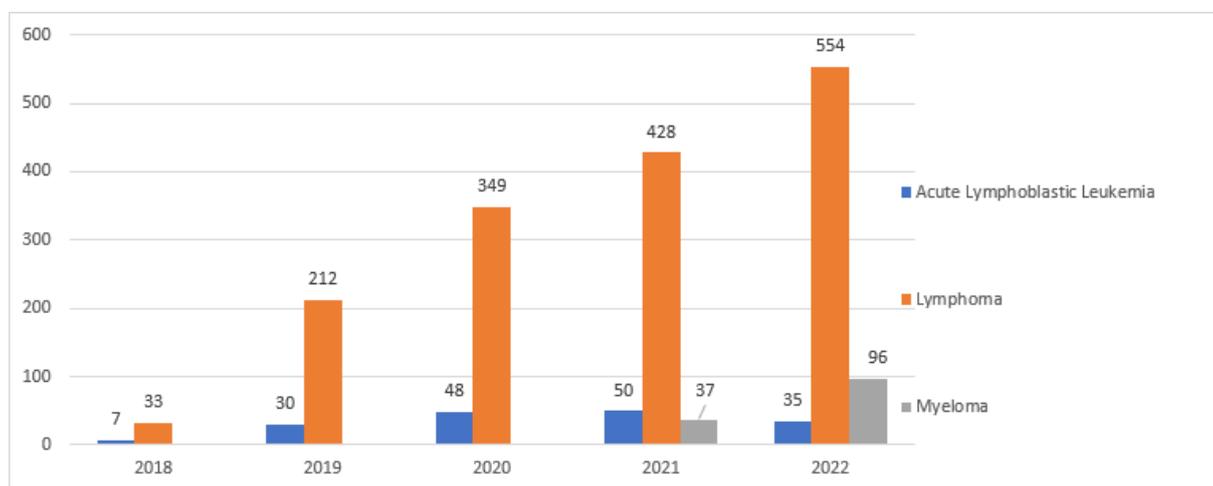


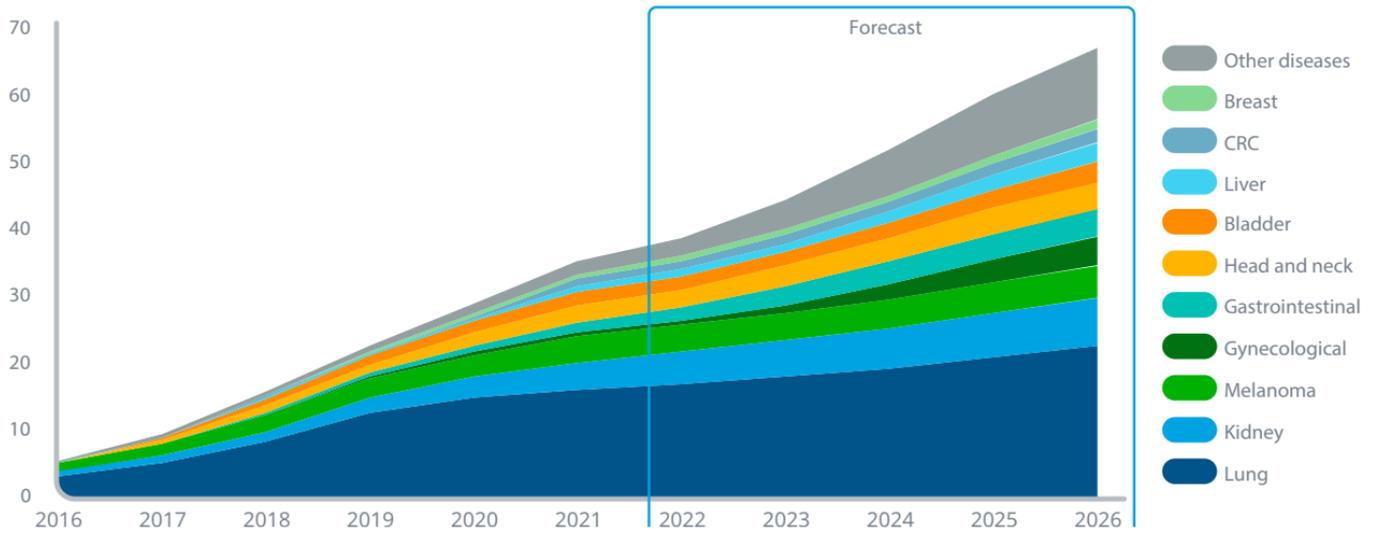
Figure 3 : nombre de cellules CAR-T reinjectées en France par année depuis 2018 (Source registre DESCART-LYSARC)



ANNEXE 3 : Extensions d'indications des inhibiteurs de points de jonction

Une utilisation linéaire croissante des anti PD1/L1 depuis 2016

Ventes d'anti PD1/L1 dans le monde en Md \$



Source: IQVIA Oncology Link, Apr 2022.

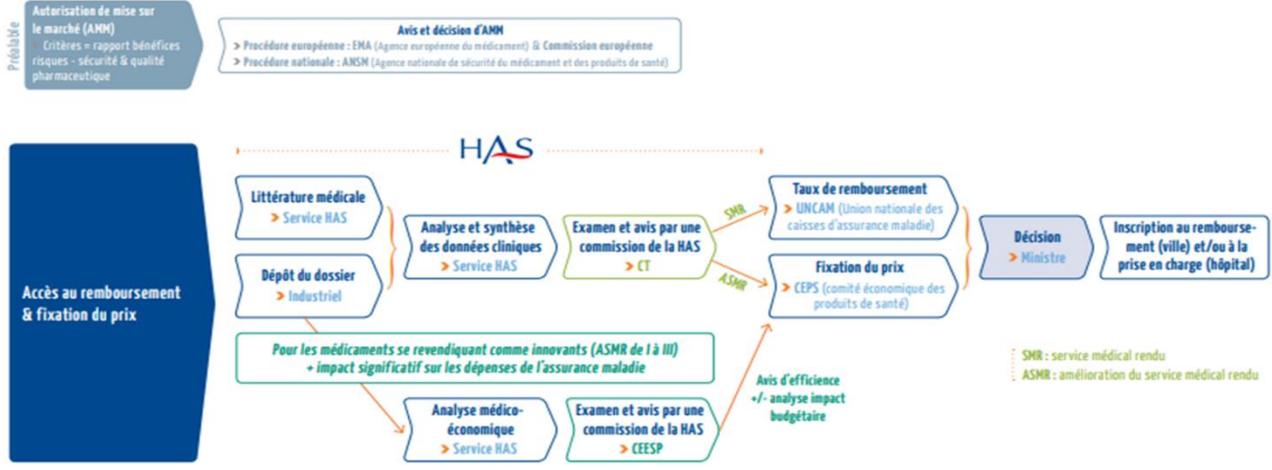
Tableau complémentaire des thérapeutiques ciblées dans les sarcomes

DCI	Indication	Standard Recommandation de pratique clinique ESMO	N patient annuel candidat en France	Resultats cliniques	Prix mensuel	AMM UE/EMA	Remboursé LES	Remboursé LES dans cette indication
Imatinib	GIST L1 et adjuvant	Oui	400	Mediane OS 6 ans	2270	Oui	Oui	Oui
Sunitinib	GIST L2	Oui	300	Mediane OS 1,5 ans	4388	Oui	Oui	Oui
Regorafenib	GIST L3	Oui	250	Mediane OS 1,5 ans	2553	Oui	Oui	Oui
Ripretinib	GIST L4	Oui	200	Mediane OS 1,5 ans	21000	Oui	Oui	Oui
Avapritinib	GIST PDGFRA D842V	Oui	20	Mediane PFS 28 mois	6020	Oui	Oui	Oui
Crizotinib	IMT	Oui	20	Réponses objectives durables	5541	Oui	non	non
Everolimus	PECOME Malin	Oui	10	PFS mediane 24 mois	3500	Oui	non	non
Selpercatinib	translocation RET	Oui	10	4 RO	10550	Oui	non	non
Larotrectinib	Translocation NTRK1-3	Oui	20	PFS mediane 24 mois	15823	Oui	non	non
Entrectinib	Translocation NTRK1-3	Oui	20	PFS mediane 24 mois	7507	Oui	non	non
Denosumab	GCTB	Oui	30	95% contrôle tumoral	280	Oui	Oui	Oui
Pazopanib	sarcomes hors LPS	Oui	1200	PFS mediane 4 mois	2813	Oui	Oui	Oui
Trabectedine	Sarcome	Oui	1500	Mediane OS 1,5 ans	1840	Oui	non	non
Eribuline	Liposarcome	Oui	100	Mediane OS 1,5 ans	2200	Oui	non	non
Imatinib	TGCT	Oui	100	PFS 2 ans 50%	2270	Oui	non	non
Atezolizumab	ASPS	Oui	30	PFS 1 an 80%	4500	Non	non	non
Vemurafenib	mutation BRAF	Oui	5-10?	Réponses objectives durables	7090	Non	non	non
Tazemetostat	Sarcome epitheloide	Oui	20	Réponses objectives durables	\$19000 (USA)	Non	non	non

ANNEXE 4 : HAS ; Commission de la transparence ; SMR et ASMR



- Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement -



Commission de la transparence (CT)

- > 21 membres titulaires (médecins, pharmaciens, méthodologistes, membres d'associations de patients et d'usagers) ayant voix délibérative + 7 suppléants.
- > 7 membres ayant une voix consultative : représentants des directions du ministère en charge de la santé et de la sécurité sociale, de l'ANSM et des 3 principaux régimes de l'assurance maladie.
- > Analyse systématique des liens d'intérêt : déport des personnes si conflit.

Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP)

- > 33 membres titulaires (professionnels de santé, économistes, épidémiologistes, sociologues et autres disciplines des sciences humaines et sociales, membres d'associations de patients et d'usagers) ayant voix délibérative.
- > Participation de représentants des directions du ministère en charge de la santé et de la sécurité sociale, du CEPS et des 3 principaux régimes d'assurance maladie.
- > Analyse systématique des liens d'intérêt : déport des personnes si conflit.

ANNEXE 5 : Autorisation de mise sur le marché de médicaments anti cancéreux acceptés par la FDA

Pour la période mai 2021-mai 2022, un total de 46 autorisations a été donné pour des nouveaux produits ou des extensions d'utilisation ou des associations en oncologie et hématologie. Au cours du mois de décembre 2022, 5 nouvelles molécules ont été approuvées. Cela concernait 2 hémopathies et 3 tumeurs solides. Tous ces nouveaux produits étaient proposés par des industries étrangères à la France.

Tous ces 5 produits ont été approuvés sur la base d'essais monobras et sur un taux de réponse ; jamais sur la prolongation significative de la survie ; 1 de ces produits a été approuvé par l'HAS pour la liste en sus (sarcome pédiatrique).

Il s'agit de

-mosutetuzumab : anticorps bispécifique (Roche-genetech) ; lymphome phase II ; taux de RC 60% ; 7327 \$ toutes les 3 semaines

-nadofuragene firadenovec : thérapie génique (adénovirus) (Ferring Pharmaceuticals) ; carcinome vessie ; essai monobras ; 51% RC ; 262 000 \$ l'injection

-adagrasib : inhibiteur de Ras (Amgen) ; cancer broncho-pulmonaire ; essai monobras ; taux de réponse 43% ; 19750 \$ par mois

-atezolizumab (Roche) ; extension d'indication pour sarcome pédiatrique et adulte (liste en sus) ; essai monobras, 24% de réponse ; 2260 € l'injection.

-Olutasidenib (Abbott) ; LAM ; essai monobras ; RC+RP 35% ; 32200 \$ par mois

Pour copie certifiée conforme



Professeur Christian BOITARD
Secrétaire perpétuel