

Les patients atteints de cancers doivent avoir accès à l'innovation thérapeutique

Tribune Le médecin Hervé Avet-Loiseau et le patient Laurent Gillot s'insurgent contre l'interdiction par la Haute Autorité de santé d'un nouveau médicament traitant un cancer de la moelle osseuse

Non, vous, patients atteints de cancer n'aurez pas droit aux avancées majeures des traitements ! Nous constatons depuis plusieurs mois des interdictions d'accès à plusieurs nouveaux anticancéreux, à la suite d'avis défavorables de la Haute Autorité de santé (HAS). Un des exemples récents les plus parlants concerne un médicament de thérapie cellulaire, le Carvykti, pour traiter le myélome. Ce cancer de la moelle osseuse est rare (1 % des cancers, 5 000 nouveaux cas par an en France, chez des personnes d'un âge médian de 70 ans), mais grave, représentant 2 % de la mortalité par cancer. Les patients ont des rechutes successives. De plus, cette maladie altère profondément la qualité de vie, avec de très fréquentes fractures osseuses, principalement vertébrales, extrêmement douloureuses et invalidantes.

Le Carvykti appartient à la famille des thérapies par cellules CAR-T, dont le principe est de modifier génétiquement des lymphocytes T prélevés chez un patient pour faire exprimer à ces cellules immunitaires un récepteur (CAR) qui reconnaît spécifiquement les cellules tumorales à éliminer. Ce médicament (développé par le laboratoire Janssen-Cilag) a été évalué dans un essai thérapeutique dit « de phase 2 » chez 113 patients atteints de myélome à un stade avancé, au moins en quatrième ligne de traitement. A cette phase, ils ont déjà reçu la plupart des chimiothérapies actives dans cette maladie, et il n'existe plus de protocole standardisé. Chaque malade est donc soigné de manière individuelle en fonction des réponses et de la tolérance aux traitements antérieurs. Ces stratégies dites « de rattrapage » ne sont pas efficaces longtemps : 50 % des patients rechutent à nouveau moins de cinq mois après leur mise en route. En outre, ce sont des traitements en continu avec de lourds événements indésirables. Le Carvykti a l'avantage de s'administrer en une seule fois.

Dans l'essai thérapeutique le testant en monothérapie, dont les résultats ont été publiés dans *The Lancet* en juillet 2021, 97 % des patients ont obtenu une réponse extrêmement rapide avec récupération d'une très bonne qualité de vie, certains allant jusqu'à reprendre une activité sportive, voire professionnelle. Il est à noter que deux ans après l'injection du médicament, 60 % des patients sont toujours en rémission, sans signes de la maladie, ni toxicité à long terme. Notre conclusion est que l'on assiste réellement à une avancée majeure dans le traitement du myélome, jamais vue ni même envisagée dans ce cancer de la moelle osseuse. Ces résultats impressionnants ont conduit les agences sanitaires américaine (FDA) et européenne (EMA) à accepter ce nouveau médicament en 2022. Nous espérons tous, patients et médecins, qu'il serait rapidement disponible en France.

Quelles ne furent pas notre surprise et notre déception quand nous avons reçu l'évaluation de la HAS en novembre 2022 : ASMR5 (amélioration du service médical rendu de niveau 5), signifiant que Carvykti n'apporte aucune amélioration dans la prise en charge des patients ! En pratique, il ne sera pas pris en charge financièrement par la solidarité nationale, mais sera disponible si les hôpitaux acceptent de le payer sur leurs fonds propres. Quand on connaît l'état financier de tous les établissements en France, aucun n'acceptera de déboursier plusieurs centaines de milliers d'euros par patient.

Nous nous sommes alors rapprochés de la HAS pour essayer de comprendre sa décision inique. La réponse est un peu technique et reste incompréhensible. Les statisticiens de cette commission sont de fervents adeptes des essais dits « randomisés », dans lesquels les patients reçoivent le nouveau produit ou le traitement de référence par tirage au sort. Chez des patients à un stade très avancé de leur maladie, de tels essais ne sont tout simplement pas faisables, principalement car il n'existe plus de traitement de référence. La HAS vient récemment de revoir sa doctrine d'évaluation des nouveaux médicaments. Le seul point nouveau est l'acceptation d'une exception à ce dogme des essais randomisés, lorsque le produit donne des résultats extraordinaires chez des patients en situation d'impasse thérapeutique. Nul besoin d'être statisticien pour se rendre à l'évidence que le Carvykti entre dans cette catégorie. En clair, la HAS ne respecte (déjà) pas sa nouvelle doctrine.

Comment expliquer ce type de décision qui est loin d'être exceptionnel, et pas spécifique au myélome, ni à l'hématologie en général ? Tous les types de cancers ont subi le même ordre de refus dans les mois passés. La seule explication qui pourrait s'entendre concerne le coût exorbitant de ces nouveaux médicaments, qui serait trop élevé au vu des finances de l'Assurance-maladie. Mais cet argument n'est pas recevable, la commission chargée de l'évaluation ne prenant pas en compte les considérations budgétaires, en tout cas officiellement. En clair, nous n'avons pas de réponse à ces arbitrages délétères pour beaucoup de patients atteints de cancer en

France. Au moment où le président de la République veut placer la France à la tête de l'innovation en santé, il eût été bon de commencer par rendre accessibles ces innovations à ceux qui en ont besoin : les malades.

Professeur Hervé Avet-Loiseau, président de l'Intergroupe francophone du myélome (IFM), ne déclare pas de lien d'intérêt avec des laboratoires pharmaceutiques

Laurent Gillot, président de l'Association française des malades du myélome multiple (AF3M) ; l'association a des soutiens (dons et partenariats) de laboratoires pharmaceutiques impliqués dans le traitement du myélome, dont Janssen

Le supplément « Science & médecine » publie chaque semaine une tribune libre. Si vous souhaitez soumettre un texte, prière de l'adresser à sciences@lemonde.fr

Article dans le monde du 1er Mars 2023

Les patients atteints de cancers doivent avoir accès à l'innovation thérapeutique

TRIBUNE - Le médecin Hervé Avet-Loiseau et le patient Laurent Guillot s'insurgent contre l'interdiction par la Haute Autorité de santé d'un nouveau médicament traitant un cancer de la moelle osseuse

Non, vous, patients atteints de cancer n'aurez pas droit aux avancées majeures des traitements! Nous constatons depuis plusieurs mois des interdictions d'accès à plusieurs nouveaux anticancéreux, à la suite d'avis défavorables de la Haute Autorité de santé (HAS). Un des exemples récents les plus parlants concerne un médicament de thérapie cellulaire, le Carvykti, pour traiter le myélome. Ce cancer de la moelle osseuse est rare (1 % des cancers, 5 000 nouveaux cas par an en France, chez des personnes d'un âge médian de 70 ans), mais grave, représentant 2 % de la mortalité par cancer. Les patients ont des rechutes successives. De plus, cette maladie altère profondément la qualité de vie, avec de très fréquentes fractures osseuses, principalement vertébrales, extrêmement douloureuses et invalidantes.

Le Carvykti appartient à la famille des thérapies par cellules CAR-T, dont le principe est de modifier génétiquement des lymphocytes T prélevés chez un patient pour faire exprimer à ces cellules immunitaires un récepteur (CAR) qui reconnaît spécifiquement les cellules tumorales à éliminer. Ce médicament (développé par le laboratoire Janssen-Cilag) a été évalué dans un essai thérapeutique dit « de phase 2 » chez 113 patients atteints de myélome à un stade avancé, au moins en quatrième ligne de traitement. A cette phase, ils ont déjà reçu la plupart des chimiothérapies actives dans cette maladie, et il n'existe plus de protocole standardisé. Chaque malade est donc soigné de manière individuelle en

fonction des réponses et de la tolérance aux traitements antérieurs. Ces stratégies dites « de rattrapage » ne sont pas efficaces longtemps : 50 % des patients rechutent à nouveau moins de cinq mois après leur mise en route. En outre, ce sont des traitements en continu avec de lourds événements indésirables. Le Carvykti a l'avantage de s'administrer en une seule fois.

Dans l'essai thérapeutique le testant en monothérapie, dont les résultats ont été publiés dans *The Lancet* en juillet 2021, 97 % des patients ont obtenu une réponse extrêmement rapide avec récupération d'une très bonne qualité de vie, certains allant jusqu'à reprendre une activité sportive, voire professionnelle. Il est à noter que deux ans après l'injection du médicament, 60 % des patients sont toujours en rémission, sans signes de la maladie, ni toxicité à long terme. Notre conclusion est que l'on assiste réellement à une avancée majeure dans le traitement du myélome, jamais vue ni même envisagée dans ce cancer de la moelle osseuse. Ces résultats impressionnants ont conduit les agences sanitaires américaine (FDA) et européenne (EMA) à accepter ce nouveau médicament en 2022. Nous espérons tous, patients et médecins, qu'il serait rapidement disponible en France.

Quelles ne furent pas notre surprise et notre déception quand nous avons reçu l'évaluation de la HAS en novembre 2022 : ASMR5 (amélioration du service médical rendu de niveau 5), signifiant que Carvykti n'apporte aucune amélioration dans la prise en charge

**« DEUX ANS
APRÈS L'INJECTION
DU MÉDICAMENT,
60 % DES PATIENTS
SONT TOUJOURS
EN RÉMISSION »**

des patients ! En pratique, il ne sera pas pris en charge financièrement par la solidarité nationale, mais sera disponible si les hôpitaux acceptent de le payer sur leurs fonds propres. Quand on connaît l'état financier de tous les établissements en France, aucun n'acceptera de déboursier plusieurs centaines de milliers d'euros par patient.

Nous nous sommes alors rapprochés de la HAS pour essayer de comprendre sa décision inique. La réponse est un peu technique et reste incompréhensible. Les statisticiens de cette commission sont de fervents adeptes des essais dits « randomisés », dans lesquels les patients reçoivent le nouveau produit ou le traitement de référence par tirage au sort. Chez des patients à un stade très avancé de leur maladie, de tels essais ne sont tout simplement pas faisables, principalement car il n'existe plus de traitement de référence. La HAS vient récemment de revoir sa doctrine d'évaluation des nouveaux médicaments. Le seul point nouveau est l'acceptation d'une exception à ce dogme des essais randomisés, lorsque le produit donne des résultats extraordinaires chez des patients en situation

d'impasse thérapeutique. Nul besoin d'être statisticien pour se rendre à l'évidence que le Carvykti entre dans cette catégorie. En clair, la HAS ne respecte (déjà) pas sa nouvelle doctrine.

Comment expliquer ce type de décision qui est loin d'être exceptionnel, et pas spécifique au myélome, ni à l'hématologie en général ? Tous les types de cancers ont subi le même ordre de refus dans les mois passés. La seule explication qui pourrait s'entendre concerne le coût exorbitant de ces nouveaux médicaments, qui serait trop élevé au vu des finances de l'Assurance-maladie. Mais cet argument n'est pas recevable, la commission chargée de l'évaluation ne prenant pas en compte les considérations budgétaires, en tout cas officiellement. En clair, nous n'avons pas de réponse à ces arbitrages délétères pour beaucoup de patients atteints de cancer en France. Au moment où le président de la République veut placer la France à la tête de l'innovation en santé, il eût été bon de commencer par rendre accessibles ces innovations à ceux qui en ont besoin : les malades. ■

¶ **Professeur Hervé Avet-Loiseau**, président de l'intergroupe francophone du myélome (IFM), ne déclare pas de lien d'intérêt avec des laboratoires pharmaceutiques
Laurent Guillot, président de l'Association française des malades du myélome multiple (AF3M) ; l'association a des soutiens (dons et partenariats) de laboratoires pharmaceutiques impliqués dans le traitement du myélome, dont Janssen