



*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2022**

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(arrêté du 3 octobre 2008)**

présentée et soutenue publiquement  
le 21 octobre 2022 à POITIERS  
par **Madame GEFROY Justine**

Comparaison et mise en perspectives de l'accès au marché des thérapies indiquées pour le traitement des tumeurs agnostiques en Europe.

**Composition du jury :**

**Président** : Madame la Professeur Ragot Stéphanie, pharmacien PU-PH en Santé Publique.

**Membres** : Monsieur le Maître de Conférences Bruyère Arnaud, Docteur en Pharmacie  
Madame Rudziewicz Paulina, Docteur en Pharmacie  
Madame Martin Océane, Docteur en pharmacie

**Directeur de thèse** : Madame Martin Océane, Docteur en pharmacie



*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2022**

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(arrêté du 3 octobre 2008)**

présentée et soutenue publiquement  
le 21, octobre, 2022 à POITIERS  
par **Madame GEFROY Justine**

Comparaison et mise en perspectives de l'accès au marché des thérapies indiquées pour le traitement des tumeurs agnostiques en Europe.

**Composition du jury :**

**Président** : Madame la Professeur Ragot Stéphanie, pharmacien PU-PH en Santé Publique.

**Membres** : Monsieur le Maître de Conférences Bruyère Arnaud, Docteur en Pharmacie  
Madame Rudziewicz Paulina Docteur en Pharmacie  
Madame Martin Océane , Docteur en Pharmacie

**Directeur de thèse** : Madame Martin Océane



## PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie

- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

### Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, pharmacien

### A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

### Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

## Remerciements

### **À ma présidente de Thèse, Mme Ragot,**

Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse, qui clôture ces années d'études. Recevez toute ma reconnaissance.

### **À ma directrice de thèse, Mme Martin,**

Merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet si intéressant, merci pour ta patience et ta bienveillance, pour le temps passé aux relectures et pour tous tes conseils.

### **À Monsieur Bruyère et Madame Rudziewicz,**

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et d'évaluer mon travail.

### **À ma famille**

Papa, maman et mes sœurs Margaux et Camille : un grand merci pour votre soutien sans faille. Un grand merci pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir toujours encouragé dans tous mes choix. Un grand merci pour m'avoir permis d'en arriver jusque-là. Je vous aime.

### **À mes grands-parents :**

Merci d'avoir été là pour moi, merci pour les sorties, merci pour ces dimanches midi passés ensemble. Grâce à vous je garde un souvenir de mes études sans pareil.

### **À ma binôme**

Julia, merci pour tout. Merci d'avoir été mon binôme, mon amie (la meilleure). Merci pour tout durant ces études, et merci pour tes commentaires et relectures de cette thèse.

### **À mes amis**

À mes copains du Finistère, de Rennes, de Paris...Merci pour votre bonne humeur, pour votre motivation, pour les soirées, pour les voyages...

### **À mes co-internes**

Sans qui cet internat aurait été bien terne ! Bon courage à vous pour la suite.

## Plan

Introduction .....	8
1. Généralités sur le cancer .....	10
1.1. La cellule, unité de base de nos tissus.....	10
1.2. Épidémiologie du cancer .....	13
1.3. Plans Cancers .....	16
1.4. Essais cliniques .....	18
1.5. Les traitements du cancer au cours du temps .....	22
1.6. Accès au marché, remboursement et prix .....	28
2. Avis émis par la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni concernant les molécules de thérapies agnostiques : VITRAKVI <sup>®</sup> , ROZLYTREK <sup>®</sup> et RETSEVMO <sup>®</sup> .....	40
2.1. Méthodologie.....	40
2.2. Avis concernant VITRAKVI <sup>®</sup> .....	41
2.3. Avis concernant ROZLYTREK <sup>®</sup> .....	55
2.4. Avis concernant RETSEVMO <sup>®</sup> .....	67
3. Mise en perspective de l'accès au marché des molécules indépendantes de l'histologie sur le marché européen.....	74
3.1. Accès aux patients, mais lesquels ?.....	74
3.2. Accès aux molécules agnostiques .....	77
3.3. Obstacles et solutions pour l'évaluation des thérapies agnostiques .....	81
Conclusion .....	87
Références bibliographiques : .....	90
Résumé .....	94

## Liste des abréviations :

<b>AcSé :</b>	Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes
<b>ALD :</b>	Affection Longue Durée
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMNOG :</b>	Loi sur la nouvelle réglementation du marché du médicament
<b>ANSM :</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ASMR :</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATU :</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>ATUc :</b>	ATU de cohorte
<b>ATUn :</b>	ATU nominative
<b>CCG :</b>	Groupe de commissionnement clinique
<b>CDF :</b>	Fond pour les médicaments contre le cancer
<b>CEESP :</b>	Commission d'évaluation Économique et de santé publique
<b>CEPS :</b>	Comité Économique des Produits de Santé
<b>CBNPC :</b>	Cancer Bronchique Non à Petite Cellule
<b>CHMP :</b>	Comité des Médicaments à Usage Humain
<b>CMT :</b>	Cancer Médullaire de la Thyroïde
<b>CSIS :</b>	Conseil Stratégique des Industries de Santé
<b>CT :</b>	Comité de la Transparence
<b>EMA :</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>G-BA :</b>	Comité Fédéral Conjoint
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjour
<b>GKV-SV :</b>	Fédération nationale des caisses légales d'assurance maladie
<b>HAS :</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HT</b>	Hors Taxe
<b>INCa :</b>	Institut National du Cancer
<b>IQWiG</b>	Institut pour la qualité et l'efficacité dans la santé
<b>LEEM :</b>	Les Entreprises du Médicament
<b>LFSS :</b>	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
<b>MHRA :</b>	Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé
<b>MTI</b>	Médicament de Thérapie Innovante
<b>NHS :</b>	Service National de Santé
<b>NICE :</b>	Institut national pour l'excellence en matière de santé et de soins
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORR :</b>	Taux de réponse objective
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>RTU :</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>TTC</b>	Toutes Taxes Comprises
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>UNCAM</b>	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

## Liste des figures

Figure 1 Le cycle cellulaire, inspiré de (2) .....	10
Figure 2 Étapes de la carcinogénèse, d'après (3) .....	12
Figure 3 Processus de cancérisation d'après (4) .....	12
Figure 4 Cancers les plus fréquents par sexe en France (7) .....	14
Figure 5 Épidémiologie des cancers en France (7) .....	15
Figure 6 Les étapes d'un essai clinique (17) .....	18
Figure 7 Principe de l'essai <i>Umbrella</i> (22) .....	20
Figure 8 Principe de l'essai <i>basket</i> (22) .....	21
Figure 9 Évolution de la prise en charge du cancer à travers le temps, d'après (22) .....	22
Figure 10 « Endormissement » des cellules T par les cellules tumorales (8) .....	26
Figure 11 Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées (26) .....	27
Figure 12 Délais fixés par l'ue (28) .....	29
Figure 13 SMR et ASMR (35) .....	32
Figure 14 : Délai d'accès au marché d'après Patients W.A.IT indicatio-EFPIA-Avril 2021 .....	34
Figure 15 Processus AMNOG .....	37

## Liste des tableaux

Tableau 1 Épidémiologie du cancer (7) .....	13
Tableau 2 : classification des différentes molécules de chimiothérapie, d'après (28) .....	24
Tableau 3 Etudes fournies pour l'évaluation de vitrakvi® .....	43
Tableau 4 Études groupées, post-hoc .....	44
Tableau 5 Comparaison des avis émis par les instances européennes (VITRAKVI®) .....	54
Tableau 6 Données fournies pour le dossier ROZLYTREK® soumis à la HAS pour le CMT .....	56
Tableau 7 Données fournies pour le dossier ROZLYTREK® soumis à la HAS pour le CBNPC .....	59
Tableau 8 Comparaison des avis émis par les instances européennes (Rozlytrek®) .....	66
Tableau 9 Données fournies .....	68
Tableau 10 Comparaison des avis émis par les instances européennes (RETSEVMO®) .....	73
Tableau 11 Obstacles et solutions, d'après (62) .....	81

## Introduction

Le cancer, à l'ère de la médecine de précision et du séquençage génomique, est passé d'une pathologie considérée comme homogène à une pathologie segmentée. Là où à une localisation tumorale correspondait une maladie et un type de traitement, cette même localisation est désormais fragmentée en différents sous-types d'anomalies moléculaires, et ne correspond non pas à une mais à des maladies. De cette évolution dans la compréhension de la pathologie en découle une nouvelle approche thérapeutique : le ciblage de l'altération moléculaire en cause plutôt que le site de la tumeur.

Nous assistons en effet depuis le début des années 2000 à l'essor d'une médecine de plus en plus personnalisée : **la médecine dite de précision**, dont l'objectif est d'adapter le traitement du patient en fonction de ses caractéristiques propres. Appliqué au domaine de l'oncologie, il s'agit de prescrire un traitement en fonction **des caractéristiques moléculaires de la tumeur**.

Ce changement de paradigme dans la prise en charge des cancers a permis l'émergence de nouveaux traitements sur le marché, aux Etats-Unis puis en Europe. Ces nouveaux traitements sont appelés « **traitement de tumeurs agnostiques** », et ciblent l'anomalie moléculaire de la cellule cancéreuse indépendamment de sa localisation tissulaire, une même altération génétique pouvant être retrouvée dans différents types de cancers.

Au moment de l'extraction des données, trois molécules de thérapies ciblées avaient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication « tumeur-agnostique » en monothérapie en Europe. En septembre 2019, le larotrectinib (VITRAKVI®) a été le premier anticancéreux à avoir eu une AMM européenne quelle que soit la localisation de la tumeur. Puis sont arrivés l'entrectinib (ROZLYTREK®) en juillet 2020 et enfin le selpercatinib (RETSEVMO®) en février 2021.

Le larotrectinib et l'entrectinib ciblent une mutation présente à hauteur de 0,3% en moyenne dans les tumeurs solides la fusion NTRK (1). Le selpercatinib cible les fusions/mutations RET, retrouvées notamment dans les cancers médullaires de la thyroïde (CMT). Les CMT représentent 5 à 10% des cancers de la thyroïde (2) et la mutation RET est retrouvée dans 40 à 60% des cas pour la forme sporadique, et dans 90 à 100% des cas pour la forme héréditaire (3). Ces mutations, qui peuvent être partagées entre différents types de cancers et dans des proportions variables ont contraint la recherche à définir de nouvelles méthodes d'essais cliniques et de nouveaux schémas d'expérimentation. C'est pourquoi depuis une décennie, on peut voir émerger de nouveaux types d'essais cliniques : les essais *umbrella* et les essais *basket*.

Ces nouveaux types d'essais permettent de tester simultanément plusieurs molécules dans plusieurs indications qui sont définies par rapport à une cible moléculaire. Mais si les schémas d'expérimentation évoluent avec les découvertes, **l'évaluation de ces nouvelles molécules a-t-elle également évolué en Europe afin de permettre l'accès de ces nouvelles thérapies aux patients ?**

Pour répondre à cette interrogation, une comparaison et une analyse ont été réalisées sur l'évaluation européenne (France, Allemagne et Royaume Uni) des trois produits susmentionnés, afin de comparer les méthodes d'évaluation et leurs conclusions, et ainsi l'accessibilité de ces traitements aux patients.

Cette thèse exposera dans un premiers temps les mécanismes de cancérisation et l'épidémiologie du cancer, puis les différents plans cancers élaborés au fil des ans afin de lutter contre cette pathologie. Les essais cliniques « classiques » ainsi que les nouveaux types d'essais y sont également présentés. L'évolution dans la prise en charge anti-cancéreuse et les différents mécanismes d'accès au marché des médicaments pour la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni sont ensuite détaillés. Dans un second temps, les avis rendus par ces pays sur les trois molécules de thérapies agnostiques sont analysés. La troisième partie consiste en une comparaison des accès au marché de ces médicaments et enfin, les perspectives concernant l'évaluation et l'accès de ces thérapies innovantes seront abordés dans la discussion.

# 1. Généralités sur le cancer

## 1.1. La cellule, unité de base de nos tissus

### 1.1.1. Le cycle cellulaire

La cellule est l'unité structurale à la base de nos tissus et de nos organes. Tout au long de la vie, les cellules maintiennent l'architecture et le fonctionnement normal des tissus. Cette conservation structurale et fonctionnelle est permise grâce à l'homéostasie tissulaire, qui assure le juste équilibre entre les processus de mort, de prolifération, de différenciation et de migration cellulaire.

Ces différents processus sont finement régulés au cours du cycle cellulaire. Ainsi, les cellules dites normales sont quiescentes ou (phase G0) lorsqu'elles ne se divisent pas et entrent en cycle de division sous l'effet de signaux mitogènes. Le cycle cellulaire se compose de quatre phases : G1, S, G2 et M. La phase G1 est une phase de préparation à la phase S, de synthèse, au cours de laquelle l'ADN est répliqué. La phase G2 qui précède la phase M, ou mitose, est la phase pendant laquelle les chromosomes sont dédoublés et répartis dans les deux cellules filles (4).

La phase M, enfin, est divisée en cinq périodes : prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase.

Puis, sous l'effet des signaux anti-mitogènes, ou lorsque disparaissent les signaux mitogènes, les cellules quittent le cycle cellulaire et retournent en phase de quiescence (4).

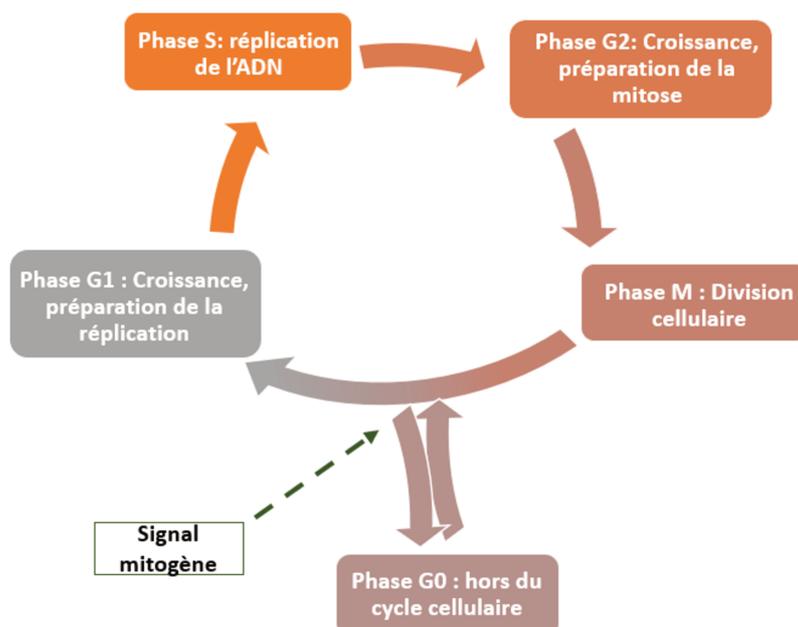


FIGURE 1 LE CYCLE CELLULAIRE, INSPIRÉ DE (2)

Chaque phase du cycle cellulaire s'enchaîne de façon coordonnée, l'une ne pouvant démarrer que si la précédente s'est déroulée correctement. De nombreux mécanismes de contrôle assurent un « contrôle qualité » à chaque étape et bloquent le déroulement du cycle lorsqu'une anomalie est détectée (4).

### 1.1.2. Les phénomènes de cancérisation

Le cancer se définit par une prolifération anormale et incontrôlée de cellules, causée par un échappement aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire. Le processus tumoral est un **processus multifactoriel** lié à une accumulation d'évènements génétiques non désirés et défavorables au contrôle du cycle cellulaire. L'accumulation d'altérations du matériel génétique tout au long de la vie d'une cellule et des systèmes de réparation de l'ADN défectibles aboutit à la cancérisation des cellules. Les facteurs de risque peuvent aussi bien être intrinsèques (c'est-à-dire propre à l'individu comme son âge, son sexe), extrinsèques (environnement, UV, pollution, mode de vie) ou encore dus au hasard (erreurs spontanées).

Toutes les cellules cancéreuses n'aboutissent pas à un cancer : en effet, il existe des systèmes de réparation génétique au sein des cellules et si les dommages sont trop graves des mécanismes déclenchent la mort de la cellule. Enfin, si la cellule arrive à passer au travers de ces mécanismes de régulation, de réparation et de mort cellulaire, celle-ci sera repérée et tuée par le système immunitaire. Le processus de transformation tumorale survient lorsqu'une cellule déjoue tous ces systèmes de surveillance, parvient à échapper au système immunitaire, et enfin se multiplie pour créer une descendance présentant la même anomalie.

**Trois grandes étapes indispensables** à la transformation tumorale ont été identifiées, à savoir : **l'initiation, la promotion et la propagation** (5).

- La phase d'initiation se caractérise par la transformation de la cellule normale en la cellule cancéreuse. L'activation des oncogènes et/ou à l'inverse l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs font partie des points clés de cette étape (6).
- La phase de promotion se caractérise par une prolifération anarchique qui va donner à partir de cette cellule cancéreuse un ensemble de clones et ainsi former une tumeur.
- La phase de progression est l'étape au cours de laquelle la tumeur grossit et peut éventuellement se disséminer, via la circulation sanguine pour donner des métastases (6).

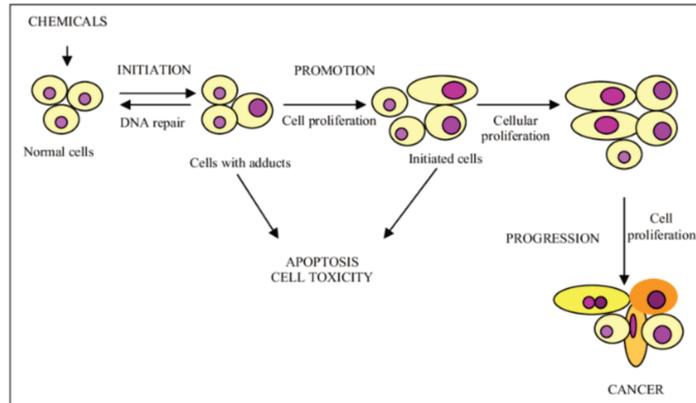


FIGURE 2 ÉTAPES DE LA CARCINOGENÈSE, D'APRÈS (3)

Les six caractéristiques du cancer, autrement dit les capacités distinctes et complémentaires qui vont permettre la croissance tumorale et la dissémination métastatique, fournissent une base solide pour comprendre la biologie du cancer. Elles consistent en une :

- Autosuffisance en facteurs de croissance permettant aux cellules de proliférer de manière illimitée ;
- Insensibilité aux signaux extérieurs avec perte de l'inhibition de contact ;
- Invasion des tissus et formation des métastases ;
- Potentiel de réplication illimitée ;
- Induction de l'angiogenèse ou néo-angiogenèse ;
- Échappement à la mort cellulaire programmée ou apoptose (7).

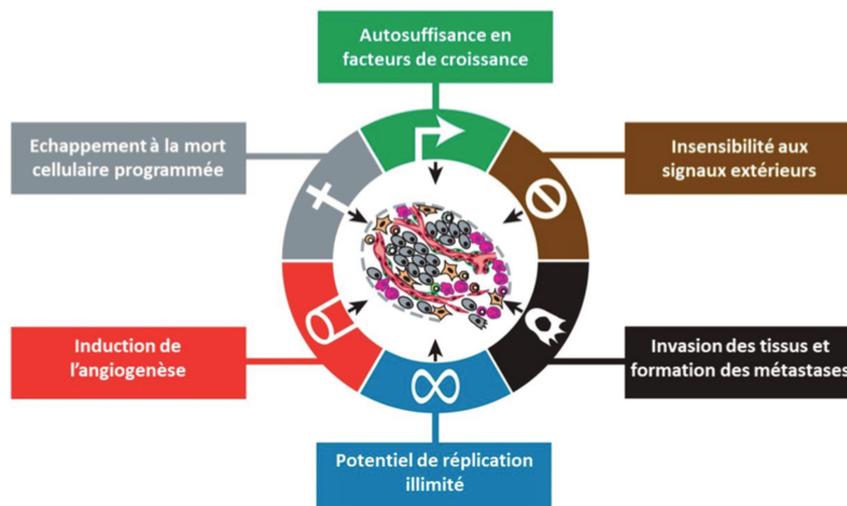


FIGURE 3 PROCESSUS DE CANCÉRISATION D'APRÈS (7)

La biologie n'est pas la seule discipline ayant permis d'améliorer la compréhension et la prise en charge des cancers. La recherche épidémiologique, qui consiste en l'étude des facteurs pouvant influencer sur l'incidence des maladies, a identifié certaines disparités territoriales. Elle a ainsi permis la détermination de certains facteurs de risques et la mise en place de mesures d'informations et de préventions adaptées.

## 1.2. Épidémiologie du cancer

TABLEAU 1 ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER (8)

	Monde	Europe	États Unis	France
<b>Incidence en 2020</b> (Nouveaux cas diagnostiqués)	18,6 millions	3,9 millions	1,9 millions	468 000
<b>Prévalence en 2020</b> (Personnes atteintes et vivantes à 5 ans)	50,5 millions	13,5 millions	9,5 millions	3 millions
<b>Taux de mortalité en 2020</b>	Environ 10 millions de morts sur l'année	1,9 millions de morts	612 000	185 000
<b>Localisations tumorales les plus prévalentes en 2020 (pour 100 000)</b>				
<b>Femme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seins : 201,6</li> <li>- Colorectal : 62,2</li> <li>- Thyroïde : 40</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sein : 552,2</li> <li>- Colorectal : 184,4</li> <li>- Col de l'utérus : 124,7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sein : 640,3</li> <li>- Col de l'utérus : 144,3</li> <li>- Colorectal : 137,3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seins : 702,6</li> <li>- Colorectal : 201,5</li> <li>- Col de l'utérus : 126,4</li> </ul>
<b>Homme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostate : 126,1</li> <li>- Colorectal : 72,5</li> <li>- Poumon : 40,2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostate : 518,1</li> <li>- Colorectal : 227,4</li> <li>- Vessie : 141,1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostate : 496</li> <li>- Colorectal : 150</li> <li>- Vessie : 127,8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostate : 819</li> <li>- Colorectal : 242,3</li> <li>- Vessie : 138,5</li> </ul>
<b>Incidence en 2020 (pour 100 000)</b>				
<b>Femmes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seins : 58,5</li> <li>- Colorectal : 22,4</li> <li>- Poumons : 19,9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seins : 137,2</li> <li>- Colorectal : 61,5</li> <li>- Poumons : 42</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seins : 151,6</li> <li>- Poumons : 66,7</li> <li>- Colorectal : 43,9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seins : 172,4</li> <li>- Colorectal : 66,1</li> <li>- Poumon : 48,6</li> </ul>
<b>Hommes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poumons : 36,5</li> <li>- Prostate : 36</li> <li>- Colorectal : 27,1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostate : 130,9</li> <li>- Poumons : 87,1</li> <li>- Colorectal : 77,9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostate : 127,9</li> <li>- Poumons : 71,0</li> <li>- Colorectal : 49,9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostate : 209,2</li> <li>- Poumons : 101,1</li> <li>- Colorectal : 81,6</li> </ul>

Avec 10 millions de morts par an, le cancer est la **deuxième cause de mortalité dans le monde** après les maladies cérébraux-vasculaires. Selon l’OMS, l’incidence des cancers en 2020 (c’est-à-dire le nombre de nouveaux cas) était de 18,6 millions de personnes. Quant à la prévalence (le nombre de personnes malades vivantes) toujours selon l’OMS, elle était de plus de 50 millions de personnes au cours des 5 années précédentes (9).

Les cancers avec la plus grande prévalence **dans le monde** sont, tous sexes confondus :

- Le cancer du sein,
- Le cancer du poumon,
- Et les cancers colorectaux.

Aux États-Unis, le cancer est la deuxième cause majeure de mortalité avec plus de 600 000 décès en 2020.

L’Europe, qui ne représente que **10 % de la population mondiale**, compte près du quart de tous les cas de cancer dans le monde. En effet, on peut lire sur le Tableau 1 ci-dessus que l’incidence des cancers est de 3,9 millions par an. D’après les différentes estimations, si aucune action n’est menée, les cas de cancer devraient augmenter de 24 % d’ici à 2035, **ce qui en ferait la principale cause de décès au sein de l’UE** (10).

**En France**, les cancers représentent la **première cause de décès chez l’homme et la deuxième chez la femme**. Plus spécifiquement en France, les dernières estimations dressent un bilan contrasté. Alors que l’incidence des cancers les plus fréquents est stable, voir en diminution chez les hommes, la situation des femmes est jugée plus préoccupante, avec une augmentation de l’incidence des cancers du poumons notamment (Figure 5) (5).

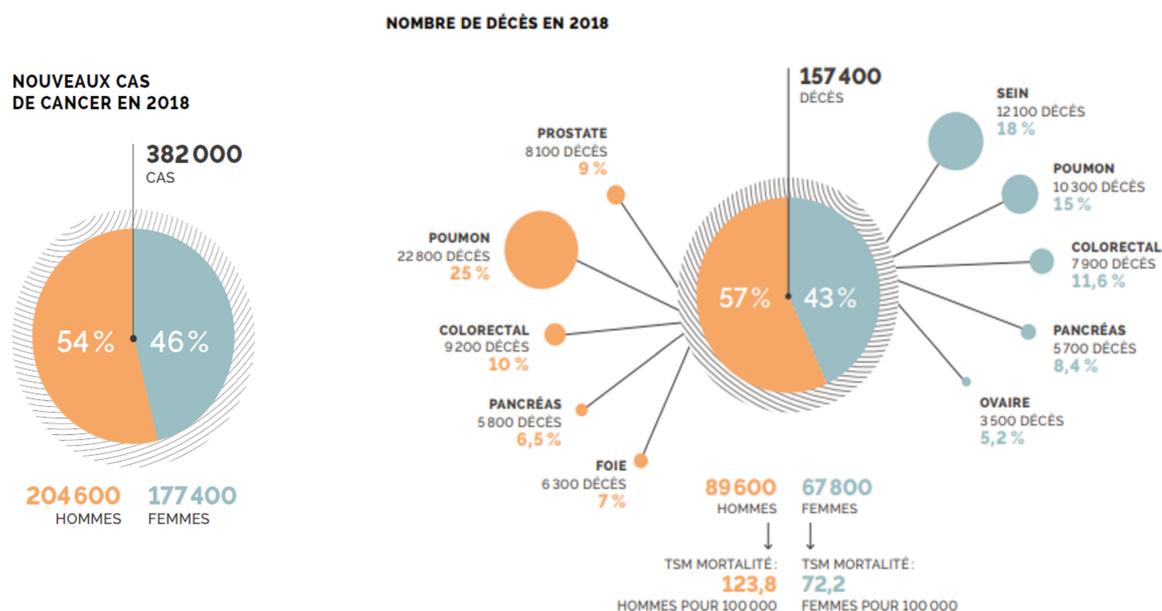


FIGURE 4 CANCERS LES PLUS FRÉQUENTS PAR SEXE EN FRANCE (11)

Cette différence entre les deux sexes s'explique notamment par la progression du tabagisme chez les femmes.

En effet, le cancer dont le taux d'incidence standardisé a le plus augmenté entre 2010 et 2018 (+5%) est le **cancer du poumon** chez la femme et le mélanome cutané chez les hommes (+3,4%). Le taux de mortalité standardisé des hommes a diminué de 2% et de 0,7% pour les femmes notamment grâce aux avancées thérapeutiques importantes (11).

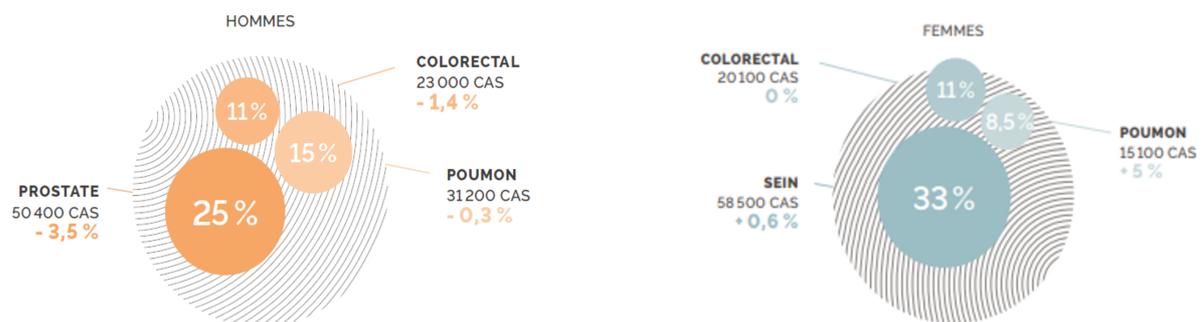


FIGURE 5 ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS EN FRANCE (11)

Il est important de préciser que 40% des cancers sont considérés comme évitables, ce qui représente environ 153 000 cancers par an.

Deux tiers des personnes souffrent de séquelles liées à la maladie ou au traitement cinq ans après le diagnostic. Tous les organes et toutes les dimensions (physique, psychique, sociale, spirituelle) d'une personne peuvent être concernés. Trois fois sur quatre, ces séquelles ne font pas l'objet d'un suivi médical spécifique (12). Ces pathologies représentent donc un **réel enjeu de santé publique en France**. En plus de la mortalité importante, les répercussions économiques des cancers sont considérables et en augmentation. Ces répercussions comprennent notamment les arrêts de travail, le retour à l'emploi difficile après les traitements et la mortalité prématurée. Pour répondre à ces préoccupations, l'Etat adopte des plans depuis le début des années 2000 et vient de lancer une stratégie décennale de lutte contre le cancer en 2021.

### 1.3.Plans Cancers

Depuis le début des années 2000, en France, trois plans Cancer se sont succédé, constitués de différentes actions dont les objectifs principaux sont la **lutte contre le cancer** et **l'amélioration de la prise en charge des patients**.

L'Institut National du Cancer (INCa) a été créé par la loi de santé publique du 9 août 2004 dans le cadre du 1er plan cancer (2003-2007) sous la présidence de M. Jacques Chirac. Cet institut a pour vocation de coordonner les actions de lutte contre le cancer pour améliorer la qualité de vie des patients, diminuer la mortalité en France mais également générer des données françaises (13). Ce premier plan cancer aura de plus permis de faire reculer la consommation de tabac, avec l'interdiction de vente aux mineurs de moins de 16 ans, une augmentation des prix des paquets et des campagnes d'information. Il généralise également le dépistage du cancer du sein en 2004.

Le 2<sup>ème</sup> plan cancer 2009-2013 sous la présidence de M. Sarkozy, s'inscrit dans la continuité du précédent et s'engage sur de nouvelles voies avec notamment trois défis :

- Une meilleure prise en compte des inégalités de santé ;
- L'analyse et la prise en compte des facteurs individuels et environnementaux pour une prise en charge avant, pendant et après le cancer ;
- Un renforcement du rôle du médecin traitant permettant une meilleure qualité de vie pendant et après la maladie (14).

Ce plan est construit au tour de 5 axes : recherche, observation, prévention-dépistage, soins et vivre pendant et après le cancer. Il comprenait en tout 30 mesures pour un budget de 750 millions d'euros (14).

Les Plans Cancer 1 et 2 auront permis de développer 28 plateformes de génétique moléculaire partout en France, coordonnées par l'Institut National du Cancer (INCa), ayant pour objectif l'analyser du génome tumoral des patients atteints de cancer (15).

Enfin, le troisième plan cancer 2014-2019 présenté par François Hollande en février 2014 a été construit autour de quatre axes :

- Accroître les chances de guérisons en surmontant les inégalités sociales et territoriales ;
- Préserver la continuité et la qualité de vie ;
- Investir dans la prévention et la recherche ;
- Optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre le cancer (14).

Ce plan consacre notamment l'un de ses 17 objectifs à conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée (objectif 6) (15). Pour la réalisation de cet objectif, l'INCa a lancé avec le soutien du gouvernement et l'appui de l'ANSM, le programme AcSé : Accès sécurité à des thérapies ciblées innovantes. Ce programme vise à proposer aux patients dans le cadre d'essais cliniques des thérapies ciblées pour lesquelles il existe déjà une indication mais pour un autre organe (16).

En 2021, un plan ambitieux a été mis en place par le Président Emmanuel Macron : la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Cette stratégie décennale a pour but **d'améliorer l'accès à la biologie moléculaire** par une évolution du modèle de financement des tests innovants de biologie moléculaire, associant un suivi en vie réelle et une évaluation à trois ans (action II.3.1). Ce plan vise aussi à encourager l'innovation en diagnostic et en thérapies médicales notamment ciblées (action II.3.4) (13).

Avec cette stratégie décennale, la France s'est fixé les objectifs suivants (17) :

- Réduire de 60 000 par an le nombre de cancers évitables à horizon 2040
- Réaliser un million de dépistages en plus à horizon 2025 (sur le périmètre des dépistages existants). Aujourd'hui environ 9 millions de dépistages sont réalisés par an.
- Réduire de 2/3 à 1/3 la part des patients souffrant de séquelles 5 ans après un diagnostic.
- Améliorer significativement le taux de survie des cancers de plus mauvais pronostic, à horizon 2030 (17) .

Chercheurs, hôpitaux, industries et patients sont en interaction continue pour trouver et adapter **des traitements toujours plus ciblés et efficaces**, à l'échelle de groupes réduits de patients, voire à l'échelle de l'individu (18). Une profonde évolution des processus de qualification des essais cliniques, des dispositifs d'évaluation et de la mise sur le marché des

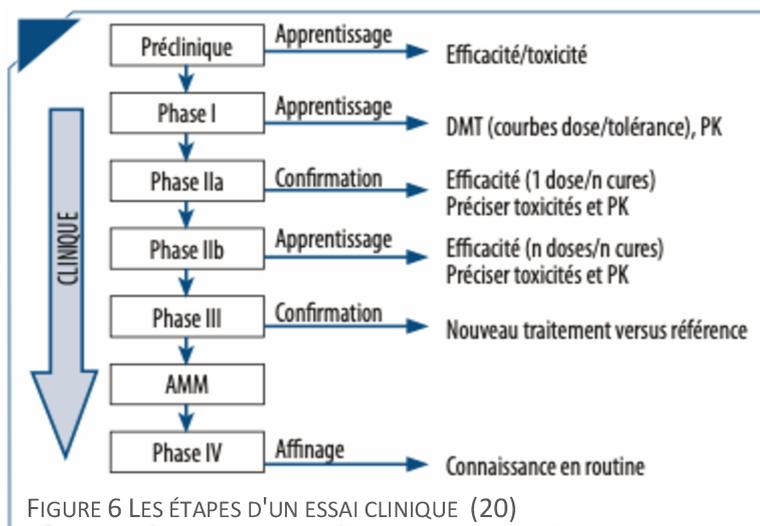
traitements et de leurs modalités d'accès apparaît nécessaire (18). Cette volonté d'évolution, des essais notamment, est apparue parmi les propositions du CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé) 2021 avec l'ambition de faire de la France « le pays leader en Europe sur les essais cliniques » mais également comme une mesure du Président de la République lors de la présentation du projet « Innovation santé 2030 ».

## 1.4. Essais cliniques

### 1.4.1. Les essais « classiques »

Pour être autorisée sur le marché, toute nouvelle molécule ou stratégie thérapeutique doit passer par une batterie de tests et d'essais cliniques menés sur l'homme, permettant la mise à jour de connaissances biologiques et médicales. Il s'agit d'établir, ou de vérifier, selon la classification opérée à l'article R. 1121-1-1 du code de la santé publique<sup>1</sup>, les données pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion), pharmacodynamiques (mécanisme d'action) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un médicament (19).

Classiquement, les essais cliniques se décomposent en quatre phases. Les essais sur l'homme sont précédés de phases dites précliniques. Il s'agit de recherches effectuées sur des cellules (in vitro) et chez l'animal (in vivo), afin de connaître le mécanisme d'action de la molécule et ses potentiels effets toxiques.



<sup>1</sup> Article R1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance ([legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr))

- **La phase I** d'un essai clinique évalue les premières administrations chez l'homme, et implique peu de patients (moins de 100 en général). Il s'agit de protocoles dont le but est de déterminer les profils de toxicité et de sécurité de la molécule, de décrire son profil pharmacocinétique et d'établir une dose optimale (20).
- **La phase II** va permettre de confirmer la dose optimale du médicament, d'améliorer la compréhension des effets secondaires et d'obtenir des données d'efficacité préliminaires. Elle comprend un nombre plus important de patients. À l'issue de cette phase, seules les molécules ayant montré une efficacité suffisante poursuivront leur développement dans des essais comparatifs de phase III.
- **La phase III** est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. Son but est de tester l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport au traitement de référence. Le rapport bénéfice/risque est estimé en situation réelle au cours de cette phase. Les études de phase III impliquent une centaine à plusieurs milliers de patients. **À l'issue de cette phase, une autorisation de mise sur le marché (AMM) pourra être délivrée par les autorités de santé** (20).
- **La Phase IV est celle de l'« évaluation après commercialisation »**. L'évaluation des médicaments ne s'arrête pas avec les résultats des essais de phase III et l'AMM : la tolérance et l'activité des médicaments sont surveillées en pratique courante. La population d'usage est beaucoup plus diversifiée que celle des essais cliniques (par exemple : présence d'autres maladies chroniques, prise simultanée d'autres traitements...). Ainsi, la survenue d'éventuels effets secondaires très rares, inattendus ou à distance, est enregistrée au niveau national dans le cadre du réseau de pharmacovigilance, et des études cliniques dites « en vie réelle » permettent de documenter l'efficacité des traitements commercialisés en conditions réelles d'utilisation (21).

Ces essais se concentrent sur une seule molécule dans une seule indication, et deviennent de moins en moins compatibles avec la logique des innovations expérimentales. Pour ces raisons, de nouveaux designs d'essais cliniques ont vu le jour.

#### 1.4.2. Les nouveaux designs

Jusqu'à l'arrivée de nouveaux types d'essais, les molécules étaient donc testées dans une localisation tumorale donnée, sur une histologie spécifique. L'essor des thérapies ciblées a fait repenser le paradigme des essais en oncologie (22). Ces essais de médecine personnalisée se basent sur les **caractéristiques moléculaires de la tumeur et non sur la localisation** en utilisant les techniques de biologie (23). La technique du séquençage haut débit par exemple, qui permet de rechercher les mutations, amplifications, translocations ou fusions de cibles génomiques (23).

Schématiquement, il existe deux sortes d'essais cliniques adaptés à la médecine de précision :

- Les essais « parapluie » (*umbrella*) évaluent l'efficacité de nouveaux médicaments chez des patients souffrant du même type de cancer mais présentant des mutations ou des biomarqueurs génétiques différents (24).

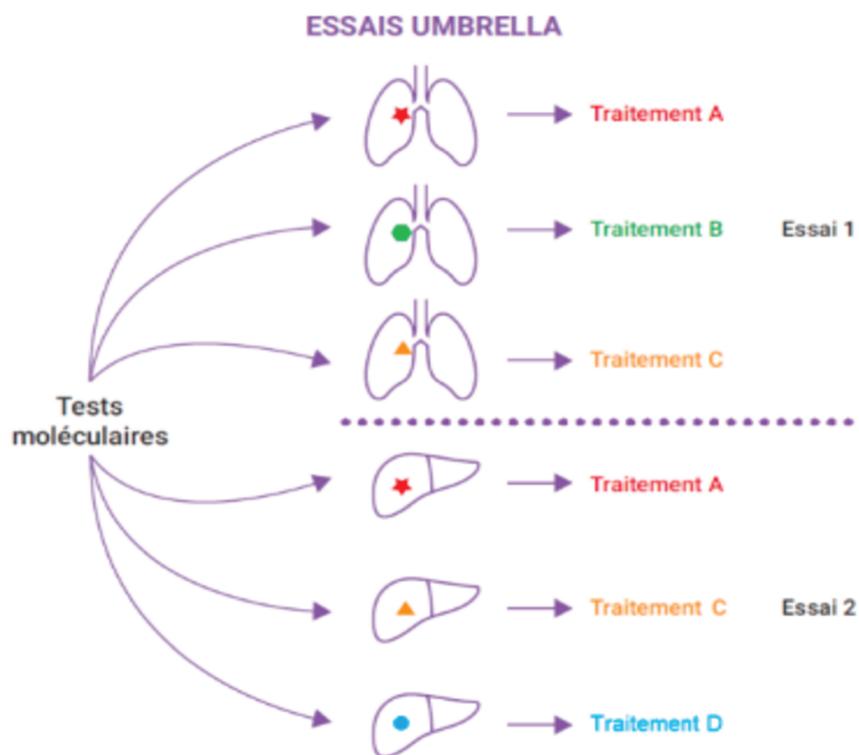


FIGURE 7 PRINCIPE DE L'ESSAI *UMBRELLA* (69)

- Les essais «panier» (*basket*) évaluent des médicaments ciblés supposés agir sélectivement sur le profil moléculaire ou génomique impliqué dans la carcinogénèse de plusieurs types de cancers. L'essai *basket* fait donc l'hypothèse que le sous-type moléculaire est plus déterminant que l'histologie. Ainsi, comme illustré sur la Figure 8 ces essais offrent la possibilité de tester dans un même « panier » une thérapie ciblée pour un large spectre de cancers avec le même profil moléculaire, alors que la réalisation d'essais spécifiques dans chacune des indications pourrait être limité du fait de leur rareté et du faible nombre de patients (25).

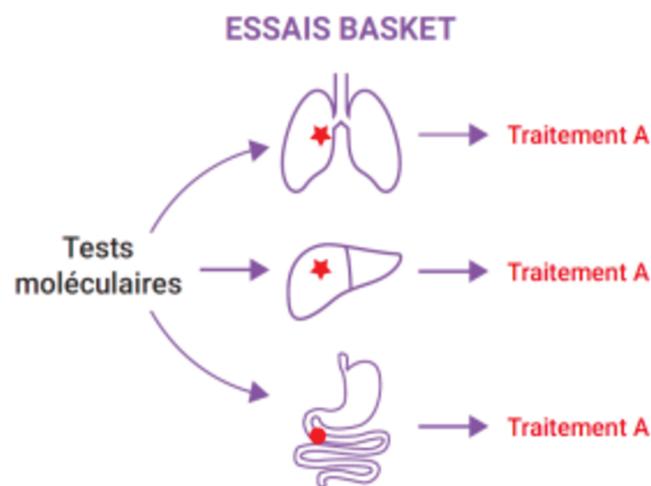


FIGURE 8 PRINCIPE DE L'ESSAI *BASKET* (69)

Devant l'arrivée de ces nouveaux types d'essais cliniques, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a rédigé des recommandations concernant (25) :

- La méthodologie, où elle rappelle l'importance de la comparaison directe, ainsi que des essais contrôlés randomisés.
- Le choix de la population, qui doit se faire en fonction du mécanisme d'action de la molécule et du bénéfice attendu.
- Des critères de jugement, qui, pour les essais en oncologie, sont préférentiellement la survie globale et la survie sans progression.

Avec la progression de la recherche scientifique, la compréhension de la cancérogénèse et le développement des plateformes de biologie permettant d'identifier les biomarqueurs, le traitement du cancer a connu de profondes mutations. Il est ainsi passé de la chirurgie, peu spécifique, à une médecine de plus en plus personnalisée permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

## 1.5. Les traitements du cancer au cours du temps

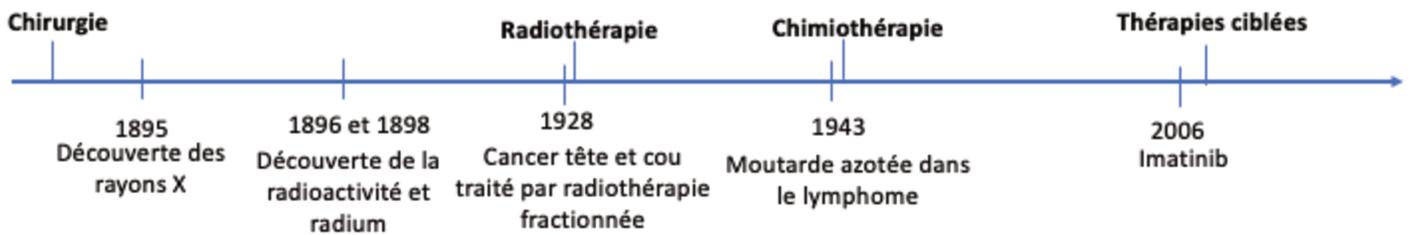


FIGURE 9 ÉVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER À TRAVERS LE TEMPS, D'APRÈS (27)

### 1.5.1. La chirurgie

Défini comme une pathologie de l'ère moderne, le cancer est en fait une pathologie très ancienne. Les premières traces remontent à la Préhistoire et ont plus précisément été découvertes sur des ossements datant du Néolithique – entre 8 000 ans avant J.-C. et 3 300 ans avant J.-C. Les premiers écrits évoquant le cancer remontent quant à eux au XVI<sup>e</sup> siècle avant notre ère (26).

Malgré ces traces anciennes de cette pathologie, ce n'est qu'au XIX<sup>ème</sup> siècle que la prise en charge des patients atteints de cancer connaît un réel tournant. Deux courants se sont opposés alors : l'un pour une prise en charge dite palliative, l'autre pour une prise en charge dite « curative », à savoir chirurgicale (26).

La chirurgie reste de nos jours le pilier des traitements du cancer, et peut être envisagée seule ou en association avec d'autres traitements comme la radiothérapie ou la chimiothérapie afin de réduire la masse tumorale.

La chirurgie est la prise en charge la plus fréquente avec 417 000 personnes traitées en 2018 représentant 472 000 hospitalisations (11).

### 1.5.2. La radiothérapie

La fin du XIX<sup>ème</sup> siècle est l'ère de la radiothérapie. Celle-ci démarre avec la découverte des rayons X en 1895 par Röntgen, de la radioactivité en 1896 par Becquerel, puis s'accélère en 1898 avec la découverte du radium par Pierre et Marie Curie (27). En 1928, il est démontré que les cancers de la tête et du cou peuvent être guéris par des traitements de radiation fractionnée, étape importante dans le domaine (27).

La radiothérapie consiste en l'irradiation par rayonnements ionisants de la zone tumorale. C'est un traitement dit localisé (par opposition à systémique), permettant ainsi de limiter les effets néfastes sur les cellules saines.

Il en existe trois types :

- La radiothérapie externe, la plus utilisée : une source externe de radiation est dirigée vers la tumeur, au travers de la peau.
- La curiethérapie ou radiothérapie interne : la source radioactive est placée au niveau de la zone à traiter. L'irradiation reste alors limitée à la zone en question et permet de minimiser les effets sur les cellules saines.
- Et enfin la radiothérapie peropératoire : pendant la chirurgie, des rayonnements ionisants sont directement délivrés sur la tumeur.

En 2018, 232 503 patients ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie (7).

### 1.5.3. Les chimiothérapies

La chimiothérapie est née au cours de la Seconde Guerre mondiale avec la découverte de plusieurs composés susceptibles de provoquer des cassures de l'ADN en se liant avec lui de façon covalente : les agents alkylants (28). La structure chimique des premiers agents alkylants est celle des « moutardes à l'azote » (dérivée du gaz moutarde). Après les agents alkylants, des antimétabolites capables d'interférer avec la biosynthèse des constituants de l'ADN ont été synthétisés, comme le méthotrexate et le 5-fluorouracile. Dans les années 1960, les premiers poisons du fuseau d'origine végétale bloquant le processus de mitose ont été mis sur le marché. Puis, au cours de cette même période, divers composés d'origine bactérienne ont été isolés et utilisés dans le traitement des leucémies et des tumeurs solides (28). Ces composés interfèrent avec les processus de réplication de l'ADN au niveau d'enzymes spécifiques, les topoisomérases (28).

Le principe de la chimiothérapie est celui de l'administration de médicaments dits « cytotoxiques » par voie veineuse ou par voie orale : ce sont des traitements dits systémiques. Ces molécules détruisent les cellules à travers différents mécanismes d'actions, en ciblant principalement les cellules à reproduction rapide ou indéfinie, à l'instar des cellules cancéreuses, mais s'attaquent également aux cellules saines de l'organisme qui sont également à reproduction rapide, comme les cheveux, les ongles et les cellules de la muqueuse digestive.

Ce mécanisme d'action permet d'expliquer les nombreux effets indésirables, tel que la chute des cheveux, la leucopénie, la thrombocytopénie et l'anémie. Cette liste, non exhaustive, d'effets indésirables est donnée à titre d'exemple. Les effets sont variables en fonction des molécules, des doses et des personnes.

La chimiothérapie peut être à visée **curative, adjuvante ou palliative**.

Il existe plusieurs classes de chimiothérapies anticancéreuses, décrites dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTES MOLÉCULES DE CHIMIOTHÉRAPIE, D'APRÈS (29)

Famille	Cibles cellulaires	Principaux effets indésirables	Molécules
Anthracyclines/Anthracènediones	Topoisomérase II, ADN	Toxicité cardiaque	Doxorubicine, Epirubicine, Idarubicine, Mitoxantrone
Inhibiteurs de la topoisomérase I	Topoisomérase I, ADN	Toxicité digestive	Irinotécan, Topotécan
Antimétabolites	Bases puriques et pyrimidiques	Toxicité hématologique	5-fluorouracile, Méthotrexate, Mercaptopurine, Fludarabine, Cytarabine, Gemcitabine, Capécitabine, Pemetrexed
Alkylants	ADN	Toxicité vésicale	Cyclophosphamide, Melphalan, Ifosfamide, Busulfan
Poisons du fuseau	Tubuline	Toxicité digestive	Vinorelbine, Vincristine, Vindésine, Vinblastine, Docétaxel, Paclitaxel
Sels de platine	ADN	Toxicité rénale	Carboplatine, Cisplatine, Oxaliplatine

En 2018, 341 000 personnes ont été traitées par une chimiothérapie à l'origine de 3 119 849 hospitalisations (7).

#### 1.5.4. Les thérapies ciblées

Grâce à la recherche et aux avancées technologiques comme le séquençage du génome humain, des découvertes cruciales ont permis d'améliorer la compréhension des mécanismes à l'origine de la cancérogenèse et ainsi de considérer le cancer comme une maladie du génome. Le cancer se définit dorénavant par ses altérations moléculaires et non plus par sa seule localisation (30).

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse peut être le résultat de différentes anomalies de l'ADN, comme :

- Des mutations : modification des gènes d'une cellule (exemple : mutation du gène BRAF dans le mélanome ou mutation du gène EGFR dans le cancer du poumon) (26);
- Des translocations : déplacement ou échange de fragment chromosomique entre chromosomes (exemple : translocation BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique) (26);
- Des amplifications : augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule (exemple : amplification du gène HER2 dans les cancers du sein et de l'estomac) (26);
- Des délétions ou insertions : suppression ou ajout d'un fragment chromosomique, modifiant l'information génétique (26) ;
- Des fusions : quand un fragment du gène se détache et se lie à un autre gène, on parle de gène de fusion, comme le gène de fusion NTRK.

Dans ce contexte s'est développée la médecine de précision, ou médecine personnalisée. L'objectif est de proposer aux patients un traitement adapté aux anomalies moléculaires de sa tumeur. On sait dorénavant qu'il existe différents sous-types moléculaires par histologie, et qu'il existe donc plusieurs types de cancers dans un même cancer. En ce qui concerne le cancer du poumon par exemple, différents biomarqueurs sont identifiés : EGFR, présent à hauteur de 13%, RET, présent dans environ 1 à 2% des cas, ROS présent dans les mêmes proportions (5). NTRK1 est retrouvé dans 1 à 3% des cas et B-RAF à hauteur de 3%. On cible par conséquent des multiples sous-types de maladies rares.

Cette médecine de précision recouvre deux principaux types de traitements :

- Les **immunothérapies spécifiques** : ces thérapies aident le système immunitaire à reconnaître et à s'attaquer aux cellules cancéreuses.
- **Et les thérapies ciblées**, dirigées contre la voie de signalisation cellulaire ;

#### 1.5.4.1. Immunothérapies

L'immunothérapie agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. Elle ne va donc pas cibler directement la tumeur, mais agir sur les cellules du système immunitaire afin de rétablir une réponse immunitaire adaptée (31).

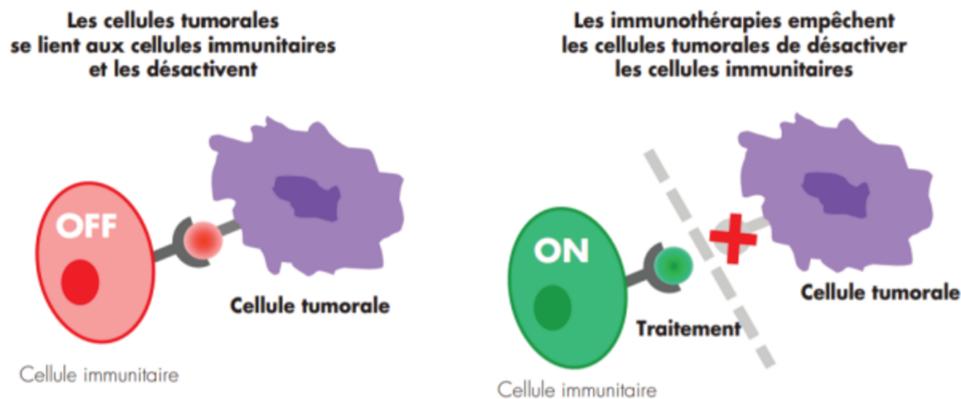


FIGURE 10 « ENDORMISSEMENT » DES CELLULES T PAR LES CELLULES TUMORALES (31)

Dans cette classe, sont notamment retrouvés les anti-PD-L1 (KEYTRUDA, OPDIVO, TECENTRIQ), qui sont des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité, ainsi que les CAR-T cells (KYMRIAH, YESCARTA, TECARTUS), qui correspondent au transfert autologue adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés du patient (13).

#### 1.5.4.2. Hormonothérapies et thérapies ciblées

L'hormonothérapie est un traitement empêchant l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Elle est surtout utilisée pour traiter les cancers gynécologiques et prostatiques dits hormono-dépendants (13).

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs

anomalies afin d'obtenir une meilleure efficacité tout en ayant un effet moindre, voire aucun effet sur les cellules saines (31).

Il s'agit d'un groupe de molécules hétérogènes ciblant les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement. Elles vont pouvoir agir à différents niveaux de la cellule tumorale, comme illustré sur la figure ci-dessous :

- Sur les facteurs de croissance qui participent à la transmission d'information au sein d'une cellule ;
- Sur les récepteurs qui participent au transfert de l'information de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule ;
- Sur des éléments à l'intérieur des cellules tumorales (31).

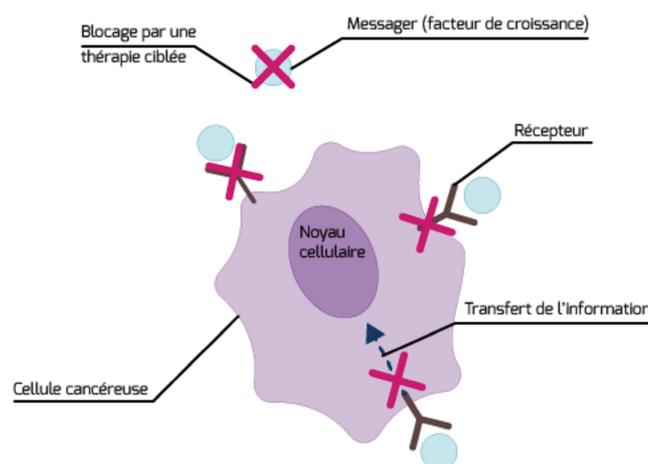


FIGURE 11 LES DIFFÉRENTS NIVEAUX DE BLOQUE DES THÉRAPIES CIBLÉES (31)

Une soixantaine de thérapies ciblées sont disponibles en France, et la dynamique s'accélère : elle pourrait concerner 50 % des patients (contre 10 à 20% actuellement) (18). L'intérêt pour cette classe thérapeutique s'explique facilement, comme le rapporte cette méta-analyse d'essais de phase II portant sur les taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. Cette analyse rapporte que les patients traités par la médecine de précision présentent des **taux de réponse plus élevés** par rapport aux bras non ciblés et signalent **moins d'événements indésirables** (32). De plus, une analyse de la mortalité liée au cancer du poumon aux États-Unis a montré que la mortalité liée au CBNPC chez les hommes a diminué de 6,3 % par an entre 2013 et 2016, alors que l'incidence du CBNPC a diminué de 3,1 % par an entre 2008 et 2016 (32). Cette amélioration de la survie a été en partie attribuée à l'approbation et à l'utilisation des médicaments ciblant l'EGFR (32).

C'est dans cette classe que sont retrouvés les médicaments dont les avis sont analysés dans cette thèse, à savoir VITRAKVI<sup>®</sup>, ROZLYTREK<sup>®</sup> et RETSEVMO<sup>®</sup>.

La HAS a par ailleurs défini une thérapie ciblée comme « un traitement n'apportant de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif déterminé par un test compagnon ». Le test compagnon est un test diagnostique permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est donc « compagnon » de l'administration du traitement (33). Son objectif est notamment d'optimiser la rentabilité clinique, qui correspond au « nombre d'évènements évités pour le traitement d'un certain nombre de patients ». L'évaluation de ce type de test est singulière car elle présente la particularité de ne pas pouvoir être dissociée de celle de l'efficacité du traitement. Il s'agit donc d'une évaluation synchrone à celle du traitement. En effet, lors du dépôt de demande d'inscription d'une thérapie ciblée, il est obligatoire de déposer l'annexe dédiée au test compagnon (34).

## 1.6. Accès au marché, remboursement et prix

Pour qu'un médicament soit mis sur le marché et pris en charge par la solidarité nationale, il doit passer par plusieurs étapes d'évaluations réglementaires et scientifiques. La première étape consiste en l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette AMM est accordée après évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de la balance bénéfique/risque dans une indication donnée (19).

Il existe quatre procédures d'AMM dont trois européennes (centralisée, décentralisée et de reconnaissance mutuelle) et une nationale :

- La procédure centralisée, la plus fréquente. L'AMM est délivrée par l'Agence européenne du médicament (*European Medicine Agency, EMA*) après avis positif du *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* (35). Cette procédure permet d'obtenir une autorisation valable d'emblée pour tous les pays membres de l'UE. **La procédure centralisée est obligatoire pour :**
  - Les médicaments contenant un nouveau principe actif, destinés à traiter certaines maladies dont : cancer, VIH, diabète, maladies neurodégénératives.
  - Les médicaments dérivés des biotechnologies ;

- Les médicaments de thérapie innovante (thérapie génique, thérapie cellulaire...)
  - Les médicaments orphelins.
- La procédure décentralisée : cette procédure s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'UE et sont destinés à au moins deux états membres. L'industriel demande à un état membre d'agir en tant qu'état de référence parmi les états dans lesquels il souhaite commercialiser son médicament (19).
  - La procédure de reconnaissance mutuelle : elle est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un des états membre de l'UE, appelé « état de référence » par d'autres états membres désignés par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM (19).
  - La procédure nationale : elle concerne des médicaments autorisés uniquement dans le pays concerné, ce qui est notamment le cas des génériques (19).

L'AMM est octroyée pour une durée initiale de 5 ans à l'issue de laquelle elle pourra être renouvelée sans limitation de durée, sauf si l'autorité compétente décide pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans (36).

Une des préoccupations fortes des acteurs du secteur est de **permettre un accès rapide des patients à l'innovation**. L'Union européenne a fixé à **180 jours le délai de référence pour l'accès au marché**. Ce délai correspond à la durée considérée comme le maximum pouvant séparer l'AMM et la prise en charge du médicament (37).

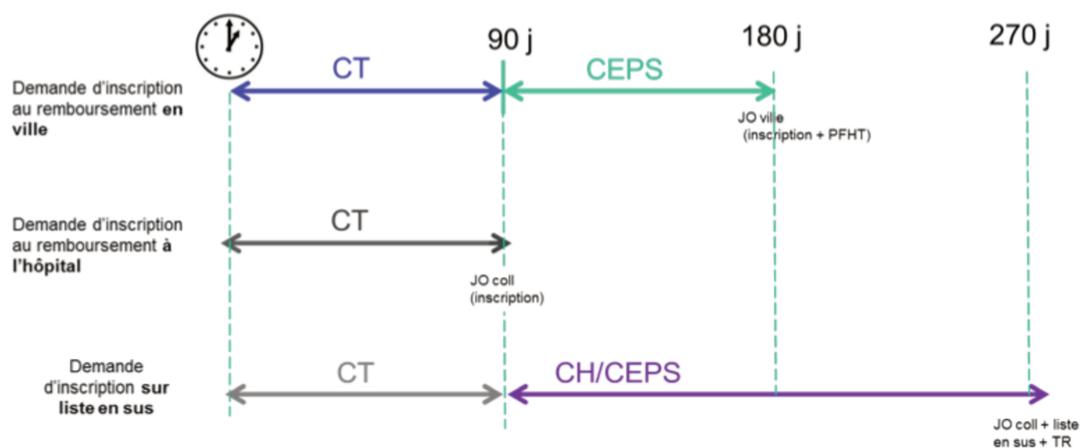


FIGURE 12 DÉLAIS FIXÉS PAR L'UE D'APRÈS (38)

Afin de rendre certains médicaments plus rapidement accessibles aux patients, des **mesures d'accès précoce ont été mises en place par l'EMA (19) :**

- L'évaluation accélérée, qui peut être sollicitée par l'industriel pour les médicaments présentant un intérêt majeur d'un point de vue de la santé publique ;
- L'AMM conditionnelle : procédure qui peut concerner des médicaments pour le traitement des maladies graves ou des situations d'urgence en réponse à des menaces sur la santé publique ou pour des médicaments dits orphelins, elle requiert des données moins complètes que celles exigées dans la procédure de droit commun, en contrepartie de certaines obligations ;
- L'usage compassionnel : permet l'utilisation d'un médicament non autorisé pour les patients ayant un besoin médical non satisfait ;
- Le programme PRIME (Priority Medicines) de soutien au développement des médicaments visant un besoin médical non satisfait ;
- Le programme *Adaptatives pathways* issu d'un projet pilote de 2014, permettant l'autorisation précoce pour une population très réduite et une indication étroite, suivie de nouvelles phases itératives de développement cliniques en vue d'élargir progressivement l'indication (AMM dites « fractionnées ») (19).

Ces évolutions traduisent une volonté de gagner en réactivité dans un contexte dynamique d'innovation et donc dans une large prise de conscience des enjeux de l'accès précoce (19).

#### 1.6.1. France

##### 1.6.1.1. Accès au remboursement

Une fois l'AMM délivrée, si le laboratoire souhaite que son médicament soit pris en charge par la solidarité nationale en France, il doit déposer un dossier de demande de remboursement auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS). Il s'agit d'une autorité publique indépendante à caractère scientifique, créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie (13).

La HAS évalue les demandes d'accès au remboursement, par le biais de deux de ses commissions : la Commission de la Transparence (CT) et la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP).

La CEESP évalue d'un point de vue médico-économique les produits et technologies de santé présumés innovants et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de

l'Assurance maladie. Son évaluation est prise en compte comme critère de fixation du prix du médicament depuis 2012. Sont éligibles à l'évaluation économique les produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveau I, II ou III, un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et/ou un chiffre d'affaires (toutes indications confondues) supérieur à 20 millions d'euros € la deuxième année post-commercialisation (38).

De nouveaux critères d'éligibilité à l'évaluation économique entreront en vigueur au 01 janvier 2023 :

La revendication de l'ASMR I à III restera valable, cependant le chiffre d'affaires passe à 20 millions hors taxe (HT) au lieu de toutes taxes comprises (TTC). Actuellement, ce chiffre de 20 millions englobe toutes les indications du médicament. Au 1<sup>er</sup> janvier, ce chiffre ne concernera plus que **l'indication concernée par la demande** (39).

La condition relative à l'impact organisationnel ne changera pas, mais tous les médicaments de thérapie innovante (MTI) seront éligibles directement car supposés d'office induire un impact sur l'organisation des soins (39).

La CT va donner un avis par indication sur la prise en charge du médicament, au vu de son Service Médical Rendu (SMR), qui prend en compte (40) :

- La gravité de la pathologie,
- L'efficacité et les effets indésirables
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique,
- Et son intérêt de santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, quatre niveaux de SMR ont été définis, qui apportent un éclairage scientifique et clinique à l'UNCAM et au ministre chargé de la santé pour déterminer si un médicament doit être remboursé et à quel taux (19) :

- SMR majeur ou important taux de remboursement 65 %
- SMR modéré, taux de remboursement de 30 %
- SMR faible, taux de remboursement de 15%
- SMR insuffisant (SMRi) pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Dans le cadre d'une Affection de Longue Durée (ALD), le taux de remboursement d'un médicament ayant un SMR suffisant (faible, modéré ou important) est de 100%. **C'est le cas des médicaments en oncologie.**

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son niveau peut être modifié à l'occasion d'une réévaluation par la HAS, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent (41).

La CT va également apprécier **l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)**, susceptible d'être apportée par rapport aux autres traitements déjà disponibles. L'évaluation de l'ASMR participe à la **fixation du prix** d'un médicament remboursable. L'ASMR permet notamment de définir le cadre de la négociation de prix avec le CEPS, et l'accès à certaines listes particulières de prise en charge (comme la liste en sus) (13). L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament, en comparaison avec les traitements disponibles dans une pathologie considérée, au regard :

- Des données comparatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance (niveau de preuve, quantité d'effet, transposabilité en pratique clinique courante),
- Du besoin thérapeutique et de sa couverture,
- De l'impact sur la qualité de vie.

**En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :**

- ASMR I, majeure ;
- ASMR II, importante ;
- ASMR III, modérée ;
- ASMR IV, mineure ;
- ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique » (41).

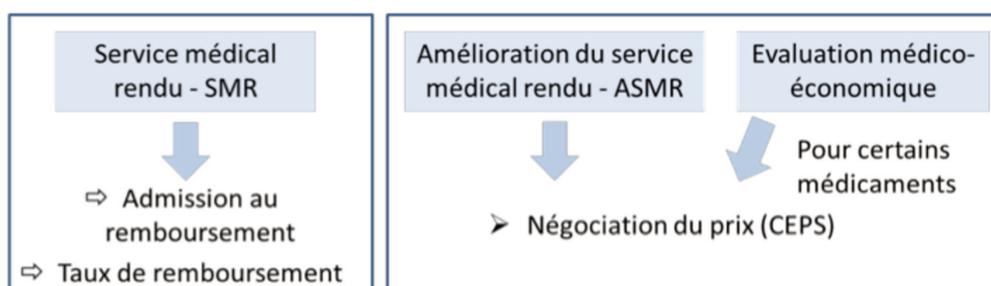


FIGURE 13 SMR ET ASMR (39)

Ces procédures d'évaluation par la HAS aboutissent, pour les médicaments ayant un SMR jugé suffisant, à un arrêté ministériel d'admission au remboursement du médicament, c'est-à-dire à l'inscription du médicament sur une liste (40). On distingue plusieurs listes :

- La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, qui permet le remboursement de la spécialité quand elle est délivrée, sur prescription médicale, en officine.
- La liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques, qui permet le remboursement de la spécialité quand elle est délivrée à l'hôpital, lors d'une hospitalisation. L'achat, la fourniture et l'utilisation des médicaments aux établissements de santé sont donc subordonnés par cette liste.
- La liste des médicaments pris en charge en dehors du tarif des prestations d'hospitalisation, ou « liste en sus », qui a les mêmes conditions de délivrance que les médicaments de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques, mais qui diffèrent sur leur mode de tarification. En effet, pour les médicaments innovants et coûteux, un dispositif dérogatoire a été mis en place pour garantir un accès équitable au progrès thérapeutique sur tout le territoire français et un financement à 100% de ces médicaments par l'Assurance Maladie. Les médicaments bénéficiant de ce dispositif dérogatoire sont inscrits sur cette « liste en sus » (40).
- La liste de rétrocession : Dans l'intérêt de la santé publique, certains établissements de santé disposant d'une Pharmacie à usage intérieur (PUI) peuvent être autorisés, par les Agences régionales de santé (ARS), à dispenser des médicaments aux patients non hospitalisés (patients ambulatoires). Les médicaments inscrits présentent notamment des contraintes particulières de distribution, de dispensation ou d'administration ou nécessitent un suivi de la prescription ou de la délivrance (42).

#### 1.6.1.2. Fixation du prix

En ville, les prix sont régulés pour les médicaments **remboursables**. À l'hôpital, les prix sont régulés pour les **médicaments de la liste en sus et les médicaments rétrocedables**. Pour les autres, ceux inclus de façon forfaitaire dans la tarification à l'activité et les groupes homogènes de séjour (GHS), les prix sont libres depuis 1987 et les prix d'achat sont négociés par les hôpitaux par appels d'offres.

Lorsque le prix est régulé, il est fixé par le Comité économique des produits de santé (CEPS) à la suite d'une négociation avec l'entreprise exploitant le médicament, sur la base notamment de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger (43).

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie.

Le prix est fixé par voie de **conventions** bilatérales entre le CEPS et les entreprises pharmaceutiques (19) et se fonde sur les dispositions prévues par le code de la sécurité sociale, mais également sur un **accord-cadre** entre le CEPS et l'organisation professionnelle des entreprises du médicament en France (le LEEM), une **lettre d'orientation ministérielle** et une « doctrine » développée par le CEPS et formalisée dans son rapport d'activité annuel (19).

L'accès au marché en France prend en moyenne beaucoup de temps, en cause notamment les nombreux échanges entre les industriels et le CEPS pour parvenir à un accord sur le prix. Les délais sont, comme illustré sur le graphique ci-dessous, pour la période 2016-2019 de 527 jours en moyenne en France, quand la directive européenne les fixe à 180 jours (44).

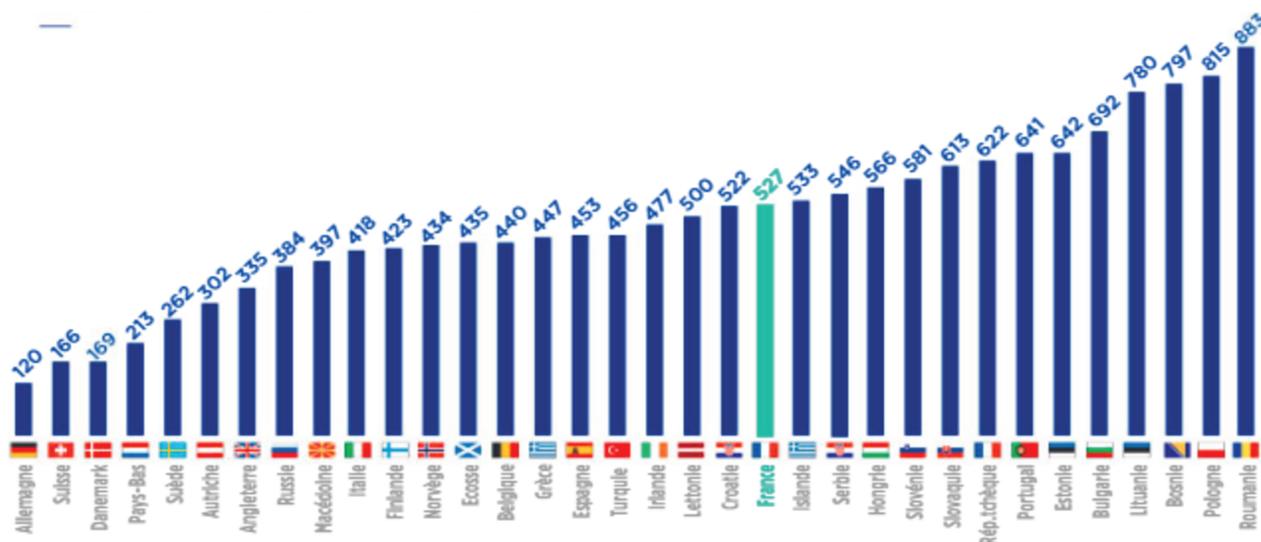


FIGURE 14 : DÉLAI D'ACCÈS AU MARCHÉ D'APRÈS PATIENTS W.A.IT INDICATIO-EFPIA-AVRIL 2021

Les durées correspondent aux délais entre l'AMM et l'arrivée officielle du médicament marché, c'est à dire à la date de publication du prix au Journal Officiel (JO) (44). Ces chiffres placent donc la France derrière ses principaux comparateurs, notamment l'Allemagne, l'Angleterre, l'Espagne et l'Italie.

Dans un souci d'amélioration des délais, la HAS a d'ailleurs présenté en janvier 2020 un plan d'action pour les médicaments innovants, autour de trois axes (37) :

- Rendre des **avis conditionnels**, le temps de lever les incertitudes ;
- Suivre les médicaments en vie réelle pour vérifier les promesses initiales ;
- **Renforcer l'agilité de la HAS** pour mieux accompagner l'innovation. Sur ce dernier point, la HAS entend principalement **se concentrer sur des évaluations à forte valeur ajoutée** mais aussi promouvoir les **procédures d'évaluation accélérées** (37) .

Différentes adaptations réglementaires ont été apportées aux dispositifs français d'accès précoce, notamment avec la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021, qui a redéfini les dispositifs d'accès précoce, supprimant les ATU et RTU au profit de **dispositifs nouveaux : l'accès précoce et l'accès compassionnel**. L'accès précoce est accordé pour les médicaments innovants en développement, et l'accès compassionnel quand le développement n'est pas envisagé et la prescription est « hors AMM » (37) . Cette refonte vise à clarifier les circuits d'accès dérogatoires en les réorganisant non plus d'après leur seule dénomination, mais d'après leur finalité (37). Cette réforme modifie la répartition des rôles entre autorités sanitaires en donnant à la HAS un pouvoir décisionnel dont elle était jusqu'ici privée. **La HAS est depuis chargée de l'autorisation des accès précoces, sur avis conforme de l'ANSM** (37) .

**L'accès précoce issu de la réforme prévoit également un suivi en vie réelle** avec un recueil prévu de données sur l'efficacité, la qualité de vie et la tolérance (37). En vertu de cette nouvelle procédure d'accès précoce, un médicament peut être rendu immédiatement disponible sans négociation avec le Comité économique des produits de Santé (CEPS) si cinq conditions sont réunies (46) :

- Le médicament est indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante ;
- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;
- Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent (46).

### 1.6.2. Allemagne

L'Allemagne, tout comme la France, bénéficie d'un système d'assurance statutaire nommé GKV (*Gesetzliche Kranken Versicherung*) (47). Ce terme désigne également l'association fédérale des caisses de remboursement publiques. Chaque citoyen et résident allemand doit être couvert par une assurance santé, et doit donc cotiser soit dans une caisse publique, soit dans une caisse privée (47).

En Allemagne, tous les **médicaments sont disponibles et pris en charge dès l'obtention de l'AMM**, sur la base d'un prix librement fixé par les industriels. La procédure d'évaluation en vue de la détermination du prix et de l'admission au remboursement intervient dans un délai d'un an suivant cette mise sur le marché et se déroule parallèlement à celle-ci (19).

Le système de régulation des prix du médicament et le processus de remboursement ont fortement évolué depuis 2011 avec l'introduction de la loi AMNOG. La loi AMNOG de 2011 permettait initialement aux industriels de fixer librement un prix pendant la première année pour les médicaments innovants et un remboursement automatique en attente de la prise de décision du GBA sur son niveau d'innovation (valeur ajoutée/absence de valeur ajoutée). Depuis avril 2016, cette durée a été réduite à 3 mois (47).

La loi AMNOG a notamment été établie afin d'encourager un meilleur contrôle des prix des médicaments et de leur prise en charge, et également de favoriser l'entrée sur le marché de l'innovation (47).

Actuellement, dans les trois mois suivant l'accès au marché, l'institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé (IQWiG), doit avoir procédé à l'évaluation du médicament (19). Puis, dans les six mois suivant l'accès au marché, le G-BA statue sur l'amélioration du service médical rendu :

- Si le médicament n'apporte pas de valeur ajoutée, l'assurance maladie peut fixer le montant remboursé de ce médicament en fonction d'un groupe de médicaments comparable. Les patients doivent payer l'éventuelle différence entre ce prix de référence et le prix de vente lorsque ce dernier est supérieur (19).
- Si le médicament démontre une valeur ajoutée clinique, son niveau de remboursement fait l'objet de négociations entre le GKV-SV (représentant des fonds d'assurance maladie au niveau national) et les laboratoires pharmaceutiques, en liaison avec les représentants des assurances privées. L'Allemagne privilégie la négociation d'un

montant maximal de remboursement, basée sur les prix européens, le prix des médicaments comparables, la valeur ajoutée et la population cible. **Si aucun accord n'est trouvé à l'issue du délai de 12 mois** à compter de la mise sur le marché, une **commission d'arbitrage** fixe le montant de remboursement, dans un délai de maximum trois mois, qui s'appliquera rétroactivement dès le treizième mois après la mise sur le marché du produit (19).

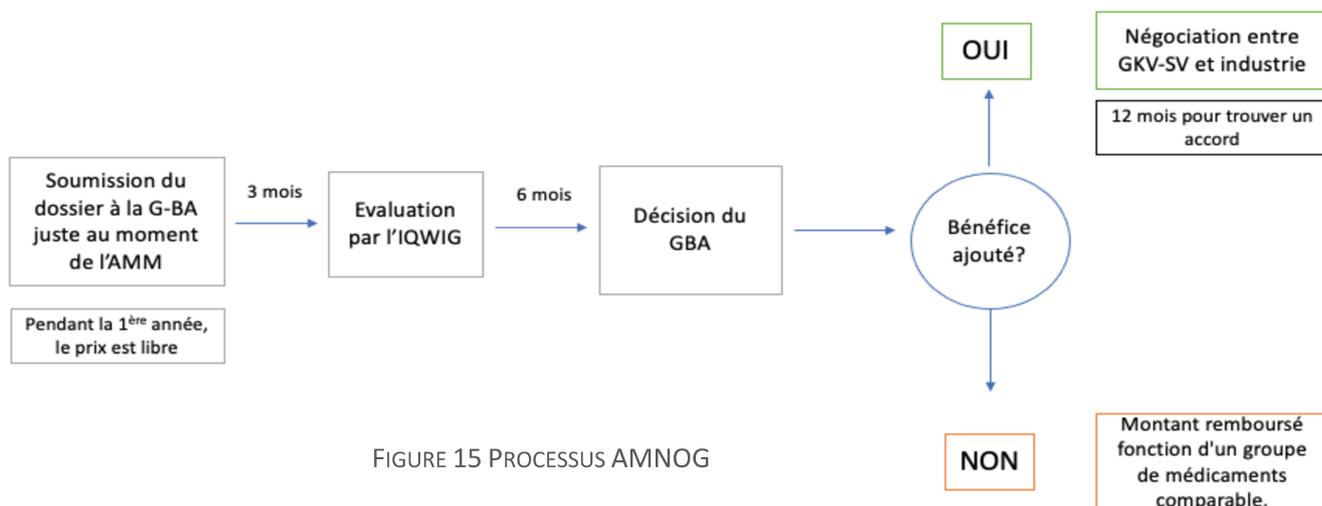


FIGURE 15 PROCESSUS AMNOG

Si ce modèle apparaît attractif, il fait peser une **pression forte sur la procédure d'évaluation et de fixation du prix.**

L'IQWiG est l'instance d'évaluation des technologies et des produits de santé, comme l'est la HAS pour la France. Elle a la charge d'informer les décideurs publics et les associations de patients sur l'efficacité clinique des traitements sur la base d'évaluations fondées sur les preuves scientifiques. Cette agence est une agence indépendante à caractère scientifique, créé en 2004 (48).

En 2007, le gouvernement a cherché à introduire une forme de plafonnement des prix de remboursement. À cette fin, l'IQWiG a reçu le mandat législatif de procéder à l'évaluation économique des médicaments à la demande du GBA, l'instance de décision, chargée notamment de définir le panier de soins remboursés par l'assurance publique obligatoire (48).

### 1.6.3. Royaume-Uni

En Grande-Bretagne, la santé relève également de la responsabilité de l'État avec un système public national (*National Health System-NHS*), financé principalement par l'impôt et dont les budgets sont approuvés par le Parlement (49). Le médecin traitant contrôle l'accès au NHS et filtre la demande de soins. À l'origine gratuit pour l'ensemble des services, certains sont aujourd'hui partiellement à la charge du patient, notamment les médicaments, les soins dentaires ou les soins ophtalmologiques (49).

L'agence en charge de la régulation des médicaments, des équipements médicaux et des produits composés de sang est la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) (49). Cette agence de régulation vise à protéger et améliorer la santé publique et soutient l'innovation à travers le développement de la recherche scientifique. Elle travaille en étroite collaboration avec :

- Le *Care Quality Commission* (CQC), qui régule tous les services de santé et les services sociaux pour adultes, en Angleterre ;
- *Health Protection Agency* (HPA), qui soutient et conseille la NHS, les autorités locales, les services d'urgence et le Département de la Santé, dans leurs objectifs d'amélioration de la santé publique ;
- Et le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), organisation indépendante, qui accompagne le NHS dans l'allocation de ses ressources, réalise des recommandations cliniques thérapeutiques et évalue les technologies de santé (49).

Depuis le 1 janvier 2021 à la suite du BREXIT, le MHRA est désormais l'autorité autonome de réglementation des médicaments et des dispositifs médicaux du Royaume-Uni.

Le NICE, organisme indépendant, ne procède pas à l'évaluation de tous les médicaments ; l'évaluation est établie à l'initiative du *Department of Health*, dans un délai de 20 semaines. L'évaluation se fonde notamment sur le rapport coût-efficacité du médicament (sur la base de l'*Incremental Cost Effectiveness Ratio* ou ICER, qui doit être situé entre 20 000 et 30 000 £) et conduit à une recommandation de prise en charge par le NHS (19).

Le *Cancer Drug Fund* (CDF) créé en 2011 permet quant à lui de financer des médicaments anticancéreux qui n'ont pas été recommandés par le NICE. Ce dispositif a rencontré des limites en termes de financement, avec un budget initial de 200 millions de livres passé à 340 millions de livres en 2015. Le dispositif a été réformé en 2016 et réintégré dans le processus d'évaluation

par le NICE, qui peut recommander le produit pour son utilisation via le CDF. L'évaluation initiale se fait de manière anticipée, avant l'AMM, avec un financement et un accès temporaire pour les patients dans l'attente de l'évaluation finale (19).

L'évaluation de nouveaux produits n'est pas systématique, le NICE sélectionne des produits selon les critères suivants (49) :

- La technologie présente un service médical rendu significatif
- La technologie présente un impact significatif sur la politique de santé
- La technologie a un impact sur les ressources du NHS.

Le prix de vente des médicaments brevetés est fixé librement par les industriels (*free pricing*), mais contrôlé indirectement via le **Pharmaceutical Price Regulation Scheme** (PPRS). Il est également possible de bénéficier de rabais :

- Par une négociation du NICE à travers le *Patient Access Scheme*. Le Patient Access Scheme vise à améliorer l'accès des patients à certains traitements innovants ayant un rapport coût-efficacité trop élevé par rapport aux normes du NICE. Il s'agit de modalités dérogatoires qui peuvent être proposées à l'initiative de l'industriel, pour un médicament ayant reçu un avis négatif du NICE (48).
- Pour les autres produits non évalués par le NICE, les rabais se font par le NHS ou les *Clinical Commissioning Groups* (CCGs) (49). Les CCGs sont des regroupements de cabinets de médecine générale, ayant un rôle décentralisé d'acheteur et de régulateur de soins (50).

Le remboursement se fait aux niveaux national et régional entre le NICE (par des recommandations) et les CCGs (50).

L'arrivée de nouveaux médicaments, comme les médicaments de thérapies agnostiques, bouleverse la prise en charge du cancer, mais également les instances d'évaluation et les systèmes de santé. En effet, le système d'évaluation, de fixation du prix et de leur remboursement se complexifient. Cela est dû au nouveau design d'essai clinique, au petit nombre de patients concernés et au budget de recherche et développement alloué, très conséquent.

## 2. Avis émis par la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni concernant les molécules de thérapies agnostiques : VITRAKVI®, ROZLYTREK® et RETSEVMO®

Le rapport « Charges et produits » de l'assurance maladie pour 2016 relève que **le traitement du cancer connaît une profonde mutation**, résultant « *du développement accéléré des innovations et des bouleversements dans la prise en charge* ». Ces évolutions se traduisent par le développement des chimiothérapies orales, et par **la forte progression de la médecine de précision** dans les prises en charge en oncologie (19). Cette médecine de précision recouvre deux types de traitements : les thérapies ciblées et les immunothérapies spécifiques, dont la part dans le marché des anticancéreux a progressé de 11 à 46 % en dix ans (19).

L'objectif de cette thèse est d'analyser la mise à disposition pour le patient de ces thérapies agnostiques. L'enjeu pour ces nouvelles thérapies étant de réussir à cibler à la fois le mécanisme biologique impliqué dans le développement des tumeurs, mais également les patients éligibles à ces traitements grâce aux tests compagnons.

En Europe, les 5 principaux marchés sont : l'Allemagne, la France, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Espagne. Nous nous intéresserons ici à la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni, qui sont des pays très actifs en termes de régulations et avec les PIB les plus élevés, ainsi qu'aux trois premières molécules ayant été évaluées en Europe dans une **indication de thérapie agnostique**, à savoir : VITRAKVI®, ROZLYTREK® et RETSEVMO®.

### 2.1. Méthodologie

Dans cette thèse, les procédures d'évaluation de trois grandes instances Européennes ont été comparées. La HAS pour la France, l'IQWiG ((Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) (ainsi que les conclusions du comité fédéral conjoint, *Gemeinsamer Bundesausschuss- G-BA*) pour l'Allemagne et la NICE pour le Royaume-Uni.

Une recherche sur les sites internet de chacune de ces instances a été réalisée afin de retrouver les avis rendus. Après lecture de ces avis, une analyse et une comparaison des données fournies et ainsi que des conclusions a été faite.

Cette analyse des données et des commentaires émis par les experts évaluateurs a eu pour but d'essayer de répondre à la problématique de cette thèse, **quelle a été l'évaluation et la mise à disposition pour les patients des thérapies agnostiques en Europe ?**

Avant d'analyser les différents avis de ces trois molécules, intéressons-nous d'abord aux différents mécanismes de mise à disposition des médicaments dans ces différents pays, car bien que l'approbation réglementaire se fasse majoritairement au niveau européen, les décisions de remboursement sont du ressort de chaque pays.

## 2.2. Avis concernant VITRAKVI®

Le larotrectinib est un principe actif appartenant à la classe des inhibiteurs de protéine kinase (51) et est développé par le laboratoire BAYER.

Il s'agit d'un traitement anticancéreux indépendant de l'histologie qui cible les tumeurs solides présentant une certaine mutation génétique (la fusion du gène *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* - NTRK). Ce gène code pour le récepteur TRK (*Tropomyosin Receptor Kinase*), récepteur transmembranaire à activité tyrosine-kinase, présent à l'âge adulte au niveau des neurones et jouant un rôle dans la physiologie et la régulation du système nerveux (52). La liaison à ce récepteur d'un ligand de la famille des neurotrophines (*Nerve growth factor* (NGF), *Brain-derived growth factor* (BDGF), *Neurotrophin 3* (NT-3)) entraîne sa dimérisation, puis une cascade de phosphorylations conduisant notamment à l'activation de la voie des MAP kinases, de PLC $\gamma$  (Phosphoinositide phospholipase C) ou de PI3 kinase, responsables de la croissance et de la différenciation cellulaire, ou encore de l'inhibition de l'apoptose (52). Il existe trois classes de récepteurs TRK : TRKA, TRKB, TRKC, codés par trois différents gènes, NTRK1, NTRK2, et NTRK3 respectivement (52).

La famille TRK joue un rôle important dans le développement du système nerveux notamment en régulant la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose et la survie des neurones dans les systèmes nerveux central et périphérique (53).

Au cours du processus tumoral, les fusions de gènes NTRK1, NTRK2 et NTRK3 entraînent la synthèse de protéines de fusion TRK oncogéniques, active de manière constitutive.

Les fusions NTRK sont enrichies dans des types de cancers rares, notamment le fibrosarcome infantile, le néphrome mésoblastique congénital, le carcinome mammaire sécrétoire et le carcinome sécrétoire analogue mammaire. Les tumeurs communes, telles que le cancer du poumon, le mélanome et le cancer colorectal, présentent une faible fréquence de ces altérations génomiques (53). Tous cancers confondus, la fréquence de la mutation NTRK est inférieure à 1 %.

Le larotrectinib a obtenu une AMM conditionnelle octroyée par l'EMA en septembre 2019 dans une indication « tissu-organe » indépendante pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK :

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou
- pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère,  
et
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

Avant cette AMM, le VITRAKVI® avait bénéficié en France d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM de avril à novembre 2019 dans le but d'accélérer l'accès aux patients pour cette thérapeutique innovante (54).

#### 2.2.1. France

Lors de son évaluation devant la CT le 4 mars 2020, les données fournies par le laboratoire étaient :

- Trois études non comparatives,
- Une analyse post-hoc,
- Des données intra-individuelles
- Et les données de l'ATU de cohorte

Les données intra-individuelles présentaient de nombreuses limites et n'ont pas été retenues. Ci-dessous, une présentation des données fournies :

TABLEAU 3 ETUDES FOURNIES POUR L'ÉVALUATION DE VITRAKVI®

Etudes	LOXO-TRK-14001	SCOUT	NAVIGATE
Design	<b>Etude de phase I, multicentrique, d'escalade de dose et d'expansion</b>	<b>Etude de phase I/II</b>	<b>Phase II type basket</b>
Population	Adulte, avec ou sans fusion du gène NTRK	Nouveaux nés, enfants et jeunes adultes de 1 jour à 21 ans, avec ou sans fusion du gène NTRK	Adolescents et adultes avec fusion du gène NTRK
Critères d'inclusion	Progression sous traitement antérieur requise	Progression sous traitement antérieur requise	Progression sous traitement antérieur <b>non requise</b>
Critère principal	Tolérance	Phase I : tolérance, Phase II : pourcentage de réponse objective selon un comité indépendant.	Taux de réponse objective évaluée par un comité indépendant
Critères secondaires	Pourcentage de réponse objective, et durée de réponse		Taux de réponse objective évalué par l'investigateur ; Durée de la réponse (évaluée par l'investigateur ou le comité indépendant) ; Survie sans progression ; Survie globale ; Tolérance.
Nombre de sujets	En juillet 2019, 75 patients ont été inclus, dont 12 avec la fusion NTRK	88 patients dont 79 avec une fusion.	En juillet 2019, 116 patients dont 110 évaluables au moment de l'évaluation.
Résultats	<u>Sous-groupe sans fusion du gène NTRK :</u> Sans fusion : réponse objective 2%, IC95% [0 ; 10] ; 1/54 réponse partielle	<u>Sous-groupe sans fusion :</u> <b>0/9 réponse au traitement</b> , 1 stable et 7 progressions (1 non évaluable) Suivi médian de 30,7 mois, médiane de survie globale : 4,3 mois, <b>7/9 patients décédés.</b>	Taux réponse 66,4 %, dont 12 réponse complète (10,7%) Médiane de survie sans progression : 23 mois Thyroïde et glandes salivaires : > 20mois Autre localisation : 5 mois. <b>Médiane de survie globale non estimable</b>
	<u>Sous-groupe avec fusion :</u> 2/12 réponses complètes, 8/12 réponses partielles et 2 patients stables Suivi médian de 19,5 mois, la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte.	<u>Sous-groupe avec fusion NTRK :</u> 27% réponse complète, 42% réponse partielle. Médiane de réponse non atteinte. <b>Médiane de survie globale non estimable.</b>	
Commentaires	Données de survie globale non disponibles		<b>Hétérogénéité en termes de lignes de traitement</b>

TABLEAU 4 ÉTUDES GROUPÉES, POST-HOC

Population NTRK hors SNC	Tumeurs SNC
164 patients inclus, 73 % répondeurs dont 19% avec réponse complète. Médiane de survie sans progression : 33,4 mois <b>La médiane de survie globale n'est pas atteinte.</b>	24 patients, 5 patients avec réponse objective dont 2 réponses complètes, Médiane de survie sans progression : 11 mois

Des analyses regroupant les données ont également été fournies, basées sur les données des études LOXO- TRK-1400134, NAVIGATE et SCOUT. Une analyse groupée spécifique pour les tumeurs primitives du système nerveux central a également été réalisée séparément à titre exploratoire à partir des études NAVIGATE et SCOUT.

Ces analyses groupées **n'étaient pas prévues a priori** lors de l'élaboration des protocoles des 3 études. **Ces analyses groupées non comparatives sont donc de nature exploratoire.**

Ces deux populations analysées en post hoc correspondent aux 2 populations d'analyse ePAS2 et SAS3 du dossier soumis à l'IQWiG et au NICE, analysées plus loin dans cette thèse.

- Population d'analyse :

Dans certains sous-groupes, le nombre de patient est faible.

Les critères d'inclusion ne sont pas restrictifs : la progression sous traitement antérieur **n'était pas requise** pour l'inclusion dans l'étude NAVIGATE, et les antécédents de traitement ne garantissaient pas que tous les patients aient épuisé l'arsenal thérapeutique.

- Critère principal :

Le taux de réponse est un **critère intermédiaire hétérogène** dont on ne connaît pas la traduction en termes de **survie sans progression** et surtout de **survie globale**, qui sont le « gold standard » de l'évaluation des médicaments en oncologie selon la CT.

- Comparateurs retenus par la HAS

Selon la situation et selon la ligne de traitement, les comparateurs varient. Il peut s'agir d'une chimiothérapie, d'une thérapie ciblée, d'une hormonothérapie ou des soins de support lorsque toutes les options disponibles ont été épuisées (55).

- Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont larges, non restreint aux situations d'échec et ne correspondent donc pas à l'indication de l'AMM. De plus, certains types tumoraux ne sont que faiblement représentés, en particulier pour des tumeurs fréquentes. Il y a un **problème de représentativité de la population**.

- Absence de comparaison (directe ou avec contrôle externe)

Aucune étude comparative n'a été réalisée. Les études se basent sur des comparaisons intra-individuelles, pour lesquelles le patient est son propre témoin. Or, d'après la doctrine et les experts de la HAS, « *les études mono-bras sont intrinsèquement inadaptées pour démontrer le bénéfice d'un nouveau traitement* (56). »

À défaut d'une étude randomisée, une **étude avec contrôle externe** aurait dû être réalisée. Un comparateur est d'autant plus indispensable que ni le pronostic ni la sensibilité au traitement standard des tumeurs porteuses de l'anomalie ne sont connus.

De plus, dans les situations où la valeur pronostique d'une altération moléculaire n'est pas connue, des données comparatives sont particulièrement nécessaires.

D'après les experts de la HAS, les comparateurs cliniquement pertinents sont variés et peuvent être : « *une chimiothérapie, une thérapie ciblée, une hormonothérapie ou des soins de support lorsque toutes les options disponibles ont été épuisées.* »(55)

- Valeur pronostique de la fusion NTRK non connue

**La valeur pronostique de la présence d'une fusion NTRK1, 2 ou 3, dans l'ensemble des cancers solides, n'est pas documentée.** Le rôle des fusions NTRK et de leurs gènes partenaires n'est pas connu. En l'absence de telles données, le fait que les tumeurs avec fusion NTRK puissent éventuellement être associées à un meilleur pronostic que les tumeurs sans fusion NTRK ne peut être exclu.

La problématique de prédiction du bénéfice **rejoint celle des tests compagnons**. Pour dire qu'un test compagnon est utile, il faut démontrer que le traitement est efficace chez les porteurs de la mutation qui sont positifs au test, mais il faut aussi démontrer que le traitement est inutile chez les patients en miroirs qui ne sont pas positifs au test.

- Hypothèse biologique non validée en amont

Ici, l'essai *basket* était basé sur le présupposé que, quelle que soit la pathologie, la molécule a le même effet thérapeutique. Or, dans le contexte d'un essai *basket*, pour démontrer l'existence d'un SMR favorable, deux hypothèses sont nécessaires :

- Que le bénéfice soit observé en relation avec un mécanisme commun entre tous les cancers, quel que soit l'organe à partir duquel le cancer se développe.
- Et que l'intensité du bénéfice soit identique quel que soit l'organe d'origine. Il y a une conséquence à partir de ces deux hypothèses : que la majorité de la variabilité du pronostic soit liée, complètement expliquée par la mutation responsable qui est à la base du mécanisme de cancérogenèse, ceci quelle que soit la localisation.

Mais les résultats des études ne sont pas en faveur de ces hypothèses, puisque les taux de réponse varient de 0 à 100%.

**Le concept des thérapies agnostiques doit être validé**, en présentant une étude de phase III versus comparateur, (soins de support s'il s'agit de patients en impasse thérapeutique) en réalisant une stratification par organe, avec des effectifs suffisants par strate afin de pouvoir faire une analyse d'efficacité ; et en montrant que l'efficacité est la même, quel que soit l'organe ou le type histologique.

Préalablement à la démonstration de l'intérêt thérapeutique dans un essai « *basket* », la CT souligne qu'une première hypothèse sous-jacente devrait être vérifiée en amont, à savoir que le bénéfice clinique observé est en relation avec un mécanisme commun entre tous les cancers (ici une fusion NTRK1, 2 ou 3) quel que soit l'organe à partir duquel le cancer s'est développé. Étant donnée l'hétérogénéité des localisations et du pronostic des différentes tumeurs, les cohortes ne peuvent être considérées comme homogènes.

L'efficacité semblait indépendante du gène associé dans la fusion, en tout cas, les trois plus fréquents.

- Homogénéité de la réponse

La CT rappelle que la deuxième hypothèse sous-jacente nécessaire dans le cadre des essais « *basket* » est que l'intensité du bénéfice soit identique quel que soit l'organe à partir duquel le cancer s'est développé. Or, ici, les résultats sont très variables en fonction de l'histologie ; Les taux de réponse varient et seulement certaines durées médianes de réponse sont atteintes, principalement pour le sarcome des tissus mous, la thyroïde, les GIST et l'ostéosarcome.

Les données disponibles sont insuffisantes pour considérer que l'homogénéité du bénéfice clinique du larotrectinib soit établie sur le pourcentage de réponse. La quantification précise du pourcentage de réponse pour chacune des cohortes n'est pas possible en raison d'effectifs limités et déséquilibrés : sur 9 cohortes, seules 2 ont comporté plus de 20 patients et 4 cohortes en ont inclus moins de 10 patients. Le nombre de répondeurs était très variable d'une localisation tumorale à l'autre allant de 1 répondeur sur 7 patients dans la cohorte SNC à 16 sur 18 dans le cancer des glandes salivaires. À noter que la médiane de survie globale n'était pas évaluable dans 6 des 9 cohortes.

- Test compagnon

Le médicament est susceptible d'avoir un impact organisationnel, puisqu'il sera nécessaire d'implémenter en routine clinique un (ou plusieurs) test(s) diagnostique(s) avec une stratégie de recherche des fusions des gènes NTRK, afin de permettre sa prescription.

Actuellement en France, l'assurance maladie finance la recherche d'un gène de fusion NTRK uniquement par immunohistochimie (IHC), mais pas par NGS ni par RT-PCR.

- Conclusion

**Au total, tenant compte de l'ensemble de ces éléments, l'étude de phase II « basket » présentée ne répondait pas aux exigences minimales de la CT pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de VITRAKVI® quelle que soit la tumeur ayant une fusion NTRK. D'après les experts, une étude « basket » ne s'oppose pas, à l'intégration de groupes contrôles adaptés à la localisation tumorale.**

**Le risque, d'après les membres de la CT, si l'on donne l'accès à des médicaments sur la base de résultats de phase II, est de permettre à des médicaments d'être proposés à des patients qui se révéleront inefficaces à cause du risque de faux positifs.**

- **Avis provisoire** : SMR insuffisant pour l'ensemble des indications de l'AMM.

HAS : avis définitif du 24 juin :

Suite à ce projet d'avis, et dans le cadre de la phase contradictoire, le laboratoire BAYER a sollicité une modification de sa demande de remboursement afin de la restreindre. La nouvelle demande concerne la population pédiatrique, souffrant d'un fibrosarcome infantile et sarcome des parties molles, localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute. Pour les

localisations adultes, les indications concernées sont les sarcomes des tissus mous, les cancers des glandes salivaires et les cancers de la thyroïde réfractaire à l'I131 ou cancers anaplasiques localement avancés ou métastatiques et réfractaires ou en rechute.

Comme lors de la première évaluation, le dossier ne présente **aucune donnée comparative**. Une remarque effectuée par un des experts est « **qu'il faudrait au moins apporter des données comparatives historiques** (57) ». La valeur pronostique de la fusion NTRK n'est toujours pas connue, dans la mesure où il n'y pas d'évolution des connaissances.

Concernant les effectifs des essais, ceux-ci sont toujours faibles.

Le critère principal **n'est toujours pas une donnée de survie** mais un **taux de réponse**.

Malgré la méthodologie utilisée, **devant les bons résultats des taux de réponse en pédiatrie**, la conclusion de la CT est la suivante :

- **Après vote par les membres de la CT : SMR modéré en pédiatrie**, uniquement dans le fibrosarcome et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion du gène NTRK aux stades localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute. Ce **maintien du SMR est conditionné** à la réévaluation sur la base de données de comparaison avec la prise en charge usuelle et la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités en France avec VITRAKVI®.
- **ASMR V**

**Le SMR reste insuffisant pour les autres indications chez l'adulte.**

On peut retenir de ce premier avis que, malgré les difficultés d'identification et d'inclusion des patients, la CT ne considère pas que la rareté de la pathologie permette de présenter un dossier avec des **données immatures et une méthodologie dégradée, notamment non comparative**. La HAS justifie le SMRi octroyé, outre l'absence de preuve méthodologiquement rigoureuse de son efficacité, **par l'absence de perte de chance pour les patients**, puisqu'elle considère qu'il existe pour la population adulte des **alternatives thérapeutiques**. À l'inverse, **devant le caractère grave, sans alternative thérapeutique et les résultats a priori très bons en pédiatrie, un SMR a été accordé**.

Le VITRAKVI® est disponible et remboursé depuis le 17 novembre 2020 à la suite de la publication au Journal Officiel (JO) modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ainsi que la liste des spécialités

remboursables aux assurés sociaux, dans la seule indication du traitement du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute, et après négociations avec le CEPS.

**L'accès de cette thérapie indépendante de l'histologie est donc permis à une catégorie limitée de patients en France car selon les experts seuls 10 enfants/an seraient éligibles au traitement.**

### 2.2.2. Allemagne et Royaume-Uni

L'IQWIG et le NICE ont eux aussi examiné la demande du laboratoire BAYER dans le but d'évaluer le bénéfice apporté par le larotrectinib dans les indications de l'AMM.

Les données présentées proviennent des mêmes études que celles présentées à la HAS mais n'ont pas les mêmes dates d'analyse, puisqu'il s'agit pour le premier dossier de l'IQWIG des analyses du juillet 2018 et février 2019 et de juillet 2018 pour le NICE.

L'évaluation de ce dossier par l'IQWIG fait partie de l'évaluation précoce selon la loi sur la réforme du marché des médicaments (AMNOG) supervisée par le G-BA. Après la publication de l'évaluation du dossier, le G-BA mène une procédure et prend une décision finale sur le bénéfice ajouté.

- Concernant la population d'analyse :

**À la différence du dossier Français**, les données proviennent, pour le Royaume-Uni et l'Allemagne, de **données groupées** des 3 études, à savoir LOXO-TRK-4001, SCOUT et NAVIGATE. Pour ces deux dossiers, le groupe analysé pour l'efficacité a été divisé entre :

- les patients atteints de tumeurs primaires du SNC (qui correspond à la population SAS3 en Allemagne)
- et tous les autres patients présentant une fusion du gène NTRK, indépendamment de l'histologie tumorale (population ePSA2 en Allemagne).

Le Royaume-Uni pointe du doigt le **problème de représentativité de la population** : en effet, les patients de chaque essai ont été recrutés par échantillonnage de convenance et il n'y a pas eu de tentative de représenter la distribution des types de tumeurs selon la vie réelle. Par conséquent, **un nombre important de patients dans les essais avaient des tumeurs à forte prévalence de mutation NTRK, car ces patients étaient plus faciles à recruter.**

○ Critère d'inclusion :

**Comme pour la France**, les deux autres instances ont critiqué l'absence de clarté concernant les critères d'inclusion de la population de l'étude NAVIGATE, et le fait qu'il n'était pas possible de vérifier si les patients inclus correspondaient bien à la population décrite dans le RCP.

○ Critère principal

**Comme pour le dossier français**, l'IQWIG émet une critique concernant le critère de jugement principal, mais va plus loin, en ne prenant pas en compte le critère proposé par BAYER. À la place, l'IQWIG donne les critères de jugement qui doivent apparaître dans un dossier d'oncologie, et évalue le dossier sur la base de ces critères :

- La survie globale : il n'est pas possible de supposer un effet suffisamment important du larotrectinib, quelle que soit l'identité de la tumeur, qui ne pourrait pas être basé uniquement sur un **biais systématique**
- Morbidité et qualité de vie : **aucun résultat séparé par entité tumorale n'est disponible** concernant la morbidité et la qualité de vie.
- Effets secondaires : il est **impossible de tirer une conclusion** sur la répartition de ces événements entre les différentes entités tumorales sur la base des données disponibles.

○ Comparateurs

**Toutes les instances** ont inclus le **BSC (Best Standard of Care)** comme comparateur pour les thérapies de diagnostic de tumeurs. La BSC a été définie comme des soins palliatifs après l'épuisement des options thérapeutiques disponibles. D'autres comparateurs, tels que l'hormonothérapie, la thérapie ciblée et la chimiothérapie, étaient également inclus dans les avis de l'Angleterre et de la France à la différence de l'Allemagne.

○ Absence de comparaison direct ou avec un contrôle externe

Concernant le dossier déposé au NICE, pour établir l'efficacité clinique relative par rapport à la pratique clinique actuelle, le larotrectinib a été comparé à plusieurs comparateurs par voie spécifique au site tumoral. BAYER a donc créé un groupe de comparaison en utilisant les données des groupes de traitement de dernière ligne dans les évaluations publiées du NICE et dans la littérature pour représenter les BSC. Ainsi, les analyses comparatives de l'efficacité par rapport au BSC comprenaient l'utilisation d'un bras comparateur mixte tirée de plusieurs

sources dans la littérature ainsi qu'une analyse de référence, dans laquelle les non-répondeurs des essais respectifs ont été utilisés comme une approximation du pronostic du BSC.

**L'Allemagne et la France, à la différence du Royaume-Uni, n'ont pas estimé possible de mener une quelconque forme d'analyse comparative contre le BSC.**

L'Allemagne a voulu analyser les résultats **séparément par entités tumorales**, et dans ce premier dossier, **aucun résultat séparé par entités tumorales n'était disponible** concernant la morbidité et la qualité de vie.

- Valeur pronostique de la fusion NTRK :

**Comme pour la France**, l'Allemagne critique l'absence de connaissance du pronostic de la fusion NTRK. Elle justifie ainsi son analyse par entités tumorales : une des raisons de séparer par entités tumorales est qu'il n'existe actuellement aucun consensus scientifique concernant le fait que les fusions de gènes NTRK sont des facteurs oncogènes universels (c'est-à-dire qu'elles provoquent ou favorisent la formation de tumeurs indépendamment du tissu concerné ou d'autres caractéristiques de la maladie).

Pour le Royaume-Uni cependant, **étant donné la rareté de la fusion génétique, le comité a conclu que les données présentées étaient appropriées pour la prise de décision.**

- Test compagnon

Si le test génétique de détection de la mutation n'est pas évalué en Allemagne, le NICE émet, comme la HAS, un avis sur ce sujet. En effet, pour l'instance britannique *« la voie de diagnostic des fusions du gène NTRK est importante, avec des implications pour l'identification des patients et sur les coûts du diagnostic. »*

- Homogénéité de la réponse

**Pour aucune des instances** il n'est approprié de supposer que la réponse au traitement est la même pour tous les types de tumeurs.

- Evaluation médico-économique :

Le Royaume-Uni, pour cette molécule, a été **le seul pays à réaliser une évaluation médico-économique**. Mais les estimations du rapport coût-efficacité du larotrectinib sont très incertaines en raison des données limitées, telles que l'incertitude quant à la durée de vie des personnes dont la maladie s'aggrave.

- premières conclusions :

Comme pour la France, la commission allemande souligne que l'entreprise n'a présenté aucun document permettant de comparer les résultats obtenus avec larotrectinib et le BSC. **Le bénéfice supplémentaire du larotrectinib par rapport au BSC n'est pas prouvé pour les patients atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène NTRK.**

**Cependant, à la différence de la France, il n'y a pas eu d'avis séparé pour la population pédiatrique.**

L'IQWIG a recommandé que le VITRAKVI® fasse partie d'une certaine gamme de prix incluant d'autres médicaments déjà existants, **moins onéreux que le VITRAKVI®.**

**L'avis du NICE rendu en janvier 2020 était un avis consultatif en attente de l'avis définitif de mai 2020.** Selon le NICE, au prix proposé par l'industrie, n'a pas le potentiel d'être une utilisation rentable des ressources du NHS. **Il n'est donc pas recommandé pour une mise à disposition par le biais du CDF.**

- Conclusions finales :

Le G-BA a chargé l'IQWIG d'évaluer les résultats par entités tumorales à partir des données supplémentaires. En effet, **à la différence du premier dossier, l'addendum considère les résultats séparément par entités tumorales.**

Cependant les données soumises par la société n'ont pas changé la conclusion sur le bénéfice supplémentaire et par conséquent, le bénéfice ajouté du larotrectinib par rapport à un comparateur approprié n'est pas prouvé.

Le NICE, après une **nouvelle proposition de prix** de la thérapie par la compagnie a donné sa conclusion finale le 27 mai 2020. Le comité a conclu que le VITRAKVI® **pouvait être recommandé** pour le traitement des tumeurs solides positives à la fusion NTRK **dans le cadre du Cancer Drug Fund (CDF)**. Le comité a estimé qu'une partie de l'incertitude inhérente à l'évaluation d'un traitement indépendant de l'histologie pourrait être résolue par la **collecte de données supplémentaires.**

Bilan des avis de VITRAKVI®:

**Le NICE et la HAS ont fourni des autorisations conditionnelles**, afin que des données de vie réelle puissent compléter les données cliniques.

En France, une recommandation positive mais conditionnelle et restreinte a été émise pour le larotrectinib, uniquement **en pédiatrie**. En Angleterre, le larotrectinib est remboursé de manière conditionnelle dans la **totalité de ses indications** par le biais du **CDF**.

Quant aux patients Allemands, le médicament leur a été accessible presque dès l'obtention de l'AMM européenne.

L'impact de l'avis de l'IQWIG et du G-BA, qui se sont prononcés sur une **absence de bénéfice supplémentaire** va donc porter sur les négociations du prix, au risque pour les patients que celui-ci ne soit pas en adéquation avec les attentes de l'industriel.

TABEAU 5 COMPARAISON DES AVIS ÉMIS PAR LES INSTANCES EUROPÉENNES (VITRAKVI®)

VITRAKVI®	HAS	IQWiG	NICE	Concordance ?
Dates des avis	Mars puis juin 2020	Janvier 2020	Janvier 2020 puis mai 2020	Non
Données fournies	LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE	LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE	LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE	Oui
Date du cut-off	Juillet 2017 et juillet 2019	Juillet 2018 (ePAS2 n= 93)	Juillet 2018 (N=102)	Non
Population analysée	Issues des études séparément	Analyse des populations issues des <b>données groupées</b>	Analyse des populations issues des <b>données groupées</b>	Non
Évaluation par données groupées ou par entités tumorales	Les deux.	<b>Séparément par entités tumorales.</b>	Les deux	Non
Source du comparateur	Littérature : Chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie ou soins de support (BSC).	Littérature : Best Standard of Care ou résection	Littérature (BSC pour les cancers communs et chimio pour les cancers rares)	Oui
Critiques majeures	<b>Données non comparatives</b>	<b>Données non comparatives</b>	<b>Données non comparatives</b>	<b>Oui</b>
	<b>Supposition de l'homogénéité de la réponse inappropriée</b>	<b>Analyse par entité tumorale, car pas d'homogénéité de la réponse.</b>	<b>Supposition de l'homogénéité de la réponse inapproprié</b>	<b>Oui</b>
	<b>Données cliniques limitées</b>	<b>Données cliniques limitées</b>	<b>Données cliniques limitées</b>	<b>Oui</b>
	<b>Problème de représentativité de la population</b>	<b>Problème de représentativité de la population</b>	<b>Problème de représentativité de la population</b>	<b>Oui</b>
	<b>Résultats par entités tumorales disponibles</b>	<b>Pas de résultats par entités tumorales</b>	<b>Pas de résultats par entités tumorales</b>	Non
	<b>Données survie globale non disponible</b>	<b>Données survie globale = biais ?</b>	<b>Pas de données de survie globale</b>	<b>Oui</b>
	<b>Valeur pronostic NTRK non connue</b>	<b>Valeur pronostic NTRK non connue</b>	<b>Valeur pronostic NTRK non connue</b>	<b>Oui</b>
Évaluation médico-économique	Non	Non	Oui (inclus dans les évaluations économiques et cliniques)	Non
Évaluation des tests	Oui	Non	Oui	Non
<b>Conclusion par entités tumorales ou sur les données regroupées</b>	<b>Par entités tumorales</b>	<b>Les deux.</b>	<b>Les deux.</b>	<b>Non</b>
<b>Conclusion</b>	<b>SMR modéré en pédiatrie, ASMR V SMR insuffisant chez l'adulte.</b>	<b>Bénéfice non prouvé</b>	<b>Approbation du financement par le NHS via le CDF</b>	<b>Non</b>
<b>Accès aux patients ?</b>	<b>Oui, via la procédure d'ATU puis seulement en pédiatrie post évaluation</b>	<b>Sur le marché allemand depuis septembre 2019</b>	<b>Oui, financement par le CDF</b>	<b>Non</b>

### 2.3. Avis concernant ROZLYTREK®

ROZLYTREK® (entrectinib) est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases codées par les gènes NTRK1/2/3, ROS1 et ALK. Il présente une activité systémique ainsi qu'une activité intracérébrale potentielle (passage de la barrière hémato-encéphalique). L'entrectinib est utilisé pour le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques portant des mutations de fusion des gènes NTRK1/2/3, ROS1 et ALK (58).

Cette molécule du laboratoire ROCHE, avait obtenu une AMM conditionnelle en juillet 2020 pour deux indications distinctes :

- En monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1 (concernée par la présente évaluation) ;
- En monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) :
  - o ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et,
  - o non précédemment traités par un inhibiteur NTRK
  - o lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

**Cette dernière indication est superposable avec celle du VITRAKVI®.**

#### 2.3.1. France

**Deux dossiers** de demande d'évaluation en vue du remboursement ont été déposés auprès de la CT, un par indication. Nous commencerons par l'indication qui concerne les tumeurs solides, puis celle concernant les CBNPC.

Il est important de noter ici que, à la suite de l'évaluation de VITRAKVI®, **la CT a fait évoluer sa doctrine concernant les essais *basket*.**

Ci-dessous, une présentation des données fournies pour l'évaluation du dossier :

TABLEAU 6 DONNÉES FOURNIES POUR LE DOSSIER ROZLYTREK® SOUMIS À LA HAS POUR LE CMT

Etude	Cohorte 2 de l'étude pivot STARTRK-2
Design de l'étude	Etude de phase II, non comparative et de type essai <i>basket</i> .
Population	Patients avec tumeur solide NTRK 1/2/3.
Critère principal	Evaluation du <b>taux de réponse objective (ORR)</b> évalué par un comité de revue indépendant (CRI).
Nombre de sujets	71 patients dans la 2 <sup>ème</sup> cohorte
Résultats	Taux de réponse objective 63,4%, Survie globale de 23,9 mois
Toxicité	El graves : 48,7% patients
	El grade ≥3 : 65,5 %
Commentaires	Pas de précision claire sur les traitements antérieurs ou si patients en impasse thérapeutique.  Taux de réponse élevé, apparaît précocement. Réponse prolongée avec taux de survie à 1 et 2 ans très prometteurs mais données pas assez robustes.

○ Concernant la population d'analyse :

**Comme dans le dossier précédent**, les données présentent une petite série d'analyses avec un faible effectif des cohortes.

Ici, la cohorte analysée pour le dossier est la cohorte 2 de l'étude pivot, qui comporte 71 patients, concernant 13 localisations tumorales **avec des effectifs allant de 1 à 16**.

D'après les experts évaluateurs de la CT, le cancer du côlon concerne environ 40 000 cas par an, et si l'on considère environ 1% de mutation NTRK parmi ces cas, le nombre de patients éligibles serait plus proche des 1000 individus que des 7 inclus dans l'étude : les données présentent donc un **problème de représentativité de la population**.

○ Critère principal :

**Comme pour VITRAKVI®**, le critère principal est le taux de réponse objective, qui est **critère intermédiaire hétérogène** dont on ne connaît pas la traduction en termes de **survie sans progression** et surtout de **survie globale**, qui sont les critères indispensables à l'évaluation des médicaments en oncologie.

Le taux de réponse objective était de 63,4%.

- Comparateurs retenus par la HAS :

Les comparateurs cliniquement pertinents varient selon la situation concernée et la ligne de traitement : il peut s'agir d'une chimiothérapie, d'une thérapie ciblée, d'une hormonothérapie ou des soins de support (BSC) lorsque toutes les options disponibles ont été épuisées, c'est-à-dire en impasse thérapeutique.

- Absence de comparaison (directe ou avec contrôle externe)

**Comme pour le dossier précédent, l'étude fournie est une étude non comparative.**

**De la même façon que pour VITRKAVI**, la mise en place d'une étude comparative est difficile compte tenu de la rareté du réarrangement. Il est toutefois possible d'en mener **une avec des séries appariées comme évoqué dans les recommandations.**

**De nouveau**, le dossier déposé est **très loin du niveau de preuve exigé** pour les évaluations des études de phase 2 plus classiques et des études de phase 3 des thérapies ciblées.

- Critère d'inclusion

Concernant l'inclusion des patients, **comme pour le dossier précédent**, il n'y a pas de précision claire sur les traitements antérieurs ou si les patients sont en impasse thérapeutique.

- Bénéfice clinique

**À la différence de VITRAKVI®**, l'évaluation du bénéfice clinique était prévue dans le protocole en tant que critère de jugement secondaire.

- Valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK non connue

**Comme pour le dossier de VITRAKVI®** cette problématique a été soulevée de nombreuses fois dans les discussions : l'histoire naturelle des cancers avec fusions NTRK n'est pas caractérisée et la valeur pronostic de la fusion n'est pas connue en pratique clinique. De plus, on ne sait pas si l'influence de cette mutation est homogène entre les cohortes.

- Homogénéité de la réponse

**Comme pour le dossier VITRAKVI®** les données disponibles sont insuffisantes pour considérer l'homogénéité du bénéfice clinique.

○ Non prise en compte de l'évolution de la doctrine

Comme précisé plus haut, après l'évaluation de VITRAKVI<sup>®</sup>, la CT a fait évoluer sa doctrine pour les essais *basket*.

Mais ici, les éléments essentiels de la doctrine pour les études *basket* ne sont pas réunis.

D'après les experts, ce dossier présente trop d'interrogations et trop d'entorses à la doctrine.

○ Test compagnon

Comme pour VITRAKVI<sup>®</sup>, ce médicament est susceptible d'avoir un impact organisationnel, puisqu'il est nécessaire d'implémenter en routine clinique un ou plusieurs test(s) diagnostique(s) avec une stratégie de recherche des fusions des gènes NTRK, afin de permettre sa prescription.

Actuellement en France, l'assurance maladie finance la recherche d'un gène de fusion NTRK uniquement par immunohistochimie (IHC), mais pas par NGS ni par RT-PCR.

○ Conclusion :

**Pour les membres de la CT, il est nécessaire d'avoir :**

- Des effectifs plus importants dans les différentes cohortes avec des critères d'inclusion plus stricts, permettant une meilleure homogénéité pour les patients inclus,
- Un suivi à plus long terme,
- Un bras contrôle.

Au total, l'étude de phase II « *basket* » présentée **ne répond pas aux exigences minimales** de la CT pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de ROZLYTREK<sup>®</sup> (entrectinib) quelle que soit la tumeur ayant une fusion NTRK. L'interprétation des résultats de cette étude est entachée de faiblesses méthodologiques compte tenu notamment de l'absence de comparaison formalisée du ROZLYTREK<sup>®</sup> (entrectinib) par rapport à la prise en charge actuelle.

**Comme pour le dossier VITRAKVI<sup>®</sup>**, la CT souligne que la démonstration dans une indication multi organes avec un biomarqueur **ne justifie pas d'une méthodologie dégradée**, notamment sans comparaison et que la rareté de la fusion (ou de la tumeur) ne doit pas prévaloir sur le niveau de preuve des données.

Même dossier que VITRAKVI® : étude non comparative, transtumeurs avec des effectifs parfois faibles.

Beaucoup de similarité dans les données : les deux dossiers se confortent l'un et l'autre.

Même problématique qu'avec VITRAKVI®, donc même conclusion :

- SMR INSUFFISANT

Dans le cadre du cancer pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) :

Dans le cadre du dossier déposé dans le CBNPC, les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1.

- o Données fournies :

Trois études cliniques « *basket* » réalisées chez des patients atteints d'une tumeur solide avancée ou métastatique et ayant un réarrangement des gènes NTRK, ROS1 ou ALK. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 7 DONNÉES FOURNIES POUR LE DOSSIER ROZLYTREK® SOUMIS À LA HAS POUR LE CBNPC

Études	ALKA	STARTRK-1	STARTRK-2
Design	Phase I, étude <i>basket</i> , <b>non comparative</b> avec escalade de dose	Phase I, <b>non comparative</b> de type <i>basket</i> avec escalade de dose et cohorte d'expansion	Phase II, <b>non comparative de type essai <i>basket</i></b>
Population	Patients avec tumeur solide avancée ou métastatique	Patients avec tumeur solide avancée ou métastatique avec altérations NTRK, ROS ou ALK	Patients avec tumeur solide localement avancée ou métastatique avec altération NTRK 1/2/3, ROS1 ou ALK
Critère principal	Toxicité dose limitante et dose maximale tolérée.	Toxicité limitant la dose, et la dose maximale tolérée et la dose recommandée pour la phase II	Évaluation du taux de réponse objective (ORR) évalué par un comité de revue indépendant (CRI).
Nombre de sujets			105 patients au total 37 inclus dans l'analyse puis 78 au 2 <sup>ème</sup> cut-off.
Résultats			Taux de réponse objective : 76% et 72% au 2 <sup>ème</sup> cut-off.
Toxicité			El graves : 48,7% patients
			El grade ≥3 : 65,5 %
Commentaires			Pas de précision claire sur les traitements antérieurs ou si patients en impasse thérapeutique. <b>Tolérance médiocre</b>

En complément de l'analyse des résultats de l'étude STARTRK-2 :

- Résultats d'analyses groupées, en utilisant les données des patients atteints d'un CBNPC ROS1+, issus des études ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2.

À noter que ces analyses groupées n'étaient pas prévues par les protocoles de ces études, et ont été planifiées en février 2017, après le démarrage de l'étude STARTRK-2 et alors que les résultats des études ALKA et STARTRK-1 étaient déjà connus. **Il s'agit donc d'analyses planifiées a posteriori. Compte tenu du caractère post-hoc de ces analyses groupées, celles-ci n'ont pas été analysées par la CT.**

La publication des données de comparaisons indirectes a également été fournie. Cependant, leur validité ne peut être assurée.

Les données d'efficacité évaluées se basent donc principalement sur les résultats de l'étude de phase II, STARTRK-2.

**Comme pour l'indication précédente, ce dossier ne dispose pas de données comparatives par rapport aux alternatives disponibles.**

Compte tenu :

- du caractère très préliminaire des données d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une étude *basket* de phase 2 non comparative (STARTRK-2) ne répondant pas aux exigences minimales de la CT pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de ROZLYTREK® (entrectinib),
- de l'absence de données comparatives robustes permettant d'évaluer l'apport de ROZLYTREK® (entrectinib) dans les CBNPC ROS1+ vis-à-vis **des alternatives disponibles (chimiothérapie ou crizotinib), notamment alors qu'une étude de comparaison directe était possible,**
- de la **toxicité marquée** par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (34%) et celles des EI de grades  $\geq 3$  chez plus d'un patient sur deux (56%)

Il n'est pas attendu d'impact de ROZLYTREK® (entrectinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

**En conséquence, ROZLYTREK (entrectinib) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.**

### 2.3.2. Allemagne et Royaume-Uni

Comme pour la France, ROCHE a déposé un dossier de demande d'accès au remboursement **par indications**.

Comme pour le dossier précédent, les données fournies aux différentes instances proviennent toutes de **de la même étude pivot ici l'étude STARTRK 2. De la même manière**, les dates de dépôt et d'analyse des données varient entre les instances :

IQWIG : dossier déposé le 28 août 2020, analyses sur 2 seuils de données (cut-off en mai 2018 et en octobre 2018).

NICE : évaluation publiée le 12 août 2020, date de cut off des données : mai 2018

#### ○ Concernant la population d'analyse :

Le NICE émet des critiques concernant la **représentativité de la population**, puisque qu'il considère que la population éligible à l'entrectinib est plus large que la population de l'essai. En effet, l'entreprise a supposé que la distribution des 13 sites tumoraux dans son ensemble de données reflétait les distributions observées dans la pratique clinique en Angleterre.

Dans le dossier Anglais, la société a procédé à une **analyse groupée des résultats de 54 adultes provenant de trois essais cliniques** (ALKA, STARTRK 1 et STARTRK 2) dans sa demande initiale.

Le comité a **jugé raisonnable de regrouper** ces études afin de maximiser le nombre de patients inclus dans l'analyse.

Pour le dossier allemand, comme pour le dossier VITRAKVI<sup>®</sup>, l'entreprise a regroupée les données sous deux populations d'analyse, dans chacune d'elles les patients atteints de tumeurs cérébrales primaires ont été exclus : NTRK évaluable (EE) et NTRK safety évaluable (SE). Mais pour l'IQWIG, la formation de la population d'analyse de l'EE NTRK dans l'étude STARTRK-2 n'est pas compréhensible.

**À la différence du dossier de VITRAKVI<sup>®</sup> présenté à l'IQWIG, l'entreprise a présenté des résultats par entités tumorales**, sous forme d'analyses de sous-groupes, mais uniquement pour 3 entités : sarcome des tissus mous, CBNPC et cancer des glandes salivaires sécrétoires. **Mais pour une évaluation complète de l'indication thérapeutique, les résultats auraient dû également être présentés pour toutes les autres entités tumorales.**

De plus, l'entreprise a présenté ses résultats sur les 3 entités tumorales citées uniquement pour les catégories de résultats " mortalité ", " morbidité " et " qualité de vie liée à la santé ",

mais pas sur les effets secondaires. Or, **la mise en balance des avantages et des inconvénients dans le cadre de l'évaluation nécessite également la présentation de résultats des effets secondaires.**

- Concernant les critères d'inclusion

**Le NICE et l'IQWiG soulignent, comme la CT, un problème de généralisation des données.**

En effet, il n'est pas garanti que les populations analysées par l'entreprise représentent la population de patients pertinente selon l'AMM, puisqu'il **n'est pas certain qu'il s'agisse de patients qui ne disposent pas d'options de traitements satisfaisantes conformément à l'indication thérapeutique approuvée.**

- Critère principal

Le critère principal est le taux de réponse objective.

- Concernant les comparateurs utilisés

**Comme pour VITRAKVI<sup>®</sup>, les instances** ont inclus le BSC comme comparateur pour les thérapies de diagnostic de tumeurs. Le BSC a été définie comme des soins palliatifs après l'épuisement des options thérapeutiques disponibles.

D'autres comparateurs, tels que l'hormonothérapie, la thérapie ciblée et la chimiothérapie, étaient également inclus dans les avis de l'Angleterre et de la France à la différence de l'Allemagne.

**En ce qui concerne le dossier allemand, l'industriel s'est écarté des recommandations de la GBA** puisqu'elle cite une thérapie individuelle parmi les soins de support et les thérapies standards antinéoplasiques en tenant compte de la maladie tumorale et du stade de la maladie.

Outre les analyses de l'étude STARTRK-2, l'entreprise a présenté une analyse groupée de la population d'analyse de l'EE de NTRK (N = 71) et de trois autres études. L'analyse groupée n'a pas été prise en considération, car cette analyse a également inclus des patients qui avaient reçu une posologie > 600 mg, ce qui n'était pas conforme. En outre, aucune analyse groupée n'a été présentée pour la catégorie de résultats " effets secondaires " ni séparément par entité tumorale.

- Absence de comparaison direct ou avec un contrôle externe

Dans le dossier du NICE, concernant l'indication pulmonaire, la commission souligne que les preuves de l'efficacité de l'entrectinib proviennent d'une petite étude qui ne compare pas l'entrectinib à d'autres médicaments. Elle inclut principalement des personnes dont la maladie a déjà été traitée.

Toujours dans le dossier déposé au NICE, deux comparaisons indirectes de l'entrectinib, utilisant des preuves provenant d'un autre type de CBNPC, montrent que l'entrectinib est cliniquement efficace par rapport au pemetrexed et à la chimiothérapie au platine. Mais comme les preuves proviennent d'une population différente, **elles sont incertaines.**

Concernant les tumeurs solides, l'entreprise a construit un bras comparateur pour comparer l'efficacité clinique entre l'entrectinib et la prise en charge établie. Elle a généré un bras comparateur en identifiant les données de survie globale et sans progression pour le traitement actuel. Pour ce faire, elle a recherché dans NICE Pathways les comparateurs recommandés par NICE pour chaque type de tumeur inclus dans l'étude. La médiane de PFS et de survie globale ont été regroupées pour être calculées en moyenne, par type de tumeur, pondérées par la distribution de chaque type de tumeur dans la population de l'essai.

**Cette méthode a été considéré comme inappropriée par l'instance anglaise.**

- Concernant la valeur pronostique de la fusion NTRK

**Pour toutes les instances, l'effet pronostique des fusions du gène NTRK est inconnu.**

**Mais comme pour VITRAKVI<sup>®</sup>, au Royaume-Uni, étant donné la rareté de la fusion génétique, le comité a conclu que les données présentées étaient appropriées pour la prise de décision.**

- Homogénéité de la réponse

Le laboratoire ROCHE estime que la réponse à l'entrectinib est la même pour tous les types de tumeurs mais cette supposition est inappropriée. Pour les instances allemandes et anglaises, on ne sait pas dans quelle mesure les valeurs moyennes résultantes du traitement par l'entrectinib peuvent être représentatives à la fois de l'entité tumorale individuelle et de l'ensemble des tumeurs solides avec fusion du gène NTRK dans l'indication thérapeutique de l'entrectinib.

- Test compagnon

Actuellement, au Royaume-Uni, il n'existe pas de protocole clinique défini pour les personnes atteintes de tumeurs solides avec fusion NTRK. Bien que cette mutation puisse-t-être présente dans de nombreux cancers solides, **le test NTRK n'est pas effectué de manière systématique dans le NHS**. Afin d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de la thérapie ciblée, la conclusion du comité est que la voie de diagnostic des fusions du gène NTRK est importante, avec des implications pour l'identification des patients et sur les coûts du diagnostic.

- Évaluation médico-économique

Pour le NICE, l'estimation de la balance cout-efficacité de l'entrectinib est incertaine en raison de la limitation des données.

Les recommandations varient selon l'indication. En effet pour le CBNPC, le NICE estime que, **les résultats du rapport coût-efficacité se situent dans la fourchette que le NICE considère normalement comme une utilisation acceptable des ressources du NHS pour les traitements de fin de vie**. À l'inverse, dans l'indication des tumeurs solides, le NICE estime que certaines des estimations du rapport coût-efficacité **sont plus élevées que ce que NICE considère normalement comme une utilisation acceptable des ressources du NHS, de sorte que l'entrectinib ne peut être recommandé en routine dans le NHS**.

**Cependant, cette molécule a le potentiel d'avoir une balance coût-efficacité bénéfique étant donnée l'offre commerciale dans le cadre d'un accord d'accès géré.**

- Conclusion et bilan des avis de ROZLYTREK®

La HAS, devant le besoin partiellement couvert par le VITRAKVI® et la faiblesse méthodologique du dossier, a émis un **avis négatif** quant au remboursement de cette molécule.

En Angleterre, **l'entrectinib est recommandé dans le cadre du CDF** en tant qu'option pour le traitement des tumeurs solides NTRK positive des patients âgés de 12 et plus mais également comme option pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé ROS1-positif chez les adultes qui n'ont pas reçu d'inhibiteurs de ROS1. **Ainsi, ROZLYTREK® est le 2<sup>ème</sup> médicament indépendant de l'histologie à être financé dans le cadre du NHS en Grande-Bretagne.**

Concernant le dossier allemand, **un bénéfice supplémentaire n'a pas été prouvé.** Comme pour le VITRAKVI®, le médicament était accessible aux patients allemands presque dès l'obtention de l'AMM européenne. L'avis de l'IQWIG et du G-BA va impacter les négociations du prix, **au risque pour les patients que celui-ci ne soit pas en adéquation avec les attentes de l'industriel.**

TABLEAU 8 COMPARAISON DES AVIS ÉMIS PAR LES INSTANCES EUROPÉENNES (ROZLYTREK®)

ROZLYTREK	HAS	IQWiG	NICE	Concordance ?
Dates d'examen	Juin 2021	Janvier 2021	Aout 2020	Non
Données fournies	STARTRK-2	STARTRK-2	ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2	<b>Non</b>
Date du cut-off	Octobre 2018	Octobre 2018	Mai 2018 (n=54)	Non
Population analysée	Cohorte 1 (n=105) et 2 (n=71) de l'étude pivot STARTRK-2	NTRK (EE) et NTRK (SE) issues de l'étude STARTRK 2	ROS-1 : 53 puis 94 patients issus des essais ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2 NTRK : 84 patients issus des essais ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2	<b>Non</b>
Évaluation par données groupées ou par entités tumorales	Données groupées	Les deux	Les deux	Non
Source du comparateur	Littérature : Chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie ou soins de support.	Littérature : BSC ou résection	Littérature BSC pour les cancers communs et chimio pour les cancers rares	Non
Critiques majeures	<b>Données non comparatives</b>	<b>Données non comparatives</b>	<b>Données non comparatives</b>	<b>Oui</b>
	<b>Données cliniques limitées</b>	<b>Données cliniques limitées</b>	<b>Données cliniques limitées</b>	<b>Oui</b>
	<b>Valeur pronostic NTRK non connue</b>	<b>Valeur pronostic NTRK non connue</b>	<b>Valeur pronostic NTRK non connue</b>	<b>Oui</b>
	<b>Problème de représentativité de la population</b>	<b>Problème de représentativité de la population</b>	<b>Problème de représentativité de la population</b>	<b>Oui</b>
	<b>Supposition de l'homogénéité de la réponse inapproprié</b>	<b>Supposition de l'homogénéité de la réponse inapproprié</b>	<b>Supposition de l'homogénéité de la réponse inapproprié</b>	<b>Oui</b>
Evaluation médico-économique	Non	Non	Oui	Non
Evaluation des tests	Oui	Non	Oui (inclus dans les évaluations économiques et cliniques)	Non
Conclusion	<b>SMR insuffisant</b>	<b>Bénéfice ajouté non prouvé</b>	Approbation sous conditions	Non
Accès aux patients ?	<b>Non</b>	<b>Oui, depuis le 01/09/202</b>	<b>Oui, financement par le Cancer Drug Fund</b>	Non

## 2.4. Avis concernant RETSEVMO®

RETSEVMO® est un médicament utilisé chez les patients dont le cancer est causé par des modifications du gène appelé RET. Ce gène code pour une protéine transmembranaire de type récepteur tyrosine kinase (RTK) impliqué dans la régulation de la croissance et de la division cellulaire.

Les altérations de ce gène peuvent être **des fusions ou des mutations ponctuelles**, et vont favoriser la prolifération cellulaire incontrôlée ainsi que la survie des tumeurs. **La fusion** de RET avec un partenaire de fusion va donner naissance à un oncogène conduisant à la synthèse d'un RTK RET altéré s'activant de manière spontanée (2). La fusion est retrouvée dans <2% des cancers du poumon avancé, non à petites cellules, et jusqu'à 20% dans les cancers papillaires de la thyroïde (59). **Les mutations ponctuelles** de RET peuvent conduire à des substitutions d'acides aminés, qui vont conduire à l'obtention d'un oncogène responsable de la synthèse d'un RTK RET altéré s'activant de manière spontanée (2). Les mutations sont quant à elles retrouvées dans plus de 60% des cancers médullaires de la thyroïde, et dans la quasi-totalité (98%) des cancers germinaux médullaires de la thyroïde (59).

RETSEVMO®, molécule du laboratoire LILLY, a reçu une AMM conditionnelle en février 2021, octroyée par l'EMA (et par le MHRA pour le Royaume-Uni) pour les indications suivantes :

- le cancer du poumon non à petites cellules avancé chez les adultes qui avaient précédemment reçu une immunothérapie ou des médicaments anticancéreux à base de platine ou les deux ;
- le cancer avancé de la thyroïde chez les adultes ayant déjà été traités par les médicaments anticancéreux sorafénib ou lenvatinib ou les deux ;
- le cancer médullaire de la thyroïde avancé chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant été traités auparavant par les médicaments anticancéreux cabozantinib ou vandétanib ou les deux.

À noter que RETSEVMO® (selpercatinib) a bénéficié d'une ATU nominative dans le carcinome médullaire de la thyroïde métastatique et le cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé avec réarrangement RET (+). Aucune ATU n'a été délivrée dans le cancer de la thyroïde avancé (hors médullaire) (2).

### 2.4.1. France

Dans le dossier présenté à la HAS, le laboratoire LILLY a sollicité le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM conditionnelle dans la mesure où l'indication dans « le cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib » n'est pas sollicitée par le laboratoire.

#### ○ Données fournies :

Le laboratoire appuie sa demande sur la base des résultats de l'essai basket LIBRETTO-001, présentés dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 9 DONNÉES FOURNIES

Etude	Libretto 001	
Type d'étude	Etude <i>Basket</i> , de phase I/II d'escalade de dose d'expansion. Etude mono-bras, non comparative	
Cut-off	16 décembre 2019	
Critère principal	Taux de réponse objective (ORR)	
Population	<b>CMT</b>	<b>CBNPC</b>
Nombre de sujets	Cohorte 3 : 226 patients inclus, 55 PAS <sup>2</sup> et 124 IAS <sup>3</sup>	Cohorte 1 : 253 patients inclus, 105 PAS <sup>2</sup> et 184 IAS <sup>3</sup>
Résultats	69,1% PAS <sup>2</sup> et 67,7% IAS <sup>3</sup>	63,8% PAS <sup>2</sup> et 56,5% IAS <sup>3</sup>
	Médiane de survie globale non évaluable	
Effets indésirables	2,5% décès	3,8% décès

#### ○ Population d'analyse et critères d'inclusion

Dans ce dossier, la population analysée présente un biais de recrutement important. Dans la pratique clinique courante, les patients présentant un **carcinome médullaire de la thyroïde** au niveau germinale au stade métastatique ne sont pas tous traités avec des traitements systémiques. **Les patients traités sont ceux avec une maladie progressive, or ici il n'y pas d'information sur le statut de progression RECIST.**

**De la même manière dans le groupe de patients avec un CBNPC, il n'y pas de donnée sur les durées d'évolution ce qui est un biais de recrutement important.**

<sup>2</sup> PAS ou *Primary Analysis Set*, ensemble d'analyse principale

<sup>3</sup> IAS ou *Integrated Analysis Set*, ensemble d'analyse intégrée.

La population incluse dans l'analyse de tolérance est hétérogène en termes notamment d'âge (5- 90 ans), de type de cancer, de dose administrée (20 mg/jour à 240 mg/jour) ce qui limite son interprétation.

**Concernant la taille des effectifs, à la différence des deux dossiers précédents, le nombre de patients inclus dans les cohortes est considéré comme important.**

- Absence de comparaison (directe ou avec contrôle externe)

Aucune étude comparative n'est disponible (directe ou avec contrôle externe). L'étude LIBRETTO-001 est une étude mono-bras (donc sans bras contrôle) qui ne permet pas de garantir la solidité de la conclusion sur l'effet observé. D'après les experts de la CT, **la réponse est élevée et est plus importante que ce qui est habituellement observé avec les traitements standards** à ce stade d'évolution de la maladie. Mais les données devraient être confrontées dans une étude randomisée, puisque l'introduction de ce nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'un **risque de conclure à tort sur l'efficacité du traitement.**

- Valeur pronostique de la présence de la fusion RET non connue

Comme pour les deux précédentes molécules, en l'absence de données comparatives, la valeur pronostique de la fusion/mutation RET dans ces différents cancers est mal établie et ne permet pas d'exclure que des tumeurs avec fusion/mutation RET soient associées à un meilleur pronostic que les tumeurs sans fusion/mutation RET.

- Bénéfice clinique :

**Comme pour ROZLYTRZEK®**, l'évaluation du bénéfice clinique était prévue dans le protocole comme critère de jugement secondaire :

Taux de bénéfice clinique (CBR) définis par le pourcentage de patients ayant atteints une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable (MS) pendant au moins 4 mois, déterminée par un CRI et par l'investigateur.

- Test compagnon

*« On recherche de manière systématique la mutation RET devant tout carcinome médullaire de la thyroïde au niveau germinale »(60).*

À l'inverse, dans le cancer du poumon cette mutation n'est pas recherchée de manière systématique. Elle n'est recherchée que secondairement, si la pathologie évolue de manière inhabituelle, et s'il y a des particularités cliniques, comme les non-fumeurs.

La détection des altérations du gène RET se fait selon la technique de NGS en France, technique de référence pour la recherche du gène RET dans le CBNPC et le CMT. Le financement de cette technique se fait via le RIHN.

- Conclusion

Comme pour les deux avis précédents, le **principal point faible de ce dossier est l'absence de données comparatives.**

Le besoin médical est important puisqu'il est non couvert dans le CMT et partiellement couvert dans le CBNPC, dans l'indication revendiquée. Ce sont des pathologies qui, dans la plupart des cas sont de bons pronostics, **sauf dans les formes réfractaires** qui nécessitent une deuxième ligne de traitement. Dans cette situation, la survie est dramatiquement dégradée (pronostic des formes réfractaires ou métastatiques est extrêmement péjoratif).

- **Avis favorable au remboursement en monothérapie dans les deux indications revendiquées.**
- **Après le vote des membres de la CT : SMR Faible et ASMR V.**

#### 2.4.2. Allemagne et Royaume Uni

- Données fournies

Les données fournies pour les dossiers allemands et anglais proviennent de la même étude que celle soumise à la HAS, à savoir l'étude LIBRETTO-001.

- Population d'analyse

**Dans le dossier allemand comme pour le dossier soumis à la HAS,** ce sont les cohortes 1 et 3 qui ont été analysées pour chacune des indications.

D'après le G-BA, les données sur le nombre de patients atteints de la maladie sont sous-estimées, en raison d'une sous-estimation du nombre de patients aptes à recevoir un traitement de première ligne.

Dans le dossier du **CBNBPC** soumis à l'IQWIG l'entreprise a constitué les groupes suivants :

- Un premier groupe de patient (A1) correspondant aux patients en 2<sup>ème</sup> ligne.

- Un deuxième groupe de patient, (A2) que le laboratoire LILLY a constitué pour les traitements de 3<sup>ème</sup> ligne et plus.

Cette méthode s'écarte des recommandations du G-BA, qui différencie les patients selon le type de traitement de la 1ère ligne (Anticorps vs chimiothérapie), et pour ces deux groupes de patients A1 et A2, plus de 20% des patients considérés ont été traités d'une manière non conforme à l'autorisation, ce qui en limitant alors l'interprétabilité des résultats.

**Donc les groupes de patients A1 et A2 constitués par l'entreprise ne sont pas adaptés pour l'évaluation des bénéfices ajoutés.**

Pour ce qui est du dossier soumis au NICE, dans l'indication du CMT, les sous-populations de l'étude **LIBRETTO-001 ne sont pas représentatives de la pratique clinique, puisque dans cette indication, seul le cabozantinib est recommandé par le NICE.** Or, sur les 55 patients de l'ensemble d'analyse primaire 18 personnes (33%) avaient reçu du vandétanib, 13 (24%) du cabozantinib et 24 (44%) les deux.

**A l'inverse, dans le cancer du poumon, le NICE considère que la population de l'étude est représentative de la population générale.**

- o Absence de données comparatives directes

Pour l'Allemagne et le Royaume-Uni, **l'entreprise a réalisé des comparaisons indirectes.**

Pour le dossier soumis à l'IQWIG pour l'indication du CBNPC, LILLY a identifié les études Shen et al. (2020), Drilon et al. (2016), Mazieres et al. (2019), Guisier et al. (2020), et Hess et al. (2021). Chacune de ces études était une collecte de données rétrospective à un seul bras. La société compare d'abord les résultats pour les critères d'évaluation survie globale, survie sans progression et réponse tumorale de manière descriptive avec ceux des cinq études. Pour comparer la **survie globale**, l'entreprise n'a **utilisé que l'étude de Mazieres et al. (2019)** dans une comparaison indirecte non ajustée, étude dans laquelle il n'est pas clairement indiqué quelles thérapies ont été précédemment administrées. Ainsi, les comparaisons de bras individuels ne permettent pas de tirer des conclusions sur les avantages du selpercatinib, étant donné que **les patients de LIBRETTO-001 et Mazieres 2019 ne sont pas comparables** en ce qui concerne leurs lignes de traitement.

Pour le dossier soumis au NICE dans le cadre du CBNPC, de la même manière, une comparaison indirecte était nécessaire pour établir l'efficacité relative du selpercatinib. La société a simulé un bras de contrôle (c'est-à-dire des personnes ayant reçu du docétaxel et

un placebo), appelé bras de pseudo-contrôle, en utilisant les données de l'essai contrôlé randomisé REVEL NSCLC.

**Dans le dossier allemand comme pour le dossier anglais** dans l'indication du CMT, la société a comparé la population de l'étude LIBRETTO-001 avec le cabozantinib et/ou le vandetanib avec l'étude EXAM pour les résultats de survie globale et de PFS. EXAM est une étude contrôlée randomisée avec un bras placebo. Les patients de l'étude EXAM **ne répondent pas aux critères d'inclusion**, et il y a des doutes que les patients des études LIBRETTO et EXAM soient comparables dans leur pronostic.

- Valeur pronostic de la mutation

Pour les experts du NICE, les fusions et les mutations activant la protéine RET sont importantes dans de nombreux types de cancer, y compris différents types de cancer de la thyroïde.

Les mutations RET chez les personnes atteintes d'un cancer médullaire avancé de la thyroïde et les fusions RET chez les personnes atteintes d'autres cancers de la thyroïde sont associées à une maladie plus agressive et à de moins bons résultats pour les patients. Le comité a conclu que le cancer avancé de la thyroïde affecte significativement la qualité de vie des patients. Un inhibiteur RET ciblé offrirait un avantage significatif pour les patients.

- Conclusion et bilan des avis

Pour les instances allemandes, les résultats de l'étude non contrôlée LIBRETTO-001 **ne sont pas appropriés** pour l'évaluation du bénéfice. Dans l'état actuel des données, les effets sur la survie globale observés dans les dossiers ne sont pas suffisamment importants **pour ne pas être expliqués par le seul biais systématique. En conclusion, le bénéfice supplémentaire n'est pas prouvé.** Cependant, d'après le G-BA, dans certains cas, **le selpercatinib peut représenter une option thérapeutique** pertinente car, dans le CMT comme dans le cancer du poumon, « *il existe un besoin médical important d'élargir les options thérapeutiques pour les patientes et les patients* »

**Le NICE et la HAS ont fourni des autorisations conditionnelles**, afin que des données de vie réelle puissent compléter les données cliniques. Selon le NICE, bien que les données des essais cliniques sur le selpercatinib soient encore "très incertaines", et devant le besoin important non satisfait pour les patients atteints d'un cancer avec mutation RET, le RETSEVMO® doit être mis à la disposition des patients **par le biais du CDF**. La HAS a émis un avis positif, conditionnelle et restreint à deux des trois indications de l'AMM.

TABLEAU 10 COMPARAISON DES AVIS ÉMIS PAR LES INSTANCES EUROPÉENNES (RETSEVMO®)

RETSEVMO®	HAS	IQWIG	NICE	Concordance ?
Dates des avis	Mai 2021	Juin 2021	Novembre 2021 et janvier 2022	Non
Données fournies	LIBRETTO-001	LIBRETTO-001	LIBRETTO-001	Oui
Date du cut-off	Décembre 2019 et mars 2020	Juin et décembre 2019	Décembre 2019	Non
Population analysée	Cohorte 1 et 3	Cohorte 1 et 3	Cohorte 1 et 3	Oui
Source du comparateur	Littérature : chimiothérapies, soins de support	Littérature : BSC, chimiothérapies	Littérature : résection chirurgicale, chimiothérapies	Oui
Critiques majeures	<b>Données non comparatives</b>	<b>Pas de comparaison directe mais comparaison indirecte</b>	<b>Pas de comparaison directe mais comparaison indirecte</b>	Non
	<b>Données immatures et peu robustes</b>	<b>Données immatures et peu robustes</b>	<b>Données immatures et peu robustes</b>	Oui
	Valeur pronostique de la fusion/mutation RET mal établie	Valeur pronostique de la fusion/mutation RET mal établie	Valeur pronostique de la fusion/mutation RET mal établie	Oui
	<b>Biais de recrutement : population non représentative</b>	<b>Biais de recrutement : population non représentative</b>	<b>CMT : population non représentative</b>	Oui
	<b>Biais de recrutement : population non représentative</b>	<b>Biais de recrutement : population non représentative</b>	<b>Poumon : population représentative</b>	Non
Evaluation médico-économique	Non	Non	Oui	Non
Evaluation des tests	Oui	Non	Oui	Non
Besoin médical	Oui	Oui	Oui	Oui
Conclusion	<b>Besoin médical important SMR FAIBLE, ASMR V dans CBNPC et CMT</b>	<b>G-BA : Pas de bénéfice supplémentaire</b>	Approbation dans CBNPC et cancers thyroïdes ayant fusion RET (CMT et cancer de la thyroïde hors médullaire)	Non
Accès aux patients ?	<b>Oui : ATU nominative puis remboursement 100%</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui, par le CDF</b>	Oui

L'Europe, comme le prouve l'approbation par l'EMA de ces trois molécules, semble avoir passé le cap de l'agnostique et du très rare en oncologie. Cependant, au sein même du territoire Européen, des disparités d'accès aux traitements existent entre les pays. Ces disparités s'expliquent par les méthodes d'évaluation et de financement de l'innovation qui diffèrent entre les pays. Ainsi, **des inégalités d'accès** aux médicaments innovants s'observent entre la France, l'Allemagne et l'Angleterre.

### 3. Mise en perspective de l'accès au marché des molécules indépendantes de l'histologie sur le marché européen

Pourtant la France, avec le plan France Génomique 2025 et les vingt-huit plateformes de génétique moléculaire mises en place par l'Inca, se donne les moyens d'identifier, de diagnostiquer et ainsi de traiter les malades pouvant bénéficier des traitements de médecine personnalisée.

#### 3.1. Accès aux patients, mais lesquels ?

Un des pivots de la médecine de précision est la réalisation de tests de génétique somatique des cancers, qui permettent notamment de dépister et de diagnostiquer ces pathologies. Tous les patients atteints d'un cancer éligible pour une thérapie ciblée liée à un biomarqueur devraient pouvoir effectuer un test pour les biomarqueurs cliniquement pertinents indiqués dans la médecine de précision (13). Le coût moyen des thérapies ciblées contre le cancer se situant autour de 50 000 euros par an et par patient, soit 5 à 10 fois plus que les chimiothérapies classiques (61), il est d'autant plus important de prescrire ces thérapies de manière appropriée. Fabrice André, oncologue à l'Institut Gustave Roussy, à Villejuif, rappelle que *"c'est en développant l'industrie des biomarqueurs que l'on parviendra à contrôler le coût des médicaments"*. Il s'agit de faire émerger un nouveau secteur industriel (62).

À court terme, il apparaît nécessaire de disposer d'un "paquet essentiel" de tests de biomarqueurs de haute qualité et opportuns dans toute l'UE pour le diagnostic et la prévention de tous les patients atteints de cancer (63), puisque **pour que les patients puissent bénéficier d'une prescription de thérapies ciblées, ceux-ci doivent avoir leur anomalie identifiée**. En effet, il est indiqué dans les résumés de caractéristiques des produits (RCP) des thérapies ciblées que leur prescription ne peut être réalisée qu'après l'identification de

l'anomalie génétique visée par le médicament, à l'aide d'un test. Cela permet également d'exclure les patients ne présentant pas l'anomalie moléculaire tumorale, évitant ainsi un traitement inefficace par la thérapie ciblée. Cette thérapie ciblée administrée au bon patient, permet de réduire ainsi les coûts engendrés par des traitements inappropriés leurs effets secondaires potentiels et les coûts liés à leur prise en charge (13).

La HAS a par ailleurs défini une thérapie ciblée comme « un traitement n'apportant de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif déterminé par un test compagnon » (33). Cette définition est différente de celle de l'INCa, basée sur le mécanisme pharmacologique. Ainsi, la HAS **exige l'apport de la preuve** que le marqueur identifié par le test évalué est réellement prédictif de l'efficacité du traitement revendiqué comme ciblé (33).

Certains marchés européens comme l'Allemagne et la France utilise des codes de remboursement prédéfinis pour inscrire au remboursement les nouveaux tests, mais bien souvent, la valeur de remboursement est insuffisante pour couvrir le coût du test (32). Cette incertitude quant à l'accès, au financement et à l'adoption des biomarqueurs a une influence négative directe sur les décisions d'investissement et entrave l'innovation. La disproportion de l'attention est frappante : **les diagnostics représentent moins de 2 % des dépenses totales de santé, mais ils influencent 60 % des décisions cliniques** (63). La politique actuelle en Europe, notamment en matière de remboursement, n'en tient pas compte et doit être mise à jour de toute urgence (63). Une collaboration plus forte entre les pays de l'UE permettrait d'obtenir de nombreux résultats. À cette fin, l'UE devrait convenir, d'ici à 2023, d'un modèle commercial pour la coopération entre le secteur public et le secteur privé afin de mettre à disposition des tests de biomarqueurs optimaux dans toute l'UE, sur la base d'une analyse de rentabilité et de la valeur de la fourniture d'une infrastructure permettant de répondre aux exigences en matière de tests. Cela contribuerait à fournir une base de données probantes sur les tests de biomarqueurs et à définir les modalités d'accès à ces tests dans un registre pan-cancéreux à travers l'UE (63).

Une étude évaluant l'accès aux tests a d'ailleurs été réalisée à l'échelle européenne par l'IQN Path, *European Cancer Patient Coalition* (ECPC) et *The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA). L'objectif était d'identifier les obstacles à l'accès aux tests de biomarqueurs dans les 27 pays de l'UE et au Royaume-Uni et d'élaborer des

recommandations politiques afin de garantir que tous les patients atteints de cancer éligibles aient accès au scénario idéal en matière de tests : des tests de biomarqueurs de haute qualité, facilement accessibles à tous les patients atteints de cancer sans compromis sur le nombre de gènes analysés, les nouveaux tests étant rapidement intégrés dans les soins courants. Une des recommandations était d'élaborer un processus pour l'approbation réglementaire et le remboursement en parallèle des thérapies ciblées et du test du biomarqueur associé. Un des objectifs était également d'établir des recommandations applicables à tous les pays et atténuer l'hétérogénéité dans l'accès, la gestion et le financement des tests entre les différents pays européens (13).

En matière d'équipement, le plan France Médecine Génomique 2025 vise à faire émerger douze plateformes de séquençage à haut débit, indispensables pour déterminer quel patient sera à même ou non de bénéficier d'une thérapie ciblée. La question de l'analyse des données (Big Data) produites par ces équipements et générées par les traitements reste à préciser, ainsi que le cadre réglementaire pour le rendu du résultat des tests et l'accès aux traitements (18).

Au Royaume-Uni une refonte du système est en cours, pour une approche centralisée du testing dans des *Genomic Laboratory Hubs* (GLH). Ces structures réaliseront des tests génomiques via la technique NGS pour tous les cancers. La transition de l'activité vers les GLH n'est pas finalisée, et les laboratoires locaux réalisent les tests lorsqu'un GLH n'est pas encore fonctionnel (donnant souvent priorité aux biomarqueurs les plus courants et/ou à ceux pour lesquels une thérapie ciblée est prise en charge) (13).

En Allemagne, les tests sont pris en charge par l'assurance maladie. Au Royaume-Uni et en Allemagne les tests peuvent être réalisés lorsqu'il y a une thérapie ciblée pour le biomarqueur testé sur le marché et la technique NGS est disponible. Contrairement à l'Allemagne où la technique NGS est plus couramment utilisée (panels ciblés, avec un choix pertinent de biomarqueurs à analyser), au Royaume-Uni cette technique est disponible mais pas dans la totalité du pays et n'est pas utilisée en pratique courante (13).

Un paysage mature en matière de tests génomiques, avec une disponibilité et un remboursement systématique des tests génomiques avancés est essentiel pour libérer le potentiel des thérapies indépendantes de l'histologie et ainsi contribuer à garantir les meilleurs soins possibles pour les patients.

### 3.2. Accès aux molécules agnostiques

	<b>VITRKAVI®</b> <b>AMM LE 19/09/2019</b>	<b>ROZLYTREK®</b> <b>AMM LE 31/07/2020</b>	<b>RETSEVMO®</b> <b>AMM LE 11/02/2021</b>
<b>FRANCE</b>	Méthodologie dégradée et alternatives chez l'adulte mais <b>Absence d'alternative en pédiatrie.</b>	Méthodologie dégradée et <b>Existence d'alternatives thérapeutiques.</b>	Méthodologie dégradée mais <b>Absence d'alternative</b> avec AMM pour les patients atteint d'un CMT.
	<b>SMR suffisant en pédiatrie ASMR V</b>	<b>SMR insuffisant</b>	<b>SMR Faible ASMR V</b>
			Alternatives pour le CBNPC, mais besoin <u>partiellement</u> couvert. Maladie grave
			<b>SMR Faible ASMR V</b>
<b>DÉLAI D'ACCÈS</b>	ATU de cohorte : d'avril à novembre 2019 HAS : avis de juillet 2020 Délai AMM-HAS : 10 mois <b>JO : Arrêté du 17 novembre 2020</b> <b>AMM-JO : 428 jours</b>	HAS: avis 21 juillet 2021 <b>AMM- HAS: 1 an</b> <b>Pas d'accès au remboursement</b>	ATU nominative : novembre 2019 HAS : avis de juin 2021 AMM-HAS : 4 mois <b>JO : En cours</b>
<b>ALLEMAGNE</b>	<b>Pas de bénéfice supplémentaire.</b> <b>Impact sur les négociations de prix et sur le maintien sur le marché</b>	<b>Pas de bénéfice supplémentaire.</b> <b>Impact sur les négociations de prix et donc sur le maintien sur le marché.</b>	<b>Pas de bénéfice supplémentaire.</b> <b>Impact sur les négociations de prix et donc sur le maintien sur le marché</b>
<b>DÉLAI D'ACCÈS</b>	15/10/2019 soit 26 jours post-AMM Avis G-BA : 02/04/2020	01/09/2020 soit 32 jours post-AMM : Avis G-BA : 18/02/2021	15/03/2021 soit 32 jours post-AMM Avis G-BA : 01/09/2021
<b>UK</b>	<b>Financement par le CDF sous conditions.</b>	<b>Financement par le CDF sous conditions.</b>	<b>Financement par le CDF sous conditions.</b>
<b>DÉLAI D'ACCÈS</b>	7 mois post-AMM Avis du : 21/04/2020	12 jours après AMM : Avis du : 12/08/2020	9 mois post-AMM Avis du : 3/11/2021

Il existe différents moyens pour les patients d'avoir accès aux thérapies innovantes, parmi lesquels on retrouve notamment :

- les essais cliniques,
- les dispositifs d'accès précoce
- et la commercialisation faisant suite à l'obtention de AMM.

L'inclusion des patients dans les essais cliniques permet l'accès aux innovations thérapeutiques en oncologie. En France L'INCa a lancé en 2013 le programme AcSé, ouvert à des patients (adultes et enfants) atteints d'un cancer et en situation d'échec thérapeutique,

et dont la tumeur présente une altération génétique ciblée par le médicament. L'objectif du programme AcSé est d'évaluer l'intérêt d'ouvrir les indications de prescription de ces médicaments innovants à d'autres cancers, en se basant sur le « profil génétique » de la tumeur et non pas uniquement sur l'organe d'origine. AcSé permet ainsi d'accélérer l'accès aux thérapies ciblées en proposant à des patients atteints de cancer et dont la tumeur présente une même altération génétique, un accès précoce à des médicaments innovants en dehors de ses indications validées dans le cadre de l'AMM. Il s'agit d'un programme reconnu à travers l'Europe.

Nos trois molécules ont été rendu disponibles par le biais d'essais cliniques, mais également dans le cadre d'accès précoce pour la France (ATU de cohorte ou nominative). Elles ont ensuite été évaluées par les instances qui sont restées prudentes face à ces nouvelles thérapies mais en accordant tout de même un remboursement, en octroyant des **avis conditionnels pour ce qui est de la HAS et du NICE**. Un des défis majeurs pour les autorités de santé est l'arrivée de plus en plus précoce de ces spécialités sur le marché, en plus de la soutenabilité financière. Cette problématique est tout de même à considérer en prenant en compte les pathologies rares visées, concernant un très faible nombre de patients, dans un contexte de besoin médical non ou très peu couvert. Le besoin médical est d'ailleurs un élément important dans la prise de décision c'est pourquoi, malgré les nombreuses limites, l'accès à ces thérapies est globalement accordé.

Les accès **conditionnels** octroyés visent à promouvoir une mise sur le marché plus rapide pour les médicaments innovants qui traitent des maladies graves ou potentiellement mortelles et répondent à des besoins médicaux non satisfaits. Mais ces accès autorisés de manière précoces peuvent poser des défis considérables en matière d'évaluation des technologies de la santé et d'allocation des ressources, étant donné que seules des données cliniques immatures et/ou de phase précoce sont généralement disponibles au moment de la soumission et de l'approbation réglementaires. En conséquence, les médicaments ont été évalués avec **moins de preuves**, ce qui crée une plus grande incertitude quant à leur efficacité relative et leur rapport qualité-prix ; et par conséquent sur le prix approprié à payer.

Ici, nos trois molécules de traitements des tumeurs agnostiques ciblent principalement des maladies rares et permettent d'offrir des possibilités de traitements ou des alternatives pour des patients pour lesquels les options sont relativement limitées.

Parmi les obstacles à l'évaluation communs et les plus fréquemment retrouvés, nous avons :

- L'absence de donnée d'efficacité comparative ;
- La valeur pronostique de l'altération génomique mal caractérisée ;
- La connaissance limitée de l'histoire naturelle de la tumeur ;
- L'utilisation de critères de substitution ;
- Le faible nombre de patients inclus dans les études ;
- L'hétérogénéité des traitements précédemment reçus ;
- La population éligible mal définie, donc un impact financier incertain.

Pour nos trois molécules, l'évaluation et l'accès a été différent dans chacun des pays.

En Allemagne, l'accès aux patients a été en moyenne de 30 jours post-AMM, avec un prix libre fixé par les industriels. Les évaluations pour les 3 molécules n'ont pas démontré de bénéfice ajouté, limitant ensuite les niveaux de prix, au risque de rendre les molécules indisponibles pour les patients allemands si la gamme de prix décidée de convient pas à l'industriel.

Au Royaume-Uni, grâce au CDF et sous réserve de données supplémentaires, les 3 molécules ont été disponibles pour les patients dans des délais rapide.

En France, la mise à disposition a été très rapide pour certains patients grâce aux processus d'ATU, qui ont permis aux patients d'avoir accès aux médicaments avant même leur AMM Européenne. Cependant, **tous les patients n'ont pas accès à ce système** : pour VITRAKVI<sup>®</sup>, du 12 avril 2019 au 11 novembre 2019, 16 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. RETSEVMO<sup>®</sup> a bénéficié d'une ATU nominative, par définition celle-ci est demandée par un prescripteur au bénéfice d'un patient nommément désigné. Le nombre de patients bénéficiant de ce système étant alors très limité. Cependant, ces molécules ont eu leur accès restreint suite à l'évaluation par la HAS. VITRAKVI<sup>®</sup> n'est remboursé que pour la population pédiatrique, ROZLYTREK<sup>®</sup> n'a pas eu, d'accès au remboursement le besoin étant considéré comme déjà couvert par la 1<sup>ère</sup> molécule évaluée, le VITRAKVI<sup>®</sup>. RETSEVMO<sup>®</sup> a lui aussi vu son remboursement restreint, dans deux des trois indications de l'AMM.

En France comme pour le Royaume-Uni, face à l'afflux de données immatures, les autorités sont restées prudentes, et le maintien de certains de ces médicaments sur le marché est **conditionné par l'apport de données supplémentaires**, qui seront par la suite réévalués par les instances. La différence entre ces deux pays est cependant l'accès aux patients anglais de ROZLYTREK<sup>®</sup>.

En France, le maintien de VITRAKVI<sup>®</sup> est conditionné à l'apport de données de comparaison dans les 12 mois, ainsi qu'à la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par la molécule. De la même manière pour RETSEVMO<sup>®</sup>, l'avis est conditionné à une réévaluation dans un délai de 3 ans, sur la base de résultats d'études ainsi que sur les données du registre de patients traités par ce médicament. Au Royaume-Uni, ces molécules ont fait l'objet d'un « *managed access agreement* », c'est-à-dire que des preuves supplémentaires sont en cours de collecte jusqu'à ce que suffisamment de données aient été recueillies pour répondre aux incertitudes du comité. Après cela, NICE décidera de recommander ou non son utilisation par le NHS et mettra à jour les recommandations. D'ici là, les médicaments sont disponibles par le biais du *Cancer Drugs Fund*.

Malgré la méthodologie nouvelle des dossiers analysés, on peut voir qu'en Europe une part très importante de la prise de décision est guidée par la gravité de la maladie, mais surtout par le besoin médical, afin qu'il n'y ait aucune perte de chance pour les patients.

Le problème devant les mécanismes d'accès précoces de l'Allemagne et de la France est que si l'instance évalue par la suite négativement la molécule et que les payeurs refusent de rembourser les traitements au motif qu'il n'y a pas de preuves suffisantes, à quoi servent les processus d'approbation réglementaire plus rapides si les patients ne peuvent ensuite plus avoir accès aux médicaments ? Une profonde évolution des processus de qualification des essais cliniques, des dispositifs d'évaluation et de la mise sur le marché des traitements et de leurs modalités d'accès apparaît nécessaire.

### 3.3. Obstacles et solutions pour l'évaluation des thérapies agnostiques

TABLEAU 11 OBSTACLES ET SOLUTIONS, D'APRÈS (64)

	Obstacles	Solutions potentielles
Évaluation de l'efficacité clinique	<p>1- Conception de l'essai :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation d'essais à un seul bras non comparatifs</li> <li>- Comparaisons indirectes pouvant entraîner des facteurs de confusion non contrôlés qui peuvent biaiser l'estimation de l'effet du traitement.</li> </ul> <p>2- Résultats des essais cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Petites populations de patients = petite taille d'échantillon d'essai clinique, ce qui limite la puissance statistique.</li> <li>- L'hétérogénéité de la population de patients entraîne des difficultés à prédire la réponse au traitement.</li> <li>- Connaissance incomplète des caractéristiques de la maladie (par exemple, difficultés à identifier un comparateur approprié ou pronostique de la mutation)</li> </ul> <p>3- Critères cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recours à des critères de substitution</li> </ul> <p>4- Les exigences différentes des organismes d'évaluation en matière de preuves augmentent la difficulté de concevoir des essais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Collaboration internationale</b> pour augmenter la taille de l'échantillon.</li> <li>○ Normes pour l'utilisation des <b>cohortes historiques</b>.</li> <li>○ <b>Dialogue précoce</b> entre les parties prenantes afin de définir les critères d'évaluation</li> <li>○ Amélioration de l'acceptation et des méthodes pour faire face à de nouvelles conceptions d'essais qui reposent davantage sur des données d'observation.</li> <li>○ Utilisation de <b>données d'observation</b>, par exemple issues de registres de patients.</li> <li>○ Acceptation plus large d'autres formes de preuves et de l'apport des experts concernant les résultats du traitement afin de soutenir une meilleure évaluation des preuves incertaines ou manquantes.</li> </ul>
Incertitude	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le suivi à court terme crée le besoin <b>d'extrapoler sur du long terme</b></li> <li>○ Incertitude quant aux futurs événements indésirables entraînant des <b>problèmes de sécurité</b> à long terme.</li> <li>○ Incertitude de <b>l'évolution naturelle</b> de la maladie</li> <li>○ Nombre de patients ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Suivi et surveillance renforcée des patients traités, afin d'informer les réévaluations (ou l'évaluation continue qui peut informer un processus de révision continue).</li> <li>○ Des registres pour soutenir la collecte de données à long terme.</li> <li>○ Utilisation de données historiques de cohortes pour étayer les prédictions concernant les résultats à long terme.</li> </ul>

#### 3.3.1. Obstacles identifiés

Avec ces nouvelles thérapies, les industriels et les évaluateurs ont dû faire face à différents défis, notamment avec les **nouvelles conceptions d'essai**, des **données cliniques immatures** et des **évaluations d'essais mono-bras** qui s'opposent au gold standard des instances européennes, à savoir les essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle.

Ce changement de paradigme dans les essais cliniques peut s'expliquer notamment par les nombreuses difficultés auxquelles les industriels ont été confrontés **dès la conception des études**, comme d'identifier un comparateur approprié pour une thérapie agnostique, qui peut même parfois résulter de l'absence totale de comparateur de traitement disponible pour la maladie étudiée.

Les instances, lors de l'évaluation de ces trois molécules ont ainsi été confrontés à **l'absence de données de comparaison directe**, et donc à la **difficile mise en évidence de preuve de bénéfice clinique**. Or, le choix du comparateur est très important puisqu'il a un impact sur l'évaluation de l'efficacité relative du traitement. Bien que l'absence de traitement de référence **démontre des besoins non satisfaits** auxquels les nouvelles thérapies peuvent répondre pour les patients atteints de maladies rares, des études randomisées sont souhaitables. L'impact des mutations sur le pronostic n'étant pas clairement identifié, les évaluateurs veulent pouvoir s'assurer du gain de survie par rapport aux traitements conventionnels. En l'absence de données comparatives et/ou avec des critères d'évaluation de substitution, les instances ont dû faire face à une incertitude souvent importante entourant le degré de bénéfice clinique offert par le médicament.

Une autre difficulté identifiée dès la conception de l'essai est la taille de l'échantillon. Comme les thérapies agnostiques ciblent des pathologies rares, cela signifie une petite taille d'échantillons de patients inclus, or les petits échantillons limitent la puissance statistique des résultats des essais cliniques. Mais plus la taille de la population de patients est petite, plus il sera difficile d'identifier et de recruter les patients éligibles lors de la mise en place de l'essai. Cependant, comme le rappelle le Dr Fabrice André Directeur de la recherche de Gustave Roussy : « la génomique découpe des maladies fréquentes en maladies rares, ce qui imposera de revoir les exigences en termes de cohortes pour les essais cliniques ».

Les médicaments étant indiqués pour différents types de cancers, les populations incluses ont donc parfois présenté une hétérogénéité dans leur traitements antérieurs, ne permettant pas de comparer les effets du traitement entre les populations.

Toujours dans la conception de l'essai, pour pouvoir pallier à un temps d'étude ou à un nombre de sujets limités, les industriels ont utilisé des **critères de jugement dit de substitution** (comme le taux de réponse) qui sont des critères intermédiaires pouvant être observés plus tôt que les critères de jugements principaux tels que la survie globale ou la survie sans progression. Donc ces études n'ont apporté aucune preuve de l'efficacité du médicament sur la survie sans progression et la survie globale.

Outre les difficultés devant la conception des essais cliniques, une autre difficulté à laquelle ont dû faire face les instances a concerné cette fois **les résultats des essais en eux-mêmes**, puisque ces nouveaux produits, approuvés au cours des premières phases de développement, peuvent conduire à une **surestimation du bénéfice clinique**. De plus, les résultats sans comparateur sont d'autant plus difficiles à analyser que **la valeur pronostique de l'altération génomique** définissant l'approche diagnostique de la tumeur **est mal caractérisée** et que la connaissance de l'histoire naturelle des populations de patients identifiées est très limitée.

Un autre défi, propre à ces molécules indépendantes de l'histologie, sont leurs indications multiples. En effet, l'évaluation d'un médicament ayant plusieurs indications est d'autant plus compliquée qu'il est probable que **la " valeur " de ce produit pour les patients et le système de santé soit différente selon les indications**. Cela constitue un défi, car les organismes de remboursement de la plupart des pays ne sont pas équipés pour gérer des prix différents par niveau d'indication. Or pour les instances européennes, les médicaments sont tarifés sur la base d'un prix par pilule ou par flacon et par indication. Dans le cas de médicaments ayant plusieurs indications, un prix unique fixe ne permet pas d'aligner le prix sur la valeur différentielle entre les indications. Le défi pour les systèmes de santé est de s'assurer que le paysage du remboursement fournit les bons signaux et un cadre facilitateur pour attirer et soutenir les options de traitement cliniquement bénéfiques pour les patients, qui offrent également un bon rapport qualité-prix.

Le prix unique et l'augmentation des volumes conduit à une attente de baisse des prix. Le risque pour les patients est que les industriels se découragent et ne lancent pas dans la recherche de thérapies multi-indications.

L'arrivée de ces nouvelles molécules et de ces nouveaux designs apportent avec eux leurs lots d'incertitudes, notamment liées au suivi à court terme qui crée un besoin d'extrapoler sur du long terme. Des inquiétudes concernant la sécurité se révèlent, en lien avec les incertitudes autour des futurs événements indésirables. Une autre incertitude, jouant sur le prix et impactant le remboursement, est le nombre de patients pouvant bénéficier de ces thérapies, c'est-à-dire ceux dont la tumeur présente les anomalies génétiques ciblées. Or, La taille de la population cible sert de base à l'estimation des volumes de vente et conditionne donc le niveau de prix potentiel (35).

Ces thérapies soulèvent d'autres problématiques spécifiques, notamment l'apparition d'effets indésirables de classe potentiellement graves et l'apparition de résistances. En ciblant davantage les cellules cancéreuses que les chimiothérapies conventionnelles, les thérapies ciblées entraînent des effets indésirables moins sévères et sont en général bien tolérées. Mais des effets indésirables spécifiques peuvent cependant exister, différents des chimiothérapies conventionnelles, et pouvant potentiellement être sévères ou graves. Le profil d'effets indésirables dépend en partie des voies pharmacologiques sur lesquelles agissent les thérapies ciblées. Il existe des « effets de classe », communs à tous les traitements d'une même classe thérapeutique. En effet, les thérapies ciblées induisent de nouvelles anomalies à l'instar des antibiotiques nécessitant des adaptations thérapeutiques (13).

### 3.3.2. Potentielles solutions

Pour répondre aux défis identifiés, comme ceux liés à la conception de l'essai, aux résultats des essais cliniques, aux critères cliniques ou encore aux incertitudes, des solutions potentielles ont pu être identifiées. Mais ces solutions ne peuvent permettre l'accès des nouvelles thérapies aux patients que si les instances acceptent de faire évoluer leur pratique au même rythme que l'innovation.

Lors de la conception de l'essai et afin de contourner le problème lié à l'absence de comparateur et donc de comparaison directe, il a été recommandé de réaliser des **comparaisons indirectes** à l'aide de méta-analyses en réseau ou d'examen systématiques, pour déterminer l'efficacité relative des traitements (sous réserve que des données soient disponibles). Les comparaisons indirectes peuvent cependant conduire à des **facteurs de confusion non contrôlés** qui biaisent les effets de traitement observés, rendant difficile la détermination précise de l'effet relatif du traitement. Une autre solution trouvée pour les industriels lors de la conception d'essai pour des molécules agnostiques pourrait être par exemple de prendre le **patient comme étant son propre témoin**, et ainsi faire une **comparaison avant/après traitement ou comparaison avec les traitements antérieurs des patients et leur survie sans progression**. Cette méthode a l'avantage de permettre d'éliminer les facteurs de confusions liés à différence entre les patients, comme l'âge ou le sexe...

Pour des pathologies aussi rares il est très compliqué de réaliser des essais contrôlés ou avec des cohortes comprenant un nombre important de patients inclus, comme le dit le Dr David Pérol, médecin oncologue du centre Léon Bernard : « Le problème est, qu'il est parfois

compliqué, sur le plan éthique, de procéder à de tels essais de validation auprès de patients présentant des altérations très graves en leur disant qu'ils ont une chance sur deux, dans un essai randomisé, de se voir administrer la molécule. Laquelle a pourtant permis d'obtenir des réponses tumorales (réduction de la taille des tumeurs) de manière fréquente dans les essais initiaux. Sans compter la **difficulté de réunir des cohortes suffisamment conséquentes** dans la mesure où il s'agit d'anomalies beaucoup trop rares et de types tumoraux trop hétérogènes pour cela. Ce qui compte, c'est que l'effet thérapeutique soit reproductible d'une tumeur à l'autre, ce qui pourrait être confirmé par la suite en évaluant l'effet de ces traitements en routine clinique (**études dites en « vie réelle »**). »

En effet, la collecte de données en vie réelle, associée à une collaboration internationale pourrait être un outil important pour surmonter certains des défis comme le petit nombre de patients identifiés, ou encore les données limitées sur les résultats et sur les effets indésirables. Ces données seront cruciales pour vérifier le bénéfice clinique réel d'un nouveau médicament, en particulier lorsque les approbations accélérées sont basées sur des critères de substitution comme l'ORR au lieu de l'OS. Une création de base de données dont les altérations moléculaires des patients sont bien caractérisées, permettrait par la suite de faire des analyses de comparaison des traitements choisis par les médecins. Ces données pourraient par la suite être exploitées pour la création de bras de contrôle et intégrées dans les dossiers d'approbation d'accès au remboursement pour de nouvelles molécules. De toute évidence, si les avantages des nouveaux médicaments ne sont pas vérifiés lorsque de nouvelles informations apparaissent, les indications doivent être retirées ou modifiées en conséquence (65). À terme, il est possible de penser que la phase III laissera la place à des études en vie réelle sur des patients sélectionnés en fonction de leur génétique, de leur phénotype, de leur profil génomique par exemple (18). Mais l'exploitation des données de vie réelle n'est pas non plus dénuée de challenge. Les défis liés à l'élaboration de ces données de vie réelles comprennent le **consentement éclairé** et l'exactitude des données recueillies dans un cadre « réel ». Après la mise sur le marché des molécules les données de vie réelle peuvent permettre d'identifier les effets indésirables dans une population plus large et dans des sous-groupes de population, et contribuer à un suivi à long terme plus large, à condition de disposer de méthodes adéquates pour extraire, analyser et interpréter les données du monde réel. À terme, au lieu de considérer que l'analyse des données de santé personnelles

constitue un risque pour les individus, il faudra accepter que l'inverse soit le cas : ne pas analyser les données de santé personnelles serait finalement un risque pour les individus.

Cette exploitation de données de vie réelle pourrait ainsi s'accompagner, pour soutenir et faciliter la mise sur le marché, d'approbations temporelles, qui pourront par la suite être réexaminées une fois que davantage de données sont disponibles. C'est d'ailleurs sur ce principe que fonctionne le remboursement (SMR) conditionnel en France. Mais il ne faut pas seulement garantir un SMR permettant un remboursement, il faudrait, pour ce qui est de la France, également permettre un niveau d'ASMR conditionnel et donc un prix conditionnel. En effet, un SMR conditionnel équivaut forcément à une ASMR V : que fait un industriel quand il arrive au CEPS avec une ASMR V alors qu'il considère que son produit est innovant et qu'il a mis en place les études de phase III comparatives pour le prouver ? Peut-être faut-il accepter de décorrélérer le prix facial du prix net et de faire des augmentations du prix net si l'ASMR s'améliore suite à une réévaluation.

Il existe déjà un nombre croissant d'initiatives visant à créer des infrastructures de données fédérées, interopérables et transfrontalières qui pourraient faire progresser les données de vie réelle : parmi les exemples, on peut citer GAIA-X, dirigée par des personnalités du monde politique, économique et scientifique en France et en Allemagne, ou *Medical Informatics* en Allemagne, un consortium multipartite créé pour combler le fossé entre la recherche et les soins de santé et le *Health data Hub* du gouvernement français qui croise les bases de données de santé pour les chercheurs (63).

Pour faciliter le dépôt des dossiers et donc l'accès aux patients, une collaboration entre les différents organismes d'évaluation des technologies de santé permettrait de clarifier la situation pour les fabricants et ainsi de faciliter l'**harmonisation des exigences en matière de données probantes** entre les organismes de réglementation et d'évaluation. C'est d'ailleurs l'objectif du réseau européen pour l'évaluation des technologies de la santé (EUnetHTA).

Un dialogue précoce est considéré comme essentiel pour atténuer l'incertitude, par le biais d'une discussion initiale avec les organismes concernés au niveau européen afin de dégager des points de vue communs qui pourraient exercer une certaine influence sur les discussions relatives au prix et au remboursement. Ce dialogue entre les parties prenantes pourrait concerner la conception de l'essai, l'acceptation des nouvelles méthodes des essais qui reposent davantage sur des données d'observation afin de faire en sorte que ce système

d'évaluation soit plus agile, plus flexible. Ce qui pourrait permettre de garantir pour les patients, notamment ceux qui sont en impasse thérapeutique, l'accès à ces innovations. Permettre à la doctrine d'évaluation de s'adapter aux thérapies innovantes actuelles, même si le delta de survie est modeste, mais qui peuvent représenter des alternatives en cas d'impasse thérapeutique. C'est extrêmement important, notamment pour les patients en fin de vie et leur famille, surtout si la qualité de vie est améliorée (65).

Ainsi, il existe un nombre important de différences et de variations dans les manières dont les instances européennes évaluent, et donc récompensent et encouragent le développement de l'innovation en oncologie, ce qui conduit à des résultats variables et donc à des iniquités d'accès pour les patients. De plus, une certaine souplesse est nécessaire pour répartir correctement les coûts de ces tests génomiques. Les données réelles recueillies dans le cadre de régimes de remboursement conditionnel ou de paiement fondé sur les résultats permettront de mieux comprendre comment les tests génomiques peuvent éclairer les décisions de traitement indépendamment de l'histologie.

## Conclusion

La médecine personnalisée est considérée comme un outil puissant pour **lutter contre le cancer** sur la base d'un traitement sur mesure. Elle fait donc logiquement partie des mesures **du plan cancer européen**, dont l'une des actions est de s'appuyer sur les promesses de la médecine personnalisée pour la prévention, le diagnostic et le traitement du cancer (action 5.4)(13). Ainsi pour nos trois molécules, les AMM ont été obtenues à l'échelle européenne. Mais l'augmentation du nombre de thérapies innovantes, de leur coût par rapport aux traitements anticancéreux anciens et la chronicisation de certains cancers, permise par l'efficacité de ces thérapies, représente un réel enjeu pour les pouvoirs publics au niveau national, dont le devoir est de réguler les dépenses liées aux médicaments.

Pour rappel, le coût moyen d'une thérapie ciblée est de 50 000€ par an et par patient et d'au moins 80 000€ par an et par patient pour une immunothérapie (66). La question de la soutenabilité et de l'égalité d'accès se pose, alors que ces traitements innovants et coûteux ont vocations à se développer de plus en plus (13). Cette augmentation du prix des médicaments, liés à des coûts de recherche et développement plus importants, mais aussi du

fait que ces médicaments sont commercialisés dans des pathologies dont le besoin médical non-couvert est important et/ou pour des populations restreintes, permettant aux laboratoires de revendiquer des prix élevés (67). L'enjeu de ces prochaines années sera de financer l'innovation, d'en permettre la diffusion et d'assurer l'équité d'accès aux soins pour tous les patients, sans mettre en péril notre système de santé solidaire (67) .

Les défis soulignés par les instances peuvent cependant être vus comme des atouts, car bien que la médecine personnalisée puisse être une source de dépenses supplémentaires, due à une population cible restreinte et une diminution de la taille du marché amenant à une majoration du prix du médicament, elle représente également une source potentielle d'économies (68). En effet, en ne traitant que les patients qui possèdent l'anomalie ciblée par le médicament et en évitant les traitements à tort des autres patients, on obtient une diminution des coûts ainsi que de certaines toxicités. De plus, une diminution des coûts de développement des médicaments pour les industriels est imputable à l'identification des biomarqueurs prédictifs conduisant à des essais sur de faibles cohortes mais extrêmement ciblée, et de plus courte durée grâce à l'utilisation de critères d'évaluations substitutifs (68). L'objectif de cette thèse était d'analyser les évaluations et la mise à disposition de trois thérapies agnostiques en Europe. Les patients allemands ont la garantie d'un remboursement immédiat après qu'une thérapie ait reçu une autorisation de mise sur le marché européenne, tandis que la prise de décision concernant le remboursement commence en parallèle, ce qui explique pourquoi l'Allemagne figure parmi les pays où le délai d'accès au marché est le plus court en Europe. Ainsi, les trois molécules ont pu bénéficier d'un large accès dans ce pays, bien que leur prix ait pu être affecté par leur évaluation dans la catégorie "pas de bénéfice supplémentaire", au risque de voir les molécules retirées du marché, et donc rendues indisponibles pour les patients allemands.

En Angleterre, suite à la soumission d'un prix révisé, le larotrectinib a été recommandé pour une inclusion dans le CDF. L'entrectinib et le selpercatinib ont eux aussi pu bénéficier de l'inclusion dans le CDF, qui permet de recueillir des données pour lever les incertitudes cliniques, tout en offrant un accès. En France, l'accès précoce au larotrectinib et au selpercatinib a été assuré par le dispositif d'ATU respectivement de cohorte et nominative, mais par la suite l'accès au remboursement a été restreint à certaines indications et conditionné à l'apport de nouvelles données. Concernant le ROZLYTREK<sup>®</sup>, la HAS a refusé son

inscription au remboursement, ne permettant pas l'accès de cette molécule aux patients français.

L'industrie doit continuer à œuvrer pour maximiser les possibilités de traitement, en travaillant avec les patients et la communauté scientifique pour s'assurer que l'innovation est motivée et centrée sur les besoins des patients dans le contexte d'un système qui encourage et récompense l'innovation de manière appropriée (69).

De leur côté, les payeurs doivent s'efforcer de fournir les bonnes incitations à l'innovation, afin de mieux répondre aux besoins de santé de la population et de maximiser l'efficacité du système de santé. Afin de tirer pleinement parti de l'innovation médicale, les systèmes de santé doivent réfléchir à l'adéquation des modèles d'évaluation afin de permettre l'accès rapide des nouvelles thérapies. L'innovation n'a aucune valeur si les patients ne peuvent pas y avoir accès (69).

Les récentes initiatives de l'UE telles que son plan "vaincre le cancer" ou sa "mission cancer", ainsi que les nombreuses déclarations faites par les institutions de l'UE avant et pendant la crise du coronavirus, suggèrent une reconnaissance croissante de la nécessité d'innover, tant au niveau des décideurs politiques que de la communauté sanitaire.

Mais seul un changement constructif du contexte des soins de santé pourra garantir une meilleure utilisation du potentiel offert par les nouvelles technologies en matière de dépistage, de diagnostic et de traitement du cancer, grâce au développement et à l'utilisation de biomarqueurs et des traitements avancés telles que les thérapies agnostiques.

Tout comme l'EMA qui a permis l'AMM de ces médicaments, l'alignement de instances européenne sur l'évaluation améliorerait très certainement les délais d'accès aux patients. En outre, la coopération et l'alignement européens réduiraient la duplication des efforts et permettraient une utilisation plus efficace des rares ressources humaines et financières. À cette fin et suite à un appel de la Commission européenne a démarré, en 2009, le réseau européen pour l'évaluation des technologies de la santé (EUnetHTA). Il est devenu le réseau de collaboration en matière d'évaluation des technologies de santé à travers l'Europe et d'évaluations cliniques conjointes (ECC). Il a été mis en place jusqu'en 2021 et travaille actuellement à l'établissement d'une structure de travail permanente pour l'évaluations des technologies de santé en Europe.

Ainsi, le projet de réseau européen d'ETS (EUnetHTA) pourrait contribuer à harmoniser les évaluations entre les différents pays membres de l'Union Européenne et garantir un accès équitable sur le sol européen.

## Références bibliographiques :

1. Fusions NTRK nouvelle piste dans les cancers digestifs.pdf.
2. CT-19095\_RETSEVMO\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT19095.pdf.
3. decision\_n2022.0212\_dc\_sed\_sem\_du\_23\_juin\_2022\_du\_college\_de\_la\_haute\_autorite\_de\_sante\_relative\_a\_limpact\_significatif\_sur\_.pdf.
4. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. :17.
5. Ghanem R. La médecine conduite par biomarqueurs pour le développement des nouveaux anti-cancéreux. :113.
6. Judith PASSILDAS JAHANMOHAN. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. 2019.
7. Hanahan et Weinberg - 2011 - Hallmarks of Cancer The Next Generation.pdf.
8. <https://gco.iarc.fr/> [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
9. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
10. Questions-r\_ponses\_\_Plan\_europ\_en\_pour\_vaincre\_le\_cancer.pdf.
11. Panorama%20des%20cancers%20en%20France\_2021.pdf [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/pdf\\_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France\\_2021.pdf](https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf)
12. Accès aux nouveaux traitements - Thérapies ciblées.pdf.
13. Mémoire VF.pdf.
14. Hiron\_Léa.pdf.
15. CHAUVET Manon. Thèse d'exercice 2018 essais paniers.pdf.
16. Accès aux nouveaux traitements - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. :4.
17. feuille\_de\_route\_-\_strategie\_decennale\_de\_lutte\_contre\_les\_cancers.pdf.
18. Sante2030\_rapport\_completavecsonmaire\_0.pdf.
19. rapport sénat.pdf.
20. Tranchand B, Chabaud S, Colombar O, Dussart S, Pérol D. Méthodologie des essais cliniques en cancérologie. 2008;22:13.
21. Comprendre les essais cliniques | Centre Léon Bérard. :6.

22. Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015\_2016.pdf.
23. Hatron J. La recherche clinique en immuno-oncologie et ses phases précoces: état des lieux et perspectives. :141.
24. Clinical-Trials-Precision-Medicine-and-Clinical-Trials\_FR.pdf [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: [https://www.ccra-acrc.ca/wp-content/uploads/2021/09/Clinical-Trials-Precision-Medicine-and-Clinical-Trials\\_FR.pdf](https://www.ccra-acrc.ca/wp-content/uploads/2021/09/Clinical-Trials-Precision-Medicine-and-Clinical-Trials_FR.pdf)
25. doctrine\_ct.pdf [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf)
26. Martin E. Thérapies ciblées chez les femmes atteintes de cancer du sein métastatique : diffusion, impact sur la prise en charge, poids des représentations sociales et adhésion thérapeutique. :406.
27. DeVita VT, Rosenberg SA. Two Hundred Years of Cancer Research. N Engl J Med. 7 juin 2012;366(23):2207-14.
28. La chimiothérapie, première arme médicamenteuse contre les cancers. :8.
29. chimiotherapie [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>
30. CHAUVET Manon. Thèse d'exercice 2018 essais paniers.pdf.
31. Therapies-ciblees-modes-d-action [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
32. unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://efpia.eu/media/589727/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe.pdf>
33. guide\_meth\_court\_test\_cpagnon\_vd.pdf [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide\\_meth\\_court\\_test\\_cpagnon\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf)
34. deposer-un-dossier-devaluation-d-un-medicament [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1046750/fr/deposer-un-dossier-devaluation-d-un-medicament](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1046750/fr/deposer-un-dossier-devaluation-d-un-medicament)
35. Borget I, Vergnenègre A, Chouaïd C. Accès au marché et nouveaux médicaments. Rev Mal Respir Actual. sept 2017;9(2):338-41.
36. Marfin H. Évaluation des médicaments anticancéreux par la commission de la transparence: choix des comparateurs et conséquences sur l'accès au marché. 1988;151.
37. rapport sénat 708.pdf.

38. rapport\_dactivite\_2021\_de\_la\_ceesp\_2022-06-29\_21-38-38\_12.pdf.
39. decision\_n2022.0212\_dc\_sed\_sem\_du\_23\_juin\_2022\_du\_college\_de\_la\_haute\_autorité\_de\_sante\_relative\_a\_limpact\_significatif\_sur\_.pdf.
40. Ligner\_Marion\_these.PDF.
41. le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)
42. medicaments-retrocedes-retrocession [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession#Prise-en-charge-des-medicaments-retrocedes-par-les-PUI>
43. Dharréville MP. La mission d'information est composée de : :251.
44. BilanEco2021-V4.pdf.
45. rapport\_polton\_-\_evaluation\_medicaments-2.pdf.
46. rapport\_sénat\_498.pdf.
47. INCa\_Annexe\_1\_Monographie\_Allemagne.pdf.
48. Rapport-IGAS.pdf.
49. INCa\_Annexe\_9\_Monographie\_UK.pdf.
50. ipep\_mission\_uk\_rapport\_vd\_word\_dgos\_08-12-2016.pdf.
51. 26308-tumeur-solide-avec-fusion-du-gene-ntkr-passage-en-ville-de-vitrakvi.html [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26308-tumeur-solide-avec-fusion-du-gene-ntkr-passage-en-ville-de-vitrakvi.html>
52. Ouali K, Pellat A, Cohen R, Svrcek M, Penault-Llorca F, André T. Fusions NTRK : une nouvelle piste dans les cancers digestifs ? Bull Cancer (Paris). avr 2020;107(4):447-57.
53. Weis LN, Tolaney SM, Barrios CH, Barroso-Sousa R. Tissue-agnostic drug approvals: how does this apply to patients with breast cancer? Npj Breast Cancer. déc 2021;7(1):120.
54. la-commission-devaluation-initiale-de-lansm-rend-un-avis-favorable-pour-une-premiere-atu-de-cohorte-dans-une-indication-fondee-sur-un-evenement-moleculaire [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-commission-devaluation-initiale-de-lansm-rend-un-avis-favorable-pour-une-premiere-atu-de-cohorte-dans-une-indication-fondee-sur-un-evenement-moleculaire>

55. CT-18180\_VITRAKVI\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT18180.pdf [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180\\_VITRAKVI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18180.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180_VITRAKVI_PIC_INS_AvisDef_CT18180.pdf)
56. Cucherat M, Laporte S, Delaitre O, Behier JM, d'Andon A, Binlich F, et al. Des études mono-bras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations. *Therapies*. janv 2020;75(1):13-9.
57. vitrakvi\_24062020\_transcription\_ct18180.pdf.
58. Frampton - 2021 - Entrectinib A Review in NTRK+ Solid Tumours and R.pdf.
59. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. mars 2018;15(3):151-67.
60. retsevmo\_19052021\_transcription\_ct19095.pdf.
61. 2017\_04\_acces\_medicaments\_innovants.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2017/2017\\_04\\_acces\\_medicaments\\_innovants.pdf](https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2017/2017_04_acces_medicaments_innovants.pdf)
62. <https://www.rochepro.be/fr/therapeutic-areas/medecine-de-precision/therapies-tumeur-agnostique.html>.
63. Horgan D, Ciliberto G, Conte P, Curigliano G, Seijo L, Montuenga LM, et al. Bringing Onco-Innovation to Europe's Healthcare Systems: The Potential of Biomarker Testing, Real World Evidence, Tumour Agnostic Therapies to Empower Personalised Medicine. *Cancers*. 2 févr 2021;13(3):583.
64. HTA for Gene Therapies\_Besley et al. 2022 v3.pdf.
65. Agnostic-Histology-Approval-of-New-Drugs-in [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/25/11/3210/81593/Agnostic-Histology-Approval-of-New-Drugs-in>
66. observatoire-cancer-cout-des-traitements [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://curie.fr/actualite/ouverture/observatoire-cancer-cout-des-traitements>
67. S1877120317300666 [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877120317300666?via%3Dihub>
68. Balard P. État des lieux et perspectives de prise en charge des thérapies ciblées en oncologie en France. :139.
69. Cole A, Neri M, Cookson G. EXPERT CONSENSUS PROGRAMME: :57.

## Résumé

Grace aux progrès scientifiques, de nouveaux traitements, appelés « traitement de tumeurs agnostiques » ciblant l'anomalie moléculaire de la cellule cancéreuse indépendamment de sa localisation tissulaire ont vu le jour. Les trois premières molécules à avoir eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication « tumeur agnostique » en monothérapie en Europe sont : le larotrectinib (VITRAKVI®), l'entrectinib (ROZLYTREK®) et le selpercatinib (RETSEVMO®). L'arrivée de ces nouvelles thérapies représente un challenge pour les autorités d'évaluation des technologies de santé. Le coût de ces molécules est en effet plus important que les traitements anti-cancéreux anciens mais également au vu de l'incertitude générée par les nouveaux designs d'études clinique et l'immaturation des données au moment de l'évaluation. En effet, l'essor des thérapies ciblées a fait repenser le paradigme des essais en oncologie, avec l'arrivée de nouveaux designs, comme les essais *umbrella* et *basket*. Mais l'évaluation de ces nouvelles molécules en Europe a-t-elle évolué afin de permettre l'accès de ces nouvelles thérapies aux patients ? L'Europe, comme le prouve l'approbation par l'EMA de ces trois molécules, semble avoir passé le cap de l'agnostique et du très rare en oncologie. Cependant, au sein même du territoire Européen, des disparités d'accès aux traitements existent entre les pays. Ces disparités s'expliquent par les méthodes d'évaluation et de financement de l'innovation qui diffèrent entre les pays. Ainsi, des inégalités d'accès à ces thérapie agnostiques s'observent entre la France, l'Allemagne et l'Angleterre. Dotée de plateformes génomiques et portée par l'ambition du plan France Médecine génomique 2025, permettant d'identifier les altérations moléculaires ciblées par ces molécules, la France doit faire évoluer sa doctrine et ses critères d'évaluation, afin d'effacer l'iniquité en défaveur des patients atteints de cancers rares.

### Mots clefs :

Thérapie ciblée- Thérapie agnostique- Oncologie- Essai clinique-Biomarqueur- Essai *basket*- cancer rare- Accès au marché.

## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour

corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

du Président du jury

Nom : Prénom :

Nom : Prénom :