



HAL
open science

Comment améliorer la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules muté EGFR en France et quels enseignements tirés de l'expérience d'accès au marché de Rybrevant® en France ?

Thomas Zumelzu

► To cite this version:

Thomas Zumelzu. Comment améliorer la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules muté EGFR en France et quels enseignements tirés de l'expérience d'accès au marché de Rybrevant® en France?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04777904

HAL Id: dumas-04777904

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04777904v1>

Submitted on 12 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THESE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE

19 Juillet 2024

PAR

Mr ZUMELZU Thomas

Né(e) le 27 avril 1995 à Hyères

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Comment améliorer la prise en charge du cancer du poumon non à petites
cellules muté EGFR en France et quels enseignements tirés de l'expérience
d'accès au marché de Rybrevant® en France

JURY :

Président: Pr Joseph CICCOLINI

Membres: Dr Carole SIANI, Dr Barbara LORTAL

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

As you grapple with today's hard choices – and the many that lie ahead – rely again on your imagination. Imagine the world you want to create and work backwards from there. Be open to the many paths that could carry you towards this goal and let the journey inform which ones will succeed. If you imagine, innovate and immigrate, you are destined to a life of uncertainty. Being surrounded by uncertainty can be unnerving, but it's where you need to be. This is where the treasure lies. It's ground zero for breakthroughs.

Noubar Afeyan, CEO and founder of Flagship Pioneering

Remerciements

Cette thèse marque la conclusion de sept années d'études à la Faculté de Pharmacie de Marseille. Durant cette période, j'ai vécu des expériences professionnelles et personnelles enrichissantes qui ont contribué à façonner ma personnalité, à forger mon caractère et à élever mes ambitions. J'ai terminé mes études de Pharmacie avec un Master (MSc.) en Drug Discovery, qui m'a apporté une expertise supplémentaire et m'a permis de concrétiser ma formation scientifique initiale.

Mon intérêt pour l'industrie pharmaceutique, la recherche scientifique et le développement de médicaments a débuté dès mon plus jeune âge et n'a cessé de croître tout au long de mes années universitaires. Mes premières expériences au sein des sociétés de biotechnologie ont indubitablement nourri en moi un profond désir de rejoindre cette industrie et de participer à la révolution technologique en cours qui façonnera notre ère. Aujourd'hui, je suis convaincu de mon désir d'évoluer dans ce secteur et de saisir continuellement de nouvelles opportunités dans notre industrie, afin de participer à la mise à disposition de nouveaux traitements pour le bien des patients.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui m'ont accompagné au cours de ces années, et notamment M. Georges Gemayel, M. Stephane Van Roojen et Mme Belinda Cowling pour m'avoir accordé leur confiance et offert une première expérience professionnelle à leurs côtés. Je souhaite également remercier M. Steven Thys pour ses conseils et son soutien, au sein du laboratoire Innate Pharma et du département des opérations cliniques.

Je suis reconnaissant envers toute mon équipe chez Johnson & Johnson, en particulier Mme Sophie Baron pour son accompagnement depuis mes débuts chez Johnson & Johnson à Paris, ainsi qu'à M. Samer Kayali et mes collègues ARCs. Mes remerciements vont également à Mme Andreea Toddea, M. Raphael Touegg, Mme Brigitte Bais et Mme Delphine Quelard pour leur soutien et leurs précieux conseils au cours de la rédaction de ma thèse. Je saisis cette occasion pour exprimer ma gratitude envers tous les membres de mon jury de la Faculté de Pharmacie, et particulièrement Mme Carole Siani, qui ont contribué à la réalisation de ma thèse.

Enfin, mes remerciements vont à ma famille et à mes amis, sans qui je n'aurais pas pu atteindre mes objectifs. À ma mère, merci de m'avoir transmis aussi bien l'intelligence de l'esprit que celle du cœur, et de m'avoir suivi dans mes choix et projets. Merci pour ton positivisme à toute épreuve et pour m'encourager toujours vers la réussite. À mon père, merci de m'avoir transmis les valeurs du travail et de l'effort que j'essaierai d'appliquer tout au long de ma vie. À mes grands-parents, qui ont toujours été présents pour moi et qui m'ont appris à croire en moi et en mes rêves, et qui seront toujours à mes côtés. Merci à ma sœur et à mon frère pour leur soutien lors des moments difficiles et pour la complicité que nous maintenons malgré la distance.

Merci à toi Marina pour ta présence et ton soutien au quotidien. « Merci de m'avoir supporté chaque jour où j'étais insupportable et stressé à cause de la thèse, et merci de m'avoir nourri avec tes délicieuses soupes et tortillas. »

Table des matières

1. Introduction.....	7
2. Prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules muté EGFR en France 10	
2.1. Généralités sur le cancer du poumon et données épidémiologiques	10
2.1.1. Aperçu de la maladie	10
2.1.2. Données épidémiologiques.....	25
2.1.3. Une maladie complexe et des besoins médicaux non satisfaits.....	35
2.2. Diagnostic du cancer du poumon et détection de la mutation EGFR.....	36
2.2.1. Diagnostic du cancer du poumon	36
2.2.2. Détection de la mutation EGFR	40
2.3. Options de traitement disponibles et recommandations médicales	43
2.3.1. Options de traitements disponibles.....	43
2.3.2. Recommandations médicales selon ESMO.....	48
3. Amélioration de la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules muté EGFR en France.....	52
3.1. Diagnostiquer plus tôt le cancer du poumon	52
3.1.1. Matériels et méthodes.....	53
3.1.2. Résultats	53
3.1.3. Interprétation	69
3.1.4. Discussion	72
3.2. Rôle des professionnels de santé et associations de patients.....	80
3.2.1. Rôle du pharmacien.....	80
3.2.2. Rôle du médecin spécialiste	85
3.2.3. Rôle du médecin généraliste.....	88
3.2.4. Associations de patients en France.....	89
3.3. Médecine de précision et développement des nouvelles thérapies ciblées.....	92
3.3.1. L'essor de la médecine de précision	92
3.3.2. Biomarqueurs et mécanismes de résistance.....	94
3.3.3. Nouvelles thérapies ciblées	100
4. Accès au marché de Rybrevant® en France et enseignements à tirer	105
4.1. Réglementation d'accès au marché des médicaments en France	105
4.1.1. Évaluation du dossier par la HAS.....	106
4.1.2. Une réglementation restrictive	111
4.2. Accès précoce	114
4.2.1. Une solution prometteuse	114

4.2.2.	Limites de l'accès précoce.....	114
4.3.	Accès au marché de Rybrevant® en France	115
4.3.1.	Mécanisme d'action et indication thérapeutique	116
4.3.2.	Aperçu du plan de développement clinique	117
4.3.3.	Avis de la HAS et autorisations d'accès précoce.....	118
4.4.	Enseignements à tirer.....	125
4.4.1.	Planifier des essais cliniques robustes et collecter des preuves cliniques solides	125
4.4.2.	Collecter des données pertinentes issues de la pratique clinique	126
4.4.3.	L'importance des associations de patients et des groupes scientifiques dans l'évaluation 127	
4.4.4.	S'adapter aux exigences et à une évolution de la réglementation	127
5.	Conclusion et perspectives.....	128
6.	Annexes	131
6.1.	Annexe 1 : questionnaire	131
6.2.	Annexe 2 : classification par stade	139
6.3.	Annexe 3 : classification TNM 8 ^{eme} édition.....	140
	Bibliographie.....	141

Abréviations

ADC: Conjugués anticorps-médicaments
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
CEPS: Comité Economique des Produits de Santé
CHR: Centre Hospitalier Regional
CHU: Centre Hospitalier Universitaire
CIRC : Centre Internationale de Recherche contre le Cancer
CLC: Centre de lutte contre le cancer
CPNPC: Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
CPPC: Cancer du Poumon à Petites Cellules
CSC: Consultation Scientifique Commune
CT: Commission de la Transparence
ECC: Évaluation Clinique Commune
EGFR: Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique
EGFR-TKI: Inhibiteur de la Tyrosine Kinase spécifique de l'EGFR
EMA: Agence Européenne des Médicaments
ESMO: Société Européenne d'Oncologie Médicale
GCO: Global Cancer Observatory
HAS : Haute Autorité de Santé
IHC: Immunohistochimique
INCa: Institut National du Cancer
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LUCE : Association Européenne du Cancer du Poumon
NGS : Next Generation Sequencing
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RIHN: Référentiel des Actes Innovants Hors Nomenclature
SEM : Service d'Évaluation du Médicament
SG: Survie Globale
SMR : Service Médical Rendu
SSP: Survie sans progression
TKI: Inhibiteurs de la tyrosine kinase
WHO : World Health Organization

1. Introduction

Le cancer du poumon est la principale cause de mortalité liée au cancer et représente un quart de tous les décès par cancer dans le monde. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il y a eu plus de 2,48 millions de nouveaux cas et 1,8 million de décès dus au cancer du poumon dans le monde en 2022 (Sung H et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.*, 2023 Feb 4). Parmi les cancers les plus représentés en France en 2023, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes et le troisième chez les femmes. Il est la première cause de décès par cancer en France. Ce cancer est un défi de santé publique, de par le coût économique de la maladie, sa complexité et les conditions de vie difficiles que font face les patients. Cette maladie est assez méconnue du grand public et elle est souvent associée à des antécédents de tabagisme ou à un tabagisme actif, alors que beaucoup de patients non-fumeurs en souffrent également. Cette maladie est souvent perçue comme une condamnation à mort, provoquant chez les patients, ainsi que chez leurs aidants, des sentiments d'anxiété et de peur. Les associations de patients en France et partout dans le monde jouent un rôle de plus en plus important auprès des patients, de leurs proches, et de la communauté médicale, en leur apportant un support inestimable au travers d'une communication adaptée et d'une présence de plus en plus importante.

Le cancer du poumon se développe souvent dans les tissus pulmonaires, en raison de mutations génétiques dans ces cellules qui les font se multiplier de manière incontrôlée. Ce cancer peut être associé à l'exposition à des substances nocives telles que la fumée de tabac, les produits chimiques industriels ou la pollution atmosphérique.

La prise en charge du cancer repose sur une approche multidisciplinaire impliquant des oncopneumologues, des chirurgiens, des radiologues, des pathologistes et de nombreux autres professionnels de santé, qui assurent le suivi du patient en ville et dans les hôpitaux français. Cette prise en charge en France rencontre certains obstacles et limites qu'il est important de mettre en lumière, et peut être améliorée afin d'accroître les chances de survie des patients ainsi que leur qualité de vie. Des solutions ont été identifiées et requièrent l'implication à la fois des professionnels de santé, des autorités de santé, des instances gouvernementales et de l'industrie pharmaceutique. Le diagnostic du CPNPC muté EGFR repose sur la détection des différentes mutations du gène de l'EGFR. La détection de ces mutations est permise grâce à l'essor des nouvelles techniques de séquençage, et grâce à la mise à disposition de ces techniques de diagnostic innovants sur l'ensemble du territoire.

Grâce à l'essor de la médecine de précision et des techniques de séquençage génétique, les scientifiques ont mis en évidence que les cellules du cancer du poumon peuvent acquérir des mutations génétiques, leur procurant un profil mutationnel particulier et ainsi des caractéristiques biologiques uniques. Les chercheurs ont pu également démontrer que les cellules cancéreuses dépendent souvent, pour leur prolifération et leur survie, de ces oncogènes et des voies qu'ils activent. Ces travaux, qui participent à une meilleure compréhension du cancer, ont permis le développement de nouvelles thérapies, dites « ciblées », capables d'intervenir de façon spécifique sur les cellules tumorales, et de limiter les effets secondaires toxiques sur les cellules saines. Parmi les diverses mutations génétiques associées au cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), celle du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) a retenu une attention particulière, notamment en raison de sa forte

présence dans la population (représente environ 10-15 % des CPNPC en France et jusqu'à 40% des CPNPC en Asie).

La prise en charge du CPNPC en France est complexe et elle suit des recommandations médicales européennes, révisées régulièrement, qui varient en fonction du stade du cancer, de la présence des altérations génétiques sous-jacentes ainsi que des caractéristiques cliniques des patients. Au stade localisé de la maladie, les options thérapeutiques dans le cancer du poumon reposent souvent sur la chirurgie, la radiothérapie, l'immunothérapie et parfois la chimiothérapie adjuvante, avec l'objectif principal de contrôler localement la tumeur et d'éliminer les foyers cancéreux détectables. Pour des stades avancés de la maladie, des traitements plus ciblés, tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase spécifiques de l'EGFR (TKI-EGFR), ont prouvé leur efficacité clinique et sont utilisés en pratique courante par les médecins. Bien que ces traitements ciblés soient majoritairement utilisés pour des stades avancés de la maladie, certaines thérapies ciblées ont également montré un intérêt clinique comme traitement adjuvant pour des stades plus précoces de la maladie, et représentent un espoir de nouvelles modalités thérapeutiques. À l'heure actuelle, des progrès restent à faire comme notamment la découverte de nouveaux traitements pour cibler les mécanismes de résistance qui apparaissent à la suite de l'utilisation des traitements ciblés standards. Étant donné la complexité et la multitude des recommandations médicales suivies en France, cette thèse se concentre uniquement sur la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique avec la présence de mutations activatrices de l'EGFR.

De nombreux traitements sont en cours de développement dans le CPNPC muté EGFR. Parmi eux, la thérapie ciblée Rybrevant® (amivantamab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patients adultes atteints d'un CPNPC, localement avancé ou métastatique, avec des mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, en 2^{ème} ligne de traitement. Le traitement est en cours de développement dans d'autres indications cliniques chez les patients avec des mutations activatrices de l'EGFR. Malgré l'avis favorable octroyé par la HAS en avril 2023, qui conditionne le remboursement de Rybrevant® par l'assurance maladie dans l'indication approuvée, l'accès au marché en France de ce traitement continue de faire face à des défis. En effet, la mise à disposition de ce traitement par l'accès précoce en France a permis à de nombreux patients d'y bénéficier plus précocement malgré un défi majeur qui réside dans l'évaluation du caractère innovant de ce traitement au travers de l'attribution du niveau de SMR (Service Médical Rendu) et de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) par la HAS (Haute Autorité de Santé). Cette évaluation, considérée comme restrictive, détermine non seulement le niveau de remboursement d'un nouveau traitement et son prix, mais aussi conditionne la facilité d'accès du traitement, ce qui, dans certains cas, peut entraîner des retards considérables de mise à disposition des patients en France. L'expérience de l'accès au marché de Rybrevant® souligne la difficulté rencontrée par les laboratoires face à cette réglementation et permet de mettre en évidence des enseignements à tirer.

Cette thèse a pour objectif de contribuer à une meilleure compréhension des défis et des opportunités dans la prise en charge du CPNPC métastatique muté EGFR en France, en mettant en lumière les aspects cliniques et sociétaux de cette maladie complexe. Elle représente une opportunité d'approfondir nos connaissances sur le cancer du poumon muté EGFR et sa prise en charge actuelle en France, et de partager les enseignements tirés de l'accès au marché de Rybrevant® en France avec la communauté scientifique et médicale. Cette forme mutée du

cancer du poumon ne représente qu'une faible proportion des patients atteints de cancer du poumon. Ainsi, les informations présentées s'efforceront au mieux de décrire ce type spécifique de cancer. Dans le cadre de cette thèse, une enquête a été menée afin de recueillir des avis médicaux de professionnels de santé directement impliqués auprès des patients atteints de cancer du poumon. Grâce à un questionnaire (présenté en **Annexe**), des problématiques liées à la prise en charge de ce type de cancer ont pu être identifiées et des solutions ont été proposées pour y remédier.

Cette thèse s'organise en plusieurs parties. La première partie se consacre à un aperçu général du cancer du poumon en mettant en lumière les différents aspects de la maladie, de l'épidémiologie à sa classification, en passant par les caractéristiques cliniques des patients. Une revue du parcours de soin au moment du diagnostic sera effectuée, et notamment sur la détection des mutations activatrices de l'EGFR, ainsi que sur les recommandations médicales et les options de traitements disponibles à ce jour en France. Malgré des progrès significatifs dans la compréhension de ce cancer, des besoins médicaux persistent chez les patients et soulignent la nécessité d'une amélioration de cette prise en charge. Sur la base de ce constat, cette thèse vise à mettre en lumière les limites et difficultés rencontrées par les équipes médicales en France, en se concentrant uniquement sur le diagnostic de la maladie et le suivi, ainsi que sur la prise en charge thérapeutique.

La deuxième partie de cette thèse explore différentes solutions visant à améliorer la prise en charge du CPNPC muté EGFR. Ces solutions s'appuient sur des avis d'experts et sur des recommandations de la communauté médicale. Il sera abordé la nécessité de mettre en place des parcours rapides de diagnostic, d'étendre la détection des mutations activatrices de l'EGFR sur le territoire, ainsi que l'intérêt d'un dépistage organisé de ce cancer. Il est mis en avant l'importance de renforcer l'éducation des patients sur leur maladie grâce au rôle des associations de patients en France, ainsi que de renforcer le rôle et l'implication de certains professionnels de santé (pharmacien, médecin spécialiste et généraliste). Cette partie traite également de l'essor de la médecine de précision et de nouveaux traitements en cours de développement dans le CPNPC muté EGFR.

Enfin, la troisième partie de cette thèse se consacre à une revue de l'expérience d'accès au marché de Rybrevant® en France, et de l'évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans l'indication des mutations activatrices de type insertions de l'exon 20 de l'EGFR. Une revue de la réglementation encadrant l'accès aux médicaments sur le marché français et de l'accès précoce sera présentée. Cette partie inclut également une analyse des avis octroyés par la HAS concernant le traitement Rybrevant®, y compris l'autorisation d'accès précoce, ainsi qu'une discussion sur les défis liés à l'accès à ce produit. Une revue des enseignements à tirer de l'expérience d'accès au marché de Rybrevant® en France, dans cette indication, sera également présentée.

2. Prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules muté EGFR en France

2.1. Généralités sur le cancer du poumon et données épidémiologiques

2.1.1. Aperçu de la maladie

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en 2023 selon l’OMS. Le «cancer du poumon» est également nommé «cancer bronchique» ou «cancer des bronches». En effet, dans la très grande majorité des cas, les cancers du poumon sont issus des cellules de la paroi des bronches et des bronchioles, les conduits qui permettent à l’air de circuler dans les poumons (voir figure 1 ci-dessous).

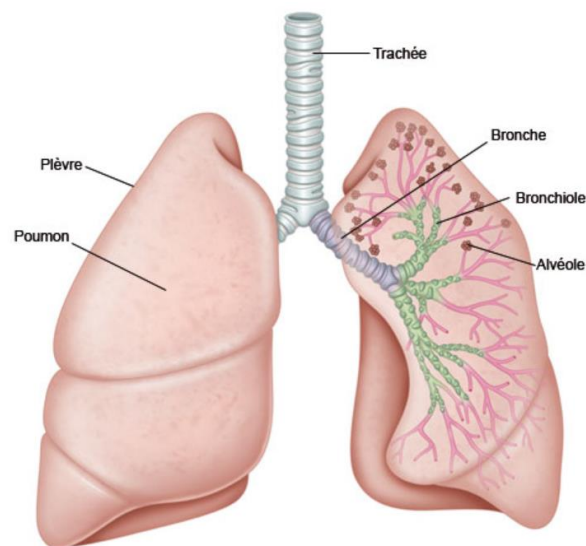


Figure 1. Schéma de l'appareil respiratoire

Les cancers des cellules des alvéoles (les petits sacs à l'extrémité des bronchioles où se fait l'échange de gaz avec le sang) restent rares, ainsi que ceux de l'enveloppe des poumons (la « plèvre »).

Il existe essentiellement deux types de cancer du poumon que l'on distingue selon l'aspect microscopique des cellules qui en sont à l'origine : le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le cancer du poumon à petites cellules (CPPC), de gravité variable.

Parmi les cancers du poumon non à petites cellules, on retrouve plusieurs types histologiques :

- Adénocarcinome bronchique (principalement représenté dans la population)
- Carcinome épidermoïde (20-30% des cas)
- Carcinome à larges cellules indifférenciées (rare)

Ces types histologiques se caractérisent par une architecture cellulaire bien définie respectant la classification *WHO Classification of Thoracic Tumours* en vigueur depuis 2021.

En 2022, selon les données du WHO, on compte environ 2 400 000 de nouveaux cas de cancer du poumon dans le monde. L'incidence de la maladie est particulièrement importante en Asie, en Amérique du Nord et en Europe. Parmi les patients atteints de cancer du poumon, environ 73% décèdent. Cette maladie est ainsi redoutable avec le taux d'incidence et de mortalité le plus élevé parmi tous les cancers à l'échelle planétaire. En France, on estime à 46 363 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en 2018. Parmi ces patients atteints, 33,000 sont décédés soit environ 70% selon les données de l'Institut National du Cancer (INCa) en France.

Ce cancer touche principalement les hommes (67 %) selon les données du WHO. Cela s'explique par l'exposition au facteur de risque principal responsable de la maladie qui est la fumée de cigarette. En effet, la consommation de cigarettes a commencé plus tôt chez les hommes et se reflète par un taux d'incidence supérieur de la maladie aujourd'hui. Cependant, la consommation de cigarette a changé depuis les années 1990 et l'incidence de la maladie chez les femmes est en train d'augmenter, alors que chez l'homme, celle-ci a tendance à se stabiliser. Grâce au progrès de la médecine et à la découverte de nouveaux traitements, le taux de mortalité de la maladie a tendance à se stabiliser, voire à diminuer dans les pays où l'accès aux traitements innovants est possible.

Le tabagisme est la cause principale de cancer du poumon. En effet, il en est la cause dans 80 à 90 % des cas. Dans 20% des cas restants, l'exposition à la pollution atmosphérique et à d'autres substances serait à l'origine de la maladie. Des études suggèrent qu'il existe certains loci de susceptibilité, soutenant l'implication de facteurs génétiques, tels que ceux des gènes BRCA2, CHEK2, RNASSET2 ou encore NRG1, qui sont associés à un risque plus élevé de développer un cancer bronchique. (McKay et al., *Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes*, 2017).

Concernant le diagnostic de la maladie, le CPNPC est très souvent diagnostiqué (70% des cas) à un stade avancé dit « métastatique » avec la présence d'une ou plusieurs métastases disséminées dans différents organes. Ce stade avancé est une maladie terminale grave qui, jusqu'à récemment, avait une survie globale médiane d'environ 1 an (selon INCa en 2023).

Au cours de la dernière décennie, plusieurs sous-groupes de patients atteints de CPNPC présentant des "altérations génétiques" ont été identifiés, offrant des opportunités d'inhiber spécifiquement ces marqueurs génétiques en utilisant des traitements ciblés comme les inhibiteurs tyrosine kinases (TKI). Les études épidémiologiques montrent que l'occurrence de ces altérations génétiques est observée majoritairement chez des sujets non-fumeurs (Duma et al, *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*, 2019). Parmi les cas de CPNPC avec des altérations génétiques activatrices, on retrouve principalement des mutations dans les gènes suivants : KRAS (25% des cas), EGFR (17%), et ALK (07% des cas) (Duma et al, *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*, 2019).

La découverte de ces mutations activatrices et la compréhension des voies de signalisation reflètent un réel progrès médical et permettent le développement de nouvelles options thérapeutiques plus adaptées. Ce progrès, ainsi que l'essor de la médecine de précision, a été rendu possible grâce à l'innovation constante en matière de développement des technologies de

séquençage génétique et par leur accessibilité auprès des spécialistes. Il est désormais possible de personnaliser le traitement d'un patient en fonction des caractéristiques biologiques propres de la tumeur. Ainsi, l'identification au moment du diagnostic d'une ou plusieurs mutations, et l'évolution de ces mutations au cours de la maladie offrent l'opportunité aux médecins d'adapter les options thérapeutiques et d'augmenter les chances de rémission de la maladie.

2.1.1.1. Histoire naturelle de la maladie

Le cancer du poumon peut se développer sur une période prolongée, allant de 20 à 30 ans. Les chercheurs ont déterminé que le cancer du poumon peut se développer en plusieurs étapes et peut débuter à partir du moment où une personne commence à fumer. Le tabagisme est le facteur de risque principal pour le CPNPC, bien que la pathogenèse génétique du CPNPC ne soit pas entièrement élucidée. Les étapes de développement du cancer sont étroitement corrélées à l'accumulation de mutations génétiques, bien que des progrès restent à faire dans la compréhension de ces mécanismes. Il existe des preuves que la génétique joue un rôle dans la prédisposition des individus au cancer du poumon, avec des polymorphismes influençant l'activité enzymatique et la réparation de l'ADN impliqué dans la pathogenèse du cancer du poumon (Qingyi Wei et al, *Repair of Tobacco Carcinogen-Induced DNA Adducts and Lung Cancer Risk: a Molecular Epidemiologic Study*, 2000). La physiopathologie de la maladie peut être décrite en plusieurs étapes (voir figures 2 et 3 ci-dessous).

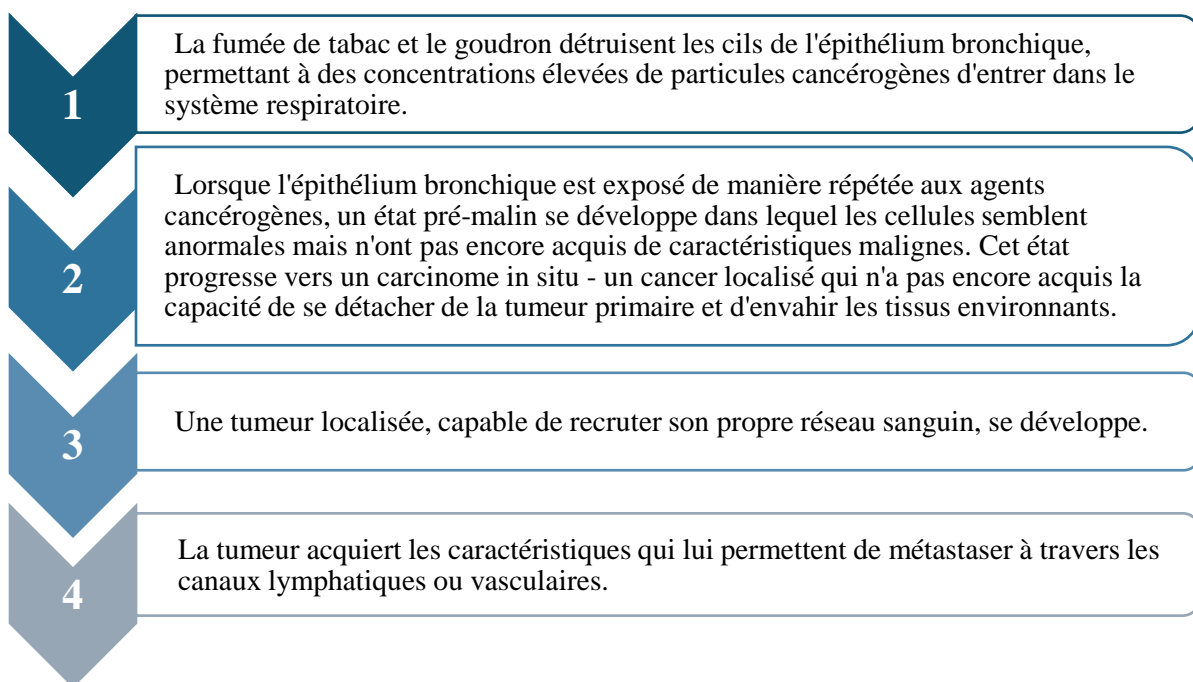


Figure 2. Principales étapes lors du développement d'un cancer du poumon (Clarivate© Report, NSCLC Disease Landscape & Forecast, 2023)

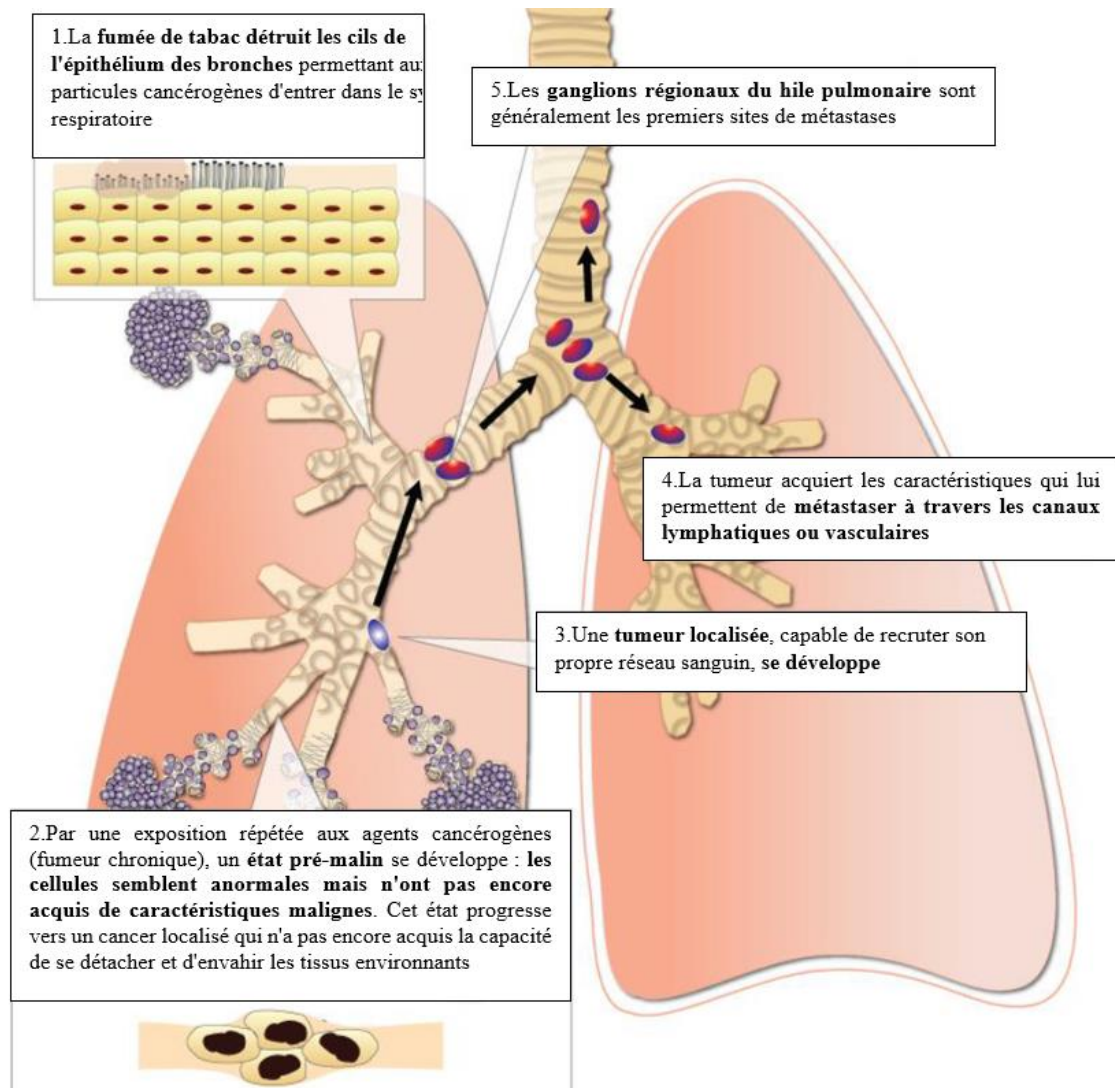


Figure 3. Physiopathologie du cancer du poumon (schéma issu de Clarivate© Report, *NSCLC Disease Landscape & Forecast*, 2023)

2.1.1.2. Progression du cancer du poumon

Lorsque le cancer apparaît, les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et limitées aux bronches. Avec le temps, et si aucun traitement efficace n'est effectué, la tumeur grossit et se propage à d'autres parties du poumon, voire aux structures voisines de la zone où est située la tumeur (par exemple la plèvre ou le péricarde, membrane qui entoure le cœur). Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins.

Ces cellules cancéreuses peuvent alors atteindre :

- Les ganglions lymphatiques situés à proximité.
- D'autres parties du corps : cerveau, os, foie, glandes surrénales situées au-dessus des reins, la peau.

Les nouvelles tumeurs formées s'appellent des métastases. Au moment du diagnostic, plus de 50% des cas de cancer du poumon sont détectés à un stade métastatique, traduisant un diagnostic tardif de la maladie (selon rapport de l'INCa en 2023). Le médecin doit déterminer le stade du cancer du poumon au moment du diagnostic ce qui conditionne le pronostic de la maladie et le choix du traitement. Certains éléments peuvent orienter le pronostic de la maladie au moment du diagnostic (voir figure 4 ci-dessous).

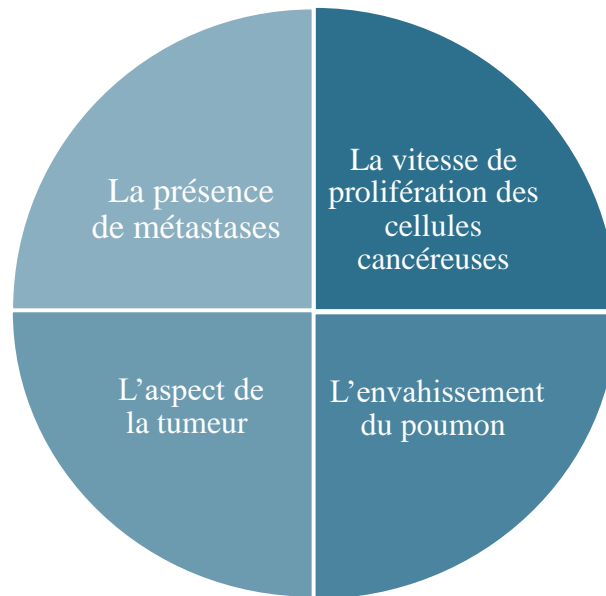


Figure 4. Facteurs influençant le pronostic de la maladie au moment du diagnostic

Suivant les recommandations de la Société européenne de médecine en oncologie (ESMO) sur les pratiques cliniques à suivre pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de cancer du poumon, le stade du cancer du poumon des patients doit être déterminé au diagnostic suivant une classification en vigueur. En effet, la 8ème édition de la classification TNM (tumeur-nœud-métastase) est utilisée en pratique courante et celle-ci est recommandée à l'échelle européenne et internationale (Goldstraw P et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol.*, 2016).

La classification TNM est un système de classement des cancers selon leur extension anatomique. Cette classification n'est pas spécifique au cancer du poumon, mais elle est applicable à tous les types de cancer avec des tumeurs solides. La version applicable est l'édition 08 apparue en 2017 (voir en **Annexe 3**). Les trois lettres utilisées pour la classification symbolisent la taille de la tumeur primitive (T), la propagation dans les ganglions lymphatiques voisins (N) et la présence d'éventuelles métastases (M). Chaque lettre est affectée d'un coefficient. Cette classification a été conçue pour donner aux oncologues de tous les pays un langage commun qui facilite les échanges d'information. Grâce à cette classification TNM et aux coefficients attribués à chaque lettre (T, N, M), l'oncologue va pouvoir attribuer un stade de la maladie (voir en **Annexe 2**) qui est crucial au moment du diagnostic de la maladie pour plusieurs raisons (voir figure 5 ci-dessous).

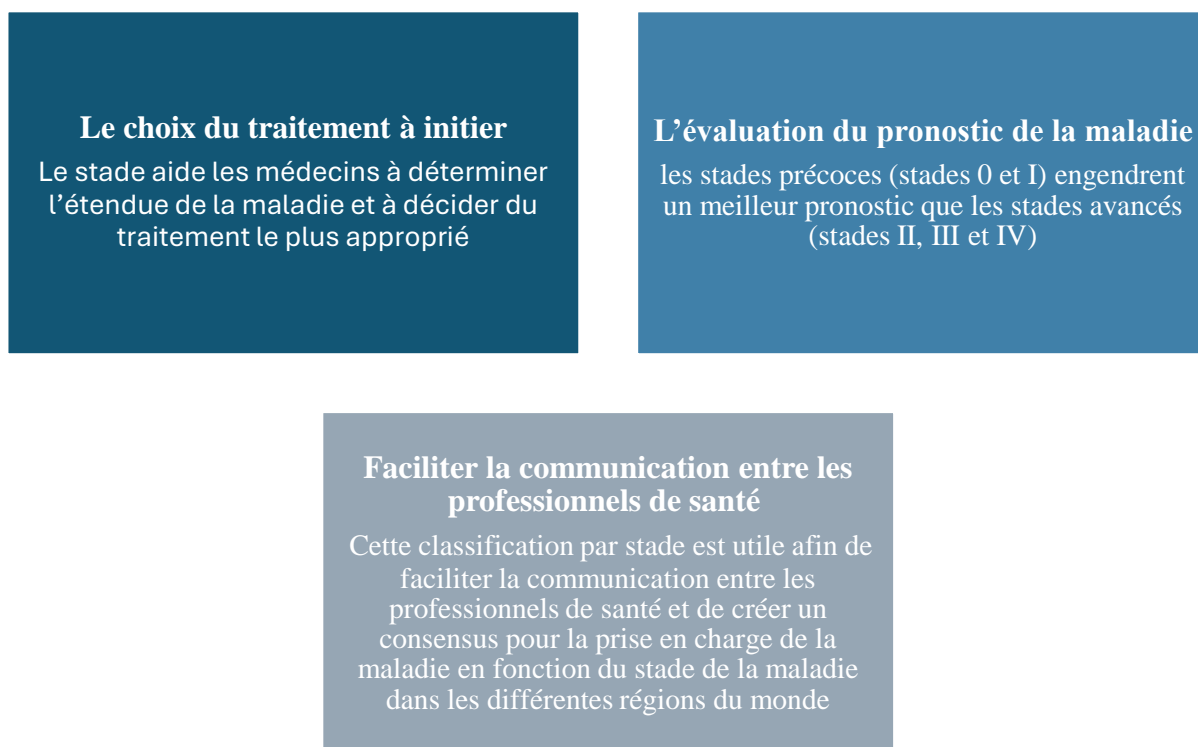


Figure 5. Intérêts en pratique courante de la classification TNM

La médiane de survie des patients atteints de cancer du poumon est parmi les plus bas de tous les cancers, avec seulement 25,4 % des patients survivant cinq ans ou plus après leur diagnostic initial selon les données de la base américaine SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Entre 2013 et 2019, les plus faibles taux de survie des sous-types de cancer du poumon concerne les stades avancés de la maladie (stade III et IV) selon le SEER (voir tableau 1).

Bien que les traitements aient progressé, les résultats de survie pour le cancer du poumon ont très peu augmenté au cours des 30 dernières années, surtout en comparaison avec les grandes améliorations de survie observées dans d'autres cancers.

Stade au diagnostic	Classification TNM	Taux de survie à 5 ans (%)
Local (tumeur uniquement dans le poumon)	Stade Ia, Stade Ib	62.8
Régional (étendue dans les ganglions lymphatiques à proximité de la tumeur principale)	Stade IIa, Stade IIb, Stade IIIa	34.8
Distant ou Métastatique (étendue dans 1 ou plusieurs organes)	Stade IIIb, Stade IV	8.2
Inconnu (impossible de grader la maladie)	n/a	15.1

TNM = tumor, node, metastasis

Tableau 1. Pronostic du cancer du poumon selon SEER database – Lung and bronchus, entre 2013 et 2019

2.1.1.3. Anatomie et histologie

La distinction des formes histologiques des cancers bronchiques est réalisée à la suite d'une biopsie du tissu tumoral et à l'utilisation d'un panel immunohistochimique (IHC) standardisé sur la coupe tissulaire. Une revue microscopique de l'architecture tissulaire est ensuite réalisée pour distinguer plusieurs sous-types de cancers bronchiques (voir figure 6). Dans le cadre de cette thèse, uniquement l'histologie des tumeurs néoplasiques de type carcinome est abordée, et aucune description ne sera faite pour les autres formes néoplasiques telles que les lymphomes pulmonaires, les tumeurs carcinoïdes ou les métastases pulmonaires. Parmi les deux grandes catégories de cancer du poumon, on retrouve :

a) Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC)

Le cancer du poumon à petites cellules se caractérise principalement par un tissu composé de petites cellules de forme arrondies. Cette forme de cancer est souvent associée à des antécédents de tabagisme importants. Il présente une mortalité particulièrement élevée, avec une médiane de survie estimée à seulement 7 mois (Duma et al, *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*, 2019). Ce sous-type de cancer du poumon ne sera pas abordé entre autres, car il est très peu représenté dans la population (15% des cas de cancer du poumon) d'autant plus que sa prise en charge est différente de la prise en charge des formes plus communes. Les caractéristiques histologiques, génomiques et cliniques des patients atteints de ce cancer ne seront pas abordées.

b) Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Le cancer du poumon non à petites cellules représente environ 85 % des cancers du poumon et se soignent plus facilement, car ce cancer a tendance à se développer plus lentement par rapport au cancer du poumon à petites cellules (Planchard D et al., *ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.*, 2018). Les altérations génétiques retrouvées dans une grande majorité des cas de CPNPC sont l'inactivation concomitante des deux suppresseurs de tumeurs Tumor Protein 53 (TP53) et RB transcriptional corepressor 1 (RB1) (Rudin et al., *Small-cell lung cancer*, 2021). Parmi les formes histologiques des tissus tumoraux retrouvés dans ce type de cancer du poumon, on retrouve principalement les 3 sous-types:

- L'adénocarcinome : prends souvent naissance en périphérie des poumons.
- Le carcinome épidermoïde : prends naissance au niveau des grosses bronches de la partie centrale du poumon.
- Le carcinome à grandes cellules : qui prend naissance dans toutes les parties du poumon.

Il est essentiel de distinguer le type de cancer bronchique (CPPC ou CPNPC) et la forme histologique dès le diagnostic afin de définir la prise en charge du patient la plus adéquate. Les recommandations médicales actuelles ont défini un niveau de quantité de tissu à prélever (cliniquement possible) afin d'assurer le meilleur diagnostic possible. De plus, il existe des cas

de transformation histologiques du tissu tumoral au cours de la maladie, caractérisée par la transformation phénotypique du tissu tumoral (de CPNPC à CPPC, ou vers des formes de type épidermoïde), pouvant avoir un impact considérable sur la prise en charge (Passaro A et al., *Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer*, 2022).

Adénocarcinome pulmonaire

L'adénocarcinome bronchique représente 40% des formes histologiques de CPNPC. L'adénocarcinome se développe dans les zones périphériques du poumon, en particulier au niveau des lobes supérieurs et près de la plèvre (voir figure 7). La prolifération tumorale se fait à partir des glandes muqueuses situées sur la surface extérieure du poumon. Les adénocarcinomes peuvent varier à la fois par leur taille et par leur rapidité de développement. L'adénocarcinome pulmonaire est majoritairement retrouvé chez des sujets non-fumeurs (à l'inverse du type histologique carcinome épidermoïde) et souvent associé à la présence d'altérations génétiques des cellules cancéreuses. L'adénocarcinome pulmonaire peut être décrit en fonction de l'aspect et de l'architecture des cellules retrouvées sur la coupe tissulaire au microscope. On retrouve plusieurs aspects qui permettent de caractériser l'architecture tissulaire : aspect lépidique, tubuleux et papillaire. Les adénocarcinomes sont retrouvés sous 3 formes architecturales :

- Adénocarcinome lépidique : qui se caractérise par une prolifération des cellules pneumocytaires non mucineuses associée à des foyers d'invasions supérieurs à 5 mm.
- Adénocarcinome tubuleux : qui se caractérise par une prolifération de cellules tumorales qui s'organisent autour de la matrice externe du tissu glandulaire.
- Adénocarcinome papillaire : qui se caractérise par une prolifération de cellules tumorales qui s'organisent autour d'un axe fibroconjonctif.

Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde représente 25-30% des formes histologiques de CPNPC. Les carcinomes épidermoïdes peuvent être classés en 3 sous-types en fonction de l'aspect et de l'architecture tissulaire : kératinisant, non kératinisant et basaloïde. Ce type de cancer se forme dans les cellules épithéliales plates qui tapissent les voies respiratoires. Le carcinome épidermoïde pulmonaire est très souvent retrouvé chez des sujets fumeurs ou avec des antécédents importants de tabagisme. Les carcinomes épidermoïdes pulmonaires sont retrouvés sous 3 formes architecturales :

- Cancer épidermoïde à sous-type kératinisant
- Cancer épidermoïde à sous-type non kératinisant
- Cancer épidermoïde à sous-type basaloïde

Carcinome à grandes cellules indifférenciées

Le carcinome à grandes cellules indifférenciées représente 10 à 15 % des cancers du poumon non à petites cellules. Il se caractérise par une croissance plus rapide que les deux autres types et il est lié au tabagisme dans 90 % des cas.

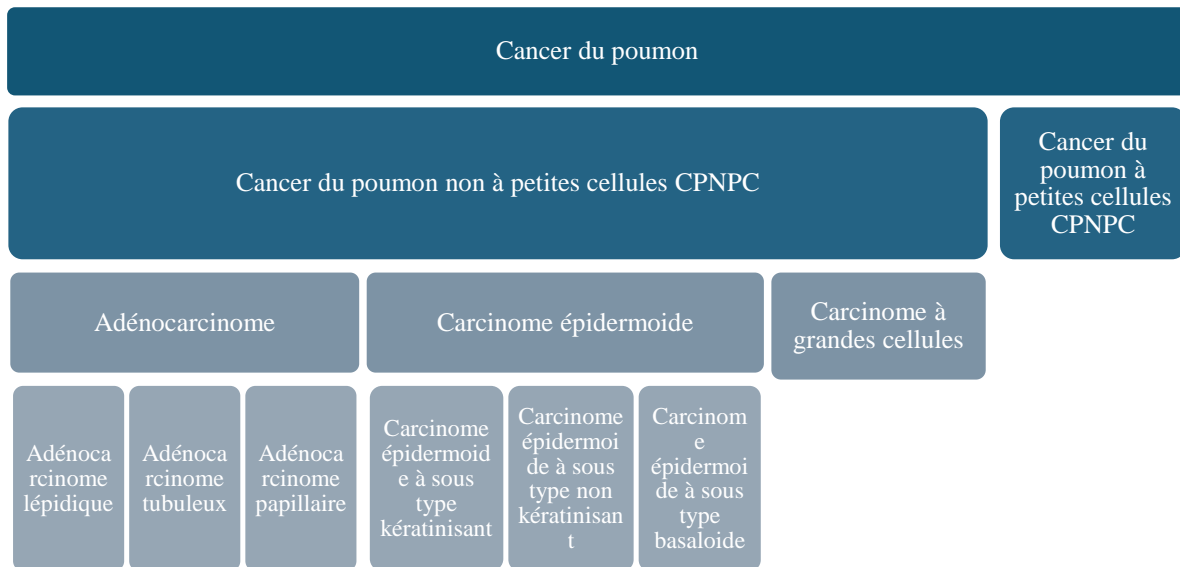


Figure 6. Schéma illustrant la classification des principaux sous-types histologiques de CPNPC (Planchard D et al., 2018)

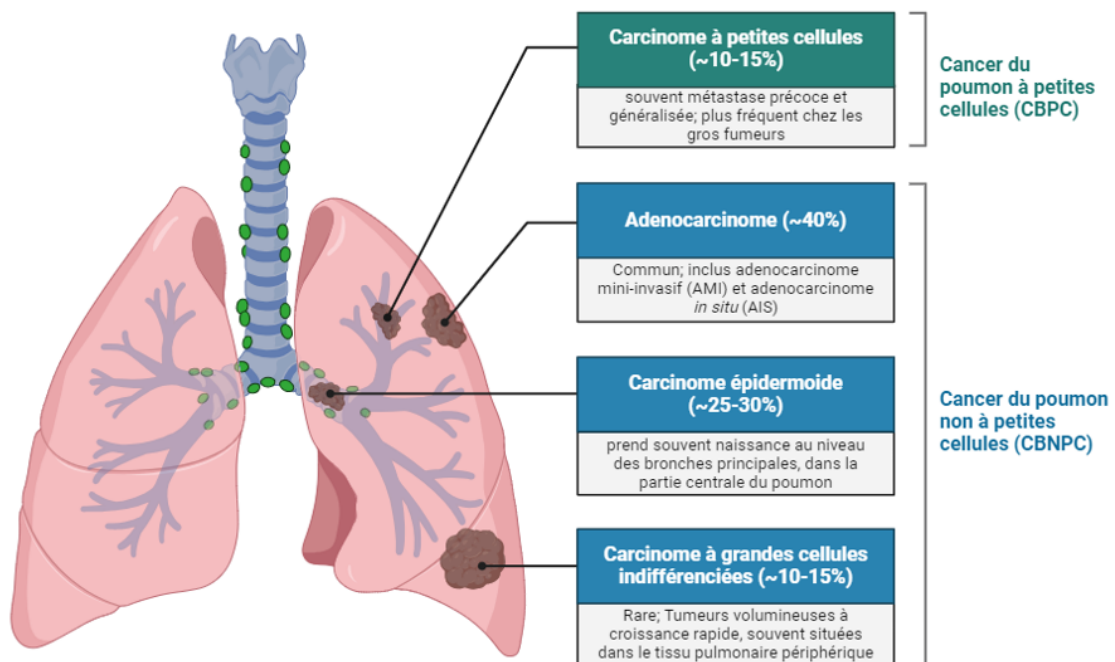


Figure 7. Les différentes formes histologiques, leur proportion et la localisation de la tumeur (BioRender.com)

2.1.1.4. Mutations génétiques

Au cours du développement de la maladie, de nombreuses cellules tumorales vont exprimer un ou plusieurs récepteurs mutés à leur surface. Les cellules tumorales ont ainsi acquis des mutations par des cycles de reproduction et de développement leur conférant un avantage dans l'environnement ou elles évoluent (processus de « cancérogénèse » et « mutagénèse »). Il est également important de caractériser la charge mutationnelle tumorale (TMB) qui est définie comme le nombre total de mutations somatiques présentes dans l'ADN des cellules tumorales. Cette charge mutationnelle tumorale constitue un biomarqueur crucial dans le domaine de l'oncologie, notamment pour la réponse à l'immunothérapie (Paul Hofman, *Oncologie thoracique et charge tumorale mutationnelle : vers un nouveau défi pour le pathologiste?*, 2019). Bien que les inhibiteurs des checkpoints immunitaires PD-1 et PD-L1 constituent une classe de médicaments clés pour le CPNPC, ces traitements n'ont pas démontré d'intérêt clinique pour les formes mutées EGFR, et ne sont donc pas utilisées à ce jour (Chunyan Shi et al, *Immunotherapy for EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer: Current status, possible mechanisms and application prospects*, 2022).

Une multitude d'aberrations génomiques activatrices ont été identifiées à ce jour dans les cellules tumorales, plusieurs d'entre elles étant maintenant validées comme prédictives de la réponse aux thérapies, comme par exemple : les mutations de l'EGFR, les mutations de KRAS, les translocations d'ALK, les mutations de ROS1, les mutations de BRAF, les mutations exon 14-skipping de MET, et les fusions de RET (voir figure 8). Ces altérations génétiques sont impliquées dans la formation et/ou la progression du CPNPC et elles représentent, par conséquent, des cibles potentielles par thérapies ciblées.

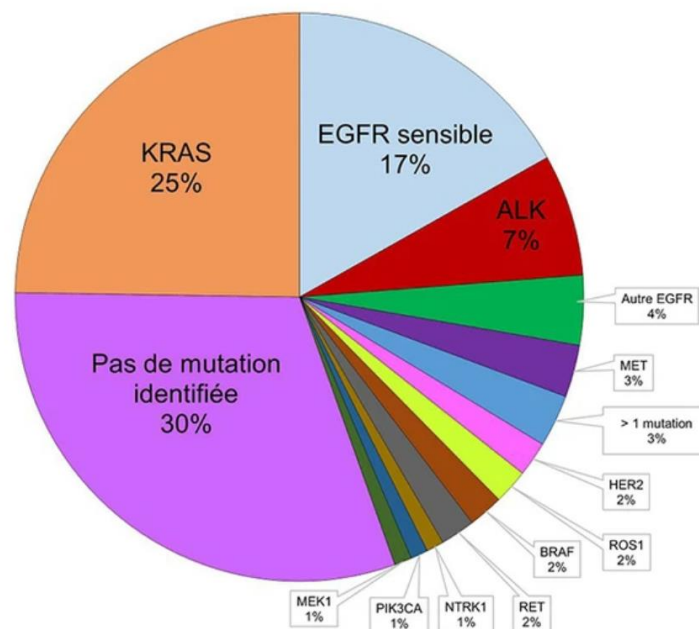


Figure 8. Principales mutations identifiées dans le CPNPC (Fred R. Hirsch et al, *Lung cancer: current therapies and new targeted treatments*, 2017)

De plus, il a été observé que suite à l’initiation d’un traitement pour cibler ces mutations, l’apparition d’un mécanisme de résistance des cellules tumorales est presque inévitable. Ces mécanismes de résistance peuvent s’expliquer par l’émergence de cellules tumorales « résistants » à la thérapie ou à la présence, avant l’initiation du traitement, de cellules cancéreuses résistantes. Ces mécanismes de résistance induisent une altération du gène cible, une signalisation accrue des voies de contournement et/ou une transformation histologique/phénotypique (Passaro A et al., *Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer*, 2022). Ils doivent être détectés rapidement afin de pouvoir démarrer un nouveau traitement et ainsi limiter l’aggravation de la maladie. De nombreux efforts de R&D sont en cours (médecine de précision) et des molécules sont au stade de développement pour venir cibler ces mécanismes de résistance.

2.1.1.5. Symptômes de la maladie

Le cancer du poumon à un stade précoce est largement asymptomatique, et les symptômes courants, tels que la toux et la dyspnée, sont en grande partie non spécifiques et parfois négligés par les patients. La plupart des diagnostics de la maladie se font à un stade avancé ou métastatique du CPNPC lorsque les symptômes sont plus sévères. Les signes et symptômes du cancer du poumon peuvent être dus à la tumeur primaire, à la propagation locorégionale de la maladie ou à la présence de métastases. La liste des symptômes ci-dessous est extraite du guide : « Guide patient de novembre 2017 » développé par l’INCa et publié en novembre 2017.

Symptômes fréquents	Symptômes moins fréquents
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L’apparition d’une toux ou majoration d’une toux de bronchite chronique ▪ Expectorations (crachats) sanguinolentes (hémoptysie) ▪ Apparition ou aggravation d’une difficulté à respirer (dyspnée ou essoufflement), en l’absence de problèmes cardiaques avérés ▪ Infection pulmonaire (bronchite ou pneumonie) à répétition ▪ Des douleurs importantes aiguës ou chroniques (comme un point de côté évoquant un déchirement musculaire, des douleurs de l’épaule évoquant un rhumatisme) ▪ Une fatigue inhabituelle et persistante 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une modification de la voix ou une extinction de la voix persistante liée à la compression de l’un des nerfs impliqués dans le fonctionnement des cordes vocales (dysphonie). Elle est parfois associée à des troubles de la déglutition (difficultés à avaler) et à de fausses routes alimentaires ▪ Une respiration sifflante qui peut être engendrée par la compression de la trachée et des grosses bronches ▪ Des difficultés à avaler en relation avec la compression de l’œsophage (dysphagie) ▪ Une difficulté à respirer liée à une pleurésie (présence de liquide entre les deux feuillets de la plèvre) ▪ Des douleurs thoraciques liées à une péricardite (présence de liquide entre les deux feuillets du péricarde)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une perte d'appétit ▪ Une perte de poids 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un œdème (gonflement) de la face et du cou, des maux de tête, des veines apparentes sur la partie supérieure du thorax, provoqués par la compression de la veine cave supérieure. Il s'agit du syndrome de compression cave supérieure
---	--

Tableau 2. Symptômes du cancer du poumon issu du guide patient de 2017 de l'INCa

Enfin, des métastases peuvent aussi révéler l'existence d'un cancer du poumon. Elles peuvent entraîner des symptômes en fonction de l'organe concerné, comme :

- Des douleurs osseuses, en cas de métastase(s) osseuse(s).
- Des maux de tête, en cas de métastase(s) au cerveau, mais aussi des nausées et des vomissements, des crises d'épilepsie, une confusion mentale, des troubles de la parole, de l'équilibre et de la coordination des mouvements, une modification du comportement, un engourdissement du visage, des bras ou des jambes, etc.
- Une jaunisse (ictère), en cas de métastase(s) au foie.

2.1.1.6. Facteurs de Risque

Non spécifiques du CPNPC muté EGFR

Tabac

Le tabac est le facteur de risque principal de cancer du poumon. En Europe, le tabagisme actif est responsable de 90 % des cas de cancer du poumon chez l'homme et de 80 % des cas chez la femme (S Novello et al, *Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, 2016). Parmi les pays comme les États-Unis, le Japon et certains pays européens, la France a le taux de tabagisme le plus élevé (34,9 % des hommes et 31,9 % des femmes), tandis que le Royaume-Uni a le taux le plus bas (14,6 % des hommes et 11,2 % des femmes). À l'échelle mondiale, le taux de tabagisme était beaucoup plus élevé chez les hommes (37 %) que chez les femmes (9 %) en 2020. Le Japon présente la plus grande différence entre les taux de tabagisme masculins et féminins, avec 30,1 % des hommes fumeurs contre seulement 10,0 % des femmes (Neal D Freedman et al, *Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study*, 2010). Le tabagisme multiplie par 10 à 15 le risque de cancer du poumon par rapport à une personne non tabagique (Dai, X., Gil, G.F., Reitsma, M.B. et al. *Health effects associated with smoking: a Burden of Proof study*. Nat Med 28, 2022). La relation causale entre le tabagisme et le cancer du poumon a été rapportée depuis les années 1950. Cette relation est dose dépendante, mais peut être réduite, bien que non éliminée, par l'arrêt du tabac.

Cependant, il n'a pas été démontré à ce jour que le tabac est une influence particulière sur le développement d'un cancer du poumon chez les patients porteurs d'une mutation EGFR. Les

études épidémiologiques démontrent l'effet opposé, la majorité des patients atteints de cancer du poumon muté EGFR sont des patients non-fumeurs.

Tabagisme passif

L'exposition au tabagisme passif, au domicile ou sur les lieux de travail, augmente le risque de cancer du poumon (ESMO, 2019). Dans une méta-analyse complète d'études examinant le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs exposés à la fumée de tabac environnementale dans divers pays du monde, le risque excédentaire pour les non-fumeurs vivant avec un fumeur était de 24 %. (Catherine Hill, Agnès Laplanche, *Tabagisme et mortalité : aspects épidémiologiques*, 2003). De plus, la relation dose-réponse entre le risque de cancer du poumon et le nombre de cigarettes fumées par un conjoint était statistiquement significative, tout comme la durée de l'exposition. En France, le tabagisme passif est responsable de 0,4% des cas de cancer du poumon selon le Centre Internationale de Recherche contre le Cancer (CIRC) en 2018.

Il n'y a également pas de lien de corrélation entre l'exposition au tabagisme passif et l'apparition d'un cancer du poumon chez les patients avec un cancer du poumon muté EGFR.

Radon

Le radon est un gaz radioactif incolore et inodore naturellement présent dans l'environnement. Il est responsable d'environ 10% des cancers du poumon en France (selon CIRC en 2018). Il est libéré dans l'air lors de la désintégration naturelle de l'uranium présent dans le sol et la pierre. En France, il est surtout présent dans certaines régions riches en sols granitiques comme la Bretagne, la Région Rhône-Alpes et la Corse. De plus, il est à noter qu'il existe un effet additif de l'exposition au tabac et au radon. Selon l'Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire (IRSN), à exposition au radon égale, le risque de développer un cancer du poumon est 20 fois supérieur chez les personnes tabagiques comparé aux non tabagique (O. Catelinois et al, *Évaluation du risque de cancer du poumon attribuable au radon domestique en France*, 2004).

Cannabis

La consommation de cannabis est considérée comme un facteur de risque. Comme pour tous les produits fumés avec combustion, le dégagement de substances cancérigènes expose les cellules pulmonaires profondes par voie aérienne et entraîne des lésions pouvant évoluer en cancer du poumon. D'après une étude menée en 2006 (S Aldington et al., *Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study*, 2008), la fumée d'un joint est beaucoup plus toxique que celle du tabac. La fumée produite par la consommation d'un joint contient six à sept fois plus de monoxyde de carbone et de goudrons (Husset 2006).

Expositions professionnelles

Le cancer du poumon est largement associé à l'exposition à des agents présents dans l'environnement, que ce soit dans un environnement professionnel ou non. Le poumon étant le

premier organe touché par les substances inhalées, l'INRS estime qu'environ 15% de l'ensemble des cancers pulmonaires sont d'origine professionnelle.

Spécifiques des formes mutées EGFR

Pollution de l'air

Les principaux contaminants de l'air sont le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) ainsi que des particules, notamment celles ayant un diamètre inférieur à 2,5 micromètres (PM_{2,5}, souvent appelées particules fines). Ces particules fines sont capables de pénétrer profondément dans l'appareil respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires, et ont des effets néfastes sur la santé humaine et sur l'environnement. Les particules fines PM_{2,5} contiennent des hydrocarbures et peuvent être inhalés notamment lors de la pratique du « wokking » (qui consiste à cuisiner à l'aide d'un woke), largement répandue dans les pays asiatiques.

Les travaux du Dr Charles Swanton ont mis en évidence le rôle des particules fines PM_{2,5} dans le déclenchement des cancers du poumon et des cancers du poumon mutés EGFR. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'ESMO de 2022. Grace aux données de plus de 400 000 personnes du Royaume-Uni et de pays asiatiques, et en comparant les taux de cancer du poumon muté EGFR dans des zones avec différents niveaux de pollution aux PM_{2,5}, Swanton et son équipe ont constaté des taux plus élevés de cancer du poumon EGFR chez les personnes vivant dans des zones avec des niveaux plus élevés de pollution aux PM_{2,5}.

L'équipe a ensuite exposé des souris, portant des cellules mutées EGFR dans leurs poumons, à la pollution de l'air à des niveaux normalement trouvés dans les villes. Les cancers avaient plus de chances de se développer à partir de cellules mutées EGFR, en comparaison aux souris non exposées à la pollution de l'air. Cela renforce l'hypothèse que la pollution de l'air augmente le risque de développer un cancer du poumon chez les patients avec des mutations de l'EGFR (C Swanton, *Mechanism of action and an actionable inflammatory axis for air pollution induced non-small cell lung cancer: Towards molecular cancer prevention*, 2022).

En résumé, l'hypothèse de l'exposition à des particules fines PM_{2,5} est la seule à supporter un lien de corrélation, entre l'exposition répétée aux particules fines PM_{2,5} et le déclenchement d'un cancer du poumon muté EGFR.

2.1.1.7. Caractéristiques des patients

Il existe des caractéristiques cliniques distinctes entre les patients atteints de CPNPC muté EGFR et ceux sans mutation EGFR. Ces caractéristiques varient notamment en fonction du statut de fumeur ou non-fumeur du patient.

En effet, chez les fumeurs, environ 40 % des cas de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) sont des adénocarcinomes. Les adénocarcinomes représentent 69,9 % des cas chez les non-fumeurs, contre 39,9 % chez les fumeurs actuels et 47,3 % chez les anciens fumeurs. De plus, le cancer du poumon chez les non-fumeurs est plus fréquent chez les femmes (environ 70 % des cas), ce qui est confirmé par de nombreuses études et données épidémiologiques. Des rapports rétrospectifs indiquent que le cancer du poumon chez les non-fumeurs est souvent diagnostiqué à un stade plus avancé. Cela est compréhensible étant donné que le cancer du poumon est généralement associé aux fumeurs, ce qui conduit à un seuil clinique plus élevé pour examiner un non-fumeur symptomatique, retardant ainsi le diagnostic et entraînant un stade plus avancé de la maladie au moment de la détection (Pallis AG, Syrigos KN. *Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors*. Crit Rev Oncol Hematol. 2013).

Plusieurs études ont également montré que les femmes tendent à être sensiblement plus jeunes au moment du diagnostic. Alors que les adénocarcinomes représentent 25-40 % des CPNPC chez les hommes, près de 50-65 % des femmes atteintes de cancer du poumon souffrent d'un adénocarcinome (Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. *Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer*. ESMO Open. 2020 Nov;5). De plus, parmi les patients atteints de CPNPC adénocarcinomateux, la prévalence des mutations de l'EGFR est d'environ 38 %, ce qui est significativement plus élevé que chez les patients atteints de CBNPC non adénocarcinomateux (11,7 %) (Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. *The biology and management of non-small cell lung cancer*. Nature. 2018 Jan 24)

Ainsi, les patients asiatiques, les femmes, les non-fumeurs ou ceux ayant une histologie adénocarcinomateuse sont plus susceptibles de présenter une mutation activatrice de l'EGFR. Ces informations permettent de dresser un profil clinique des patients atteints de CPNPC muté EGFR (voir figure 9 ci-dessous).

Cancer bronchique du non fumeur (EGFR muté)



- 10 à 15% des cas de CBNPC
- Incidence croissante chez les "jeunes" femmes
- Bon état général (PS 0-1)
- Age 40-69 ans
- Majorité type adénocarcinome
- Stade avancée III, métastastique IV
- Altérations moléculaires EGFR (exons 19 et 21)

Figure 9. Caractéristiques du cancer bronchique du non-fumeur EGFR muté

2.1.2. Données épidémiologiques

2.1.2.1. Dans le monde

En 2022, selon le Global Cancer Observatory (GCO), il y a eu environ 2 500 000 nouveaux cas de cancer du poumon dans le monde. Ces chiffres regroupent tous les différents types de cancer du poumon (CPNPC et CPPC).

Les taux d'incidence brute (« crude rate ») les plus élevés sont en Amérique du Nord (Canada et États-Unis), en Europe et en Océanie (malgré le faible nombre de cas en Océanie de 17 500 nouveaux patients en 2022). Les plus faibles taux d'incidence concernent l'Afrique et l'Amérique du Sud (voir tableau 3). Concernant les taux de mortalité du cancer du poumon, l'Europe et l'Amérique du Nord sont les régions du monde avec les taux de mortalité les plus élevés. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que le taux de mortalité du cancer du poumon dans le monde continuera d'augmenter, principalement en raison d'une augmentation de la consommation mondiale de tabac, en particulier en Asie.

La similarité entre les taux d'incidence et de mortalité démontre que le cancer du poumon demeure extrêmement mortel, malgré les progrès récents en matière de prévention, de dépistage, de diagnostic et de prise en charge clinique de la maladie.

Continents	Taux d'incidence brute pour 100,000	Nombre de cas en 2022
Amérique du Nord	68.9	257 284
Europe	64.8	484 306
Océanie	40.2	17 593
Asie	33.7	1 566 355
Afrique	3.5	49 831
Amérique latine	15.8	105 306
Total	31.5	2 480 675

Tableau 3. Taux d'incidence du cancer du poumon (CPNPC, CPPC, femmes et hommes) en 2022 selon GCO.

Parmi les pays avec les taux d'incidence de cancer du poumon les plus élevés, on retrouve principalement le Japon, le Canada, la France et la Chine (voir tableau 4). L'incidence du cancer du poumon est estimée 2 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme, dans les pays développés comme le Japon et la France. Dans la majorité des autres pays, le taux d'incidence de la maladie reste supérieur chez les hommes. Les taux d'incidence sont plus élevés dans les pays développés que dans les pays moins avancés, et ces variations reflètent largement les différences dans le stade et le grade de l'épidémie de tabac (Torre et al., *Global cancer statistics*, 2015). Les taux d'incidence du cancer du poumon dans les zones géographiques sous-développées, notamment en Amérique centrale/sud et dans la majorité de l'Afrique, sont estimés

être plus bas. Cependant, de nombreux pays en développement manquent d'un système de déclaration centralisé, et il est stipulé que de nombreux cas de cancer du poumon ne sont pas signalés, ce qui limite les estimations.

Pays	Taux d'incidence brute pour 100,000	Nombre de cas en 2022
Japon	108.9	136 723
Canada	81.2	31 157
France	75.7	49 613
Chine	75.1	1 060 584
Royaume-Uni	74.0	50 700
Allemagne	73.9	62 025
États-Unis	67.5	226 033

Tableau 4. Taux d'incidence du cancer du poumon (CPNPC, CPPC, femmes et hommes) en 2022 dans différents pays industrialisés, selon GCO

L'âge médian au diagnostic de la maladie se situe entre 65 et 75 ans selon les données de 2024 du CIRC. En revanche, des cas de CPNPC chez des patients plus jeunes et non-fumeurs apparaissent de plus en plus au fil des années. Selon l'Organisation mondiale de la santé, on estime que 85% des cas de cancer du poumon sont des cancers du poumon non à petites cellules alors que 15% des cas de cancer du poumon sont des cancers du poumon à petites cellules. De plus, l'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs représente environ 25 % de tous les cas. Cependant, il existe une variation considérable dans les proportions de cancer du poumon chez les non-fumeurs, allant d'environ 10 % chez les hommes dans le monde occidental, jusqu'à près de 40 % chez les femmes en Asie (Duma et al, *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*, 2019).

2.1.2.2. En France

Panorama des cancers en France

Prévalence des cancers en 2017

Selon l'INCA, la prévalence des cancers en France en 2017 est de 3,8 millions de cas (1 844 277 hommes ; 1 991 651 femmes).

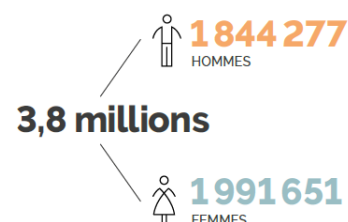


Figure 10. Prévalence des cancers en France en 2017 selon l'INCa

Mortalité des cancers en 2018

Selon l'INCa, en 2018, le nombre de décès dus au cancer était de 89 600 pour les hommes et de 67 800 pour les femmes. Le taux standardisé de mortalité (TSM) en France est de 123,8 pour 100 000 habitants chez les hommes et de 72,2 pour 100 000 habitants chez les femmes. L'âge médian de décès par cancer était de 73 ans pour les hommes et de 75 ans pour les femmes.

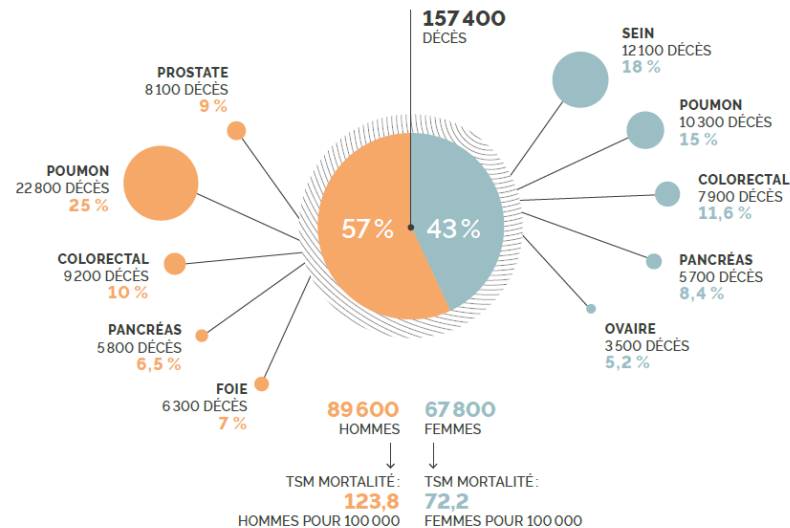


Figure 11. Mortalité des différents cancers en France en 2018 selon l'INCa

Évolution du taux de mortalité des cancers de 2010 à 2018

Malgré une tendance à la baisse du taux de mortalité des cancers chez les hommes et chez les femmes, le taux de mortalité du cancer du poumon semble reculer chez les hommes, mais celui-ci semble augmenter de 4,3% par an chez les femmes selon l'INCa. Cela souligne le mauvais pronostic du cancer du poumon et la complexité de traiter cette maladie.

Incidence des cancers en 2023

En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer était de 245 610 pour les hommes et de 187 526 pour les femmes. L'incidence du cancer du poumon chez les hommes représente 14% des nouveaux cas de cancer et 10% chez les femmes.

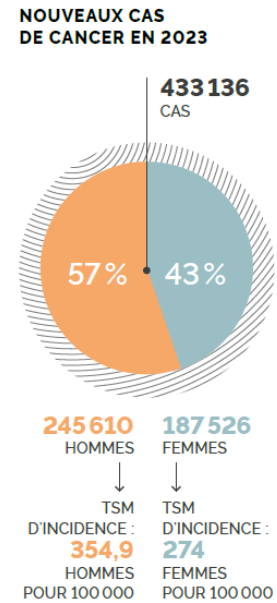


Figure 12. Incidence des cancers en France en 2023

Évolution du taux d'incidence des cancers de 1990 à 2023

Malgré une augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer, l'incidence du cancer du poumon recule de 0,2% chaque année depuis 1990 (tendance à se stabiliser). En comparaison et parmi les cancers pour lesquels les taux d'incidence baissent chez les hommes en France depuis les années 1990, on retrouve :

- Cancer du poumon de -0,2% par an,
- Cancer colorectal de -0,3% par an,
- Cancer des lèvres, de la bouche et du pharynx -2,6%.

Taux de survie des cancers en 2015

Le pronostic des cancers à 5 ans en France (survie nette standardisée 2010-2015) selon l'INCa est le suivant :

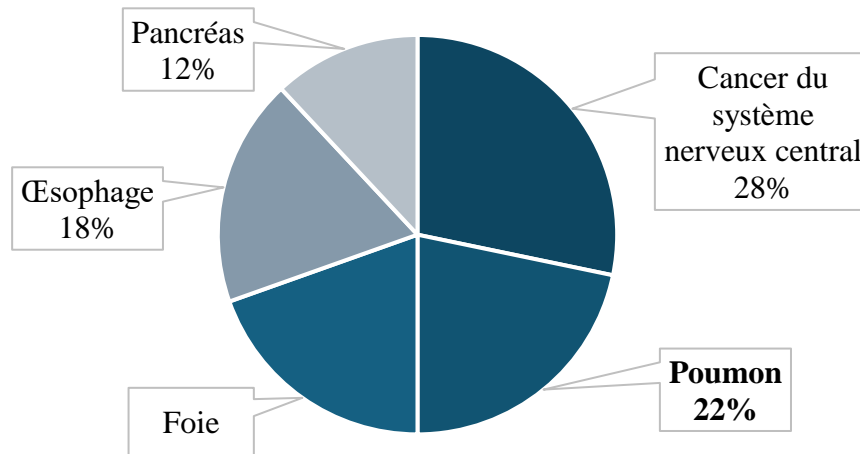


Figure 13. Taux de survie à 5 ans en France entre 2010-2015 des différents cancers selon l'INCa

Le taux de survie nette standardisée à 5 ans des personnes diagnostiquées avec un cancer entre 2010 et 2015 est de 24% pour les femmes et de 18% pour les hommes. Le cancer du poumon est parmi les cancers avec le taux de survie à 5 ans le plus faible.

Panorama du cancer du Poumon

Prévalence du cancer du poumon en 2017

La prévalence en 2017 des cas de cancer du poumon est estimée à 169 718 selon l'INCA soit environ 5% des cas de cancer totaux. Le poumon est le 2^{ème} cancer en termes d'incidence chez l'homme (33 438), derrière la prostate (59 885), mais il reste le plus mortel. Chez la femme, 19 339 cancers du poumon sont diagnostiqués par an en France, ce qui en fait le troisième cancer par sa fréquence, derrière le cancer du sein (61 214 cas) et le cancer colorectal (21 370).

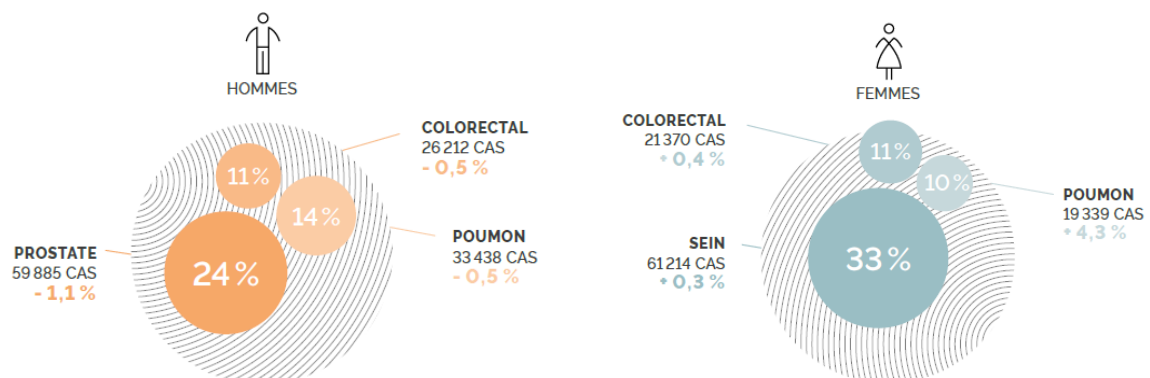


Figure 14. Comparaison des 3 types de cancer les plus fréquents en 2023 en France et évolution des taux d'incidence entre 2010 et 2023 selon l'INCa

Taux de mortalité du cancer du poumon en 2022

Selon l'INCa, en 2022, 70% des décès par cancer du poumon concernent les hommes. Le cancer du poumon concerne majoritairement les hommes et tue plus les hommes que les femmes.

2022	Femme	Homme	Total
Nombre de décès	10 300	22 800	33 100
Pourcentages	31%	69%	

Tableau 7. Taux de mortalité du cancer du poumon entre les hommes et femmes en 2022 selon l'INCa

Évolution de la mortalité du cancer du poumon de 1990 à 2022

Entre 1990 et 2006, le taux de mortalité du cancer du poumon chez les hommes a diminué de 25% alors que dans le même temps la mortalité par cancer du poumon chez les femmes a augmenté de près de 7%. Parallèlement, la mortalité globale liée aux cancers a diminué de près de 12% dans la population féminine. Ces changements du taux de mortalité sont principalement liés aux caractéristiques épidémiologiques et en premier lieu à la consommation de tabac. Il existe une très bonne corrélation entre la diminution du tabagisme chez l'homme, la baisse de l'incidence puis de la mortalité par cancer du poumon et également une corrélation entre l'augmentation de la consommation de tabac chez la femme et l'accroissement de nombre de cancers du poumon et de décès (N Mederos et al., *Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer*, 2020)

Incidence du cancer du poumon en 2022

Selon l'INCa, en 2022, il y a eu 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon. Parmi ces cas, 63% sont attribués aux hommes et 37% aux femmes. L'incidence en France du cancer du poumon est environ 2 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Nombre de nouveau cas 2023	Femme	Homme	Total
France	19 339	33 438	52 777
Pourcentages	37%	63%	

Tableau 5. Incidence en France du cancer du poumon entre hommes et femmes en 2022 selon l'INCa

Évolution de l'incidence du cancer du poumon de 1990 à 2022

Selon les données de l'INCa, le nombre de cas de cancer du poumon a largement augmenté chez les femmes depuis 1990. Le type de cancer dont l'incidence a augmenté le plus chez les femmes (selon la variation annuelle moyenne des TSM sur la période 1990-2023) en France est le cancer du poumon. En effet, une variation annuelle du taux d'incidence de la maladie de 5% est estimée chez les femmes, contre 3% chez les femmes atteintes de cancer du pancréas et du

foie, et 2,5 % chez les femmes atteintes de mélanomes. Le cancer du poumon chez la femme est le cancer avec le taux d'incidence qui a augmenté le plus depuis 1990.

Localisation	Nombre de nouveaux cas			Variation annuelle moyenne des TSM sur la période
	1990	1990-2023	Évolution	1990-2023
Lèvres, bouche, pharynx	1 587	4 072	157 %	+ 1,6 %
Colorectal	13 897	21 370	54 %	+ 0,2 %
Pancréas	1 617	7 668	374 %	+ 3,3 %
Poumon	2 547	19 339	659 %	+ 5,0 %
Mélanome de la peau	2 590	8 813	240 %	+ 2,6 %
Sein	29 934	61 214	104 %	+ 0,9 %
Foie	567	2784	391 %	+ 3,2 %

Tableau 6. Évolution de l'incidence des différents cancers en France depuis 1990 selon l'INCa

Âge médian au diagnostic du cancer du poumon selon l'INCa



66 ans pour les femmes



68 ans pour les hommes

Types histologiques en fonction du sexe en 2015

Selon une étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim en juillet 2019, on estime que parmi les cas de CPNPC, 40-50 % des cas sont de type adénocarcinome, 20-30% de type épidermoïde et environ 10% sont d'autres types histologiques comme des carcinomes à larges cellules indifférenciées (G Defossez et al., *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018* - Réseau Francim, 2019). On observe une différence assez importante entre les hommes et les femmes concernant les types histologiques:



Entre 50-60% des cas de cancer du poumon chez les femmes sont des adénocarcinomes



Entre 40-45 % des cas de cancer du poumon chez les hommes sont des adénocarcinomes

Les adénocarcinomes semblent être plus représentés chez les femmes que chez les hommes, en sachant que ce type histologique est de meilleur pronostic. Concernant les formes histologiques

de type carcinome épidermoïde, ce type histologique est plus représenté chez les hommes que chez les femmes.

Types histologiques	Période 2010-2015 homme	Période 2010-2015 femme
Cancers à petites cellules	11,3 %	11,6 %
Cancers épidermoïdes	26,7 %	12,7 %
Adénocarcinomes	42,1 %	56,6 %
Autres	12,9 %	12,5 %
Sans histologie	7 %	6,6 %

Tableau 8. Principaux types histologiques du cancer du poumon en fonction du sexe selon une étude réalisée à partir des registres du réseau Francim en 2019

Types histologiques en fonction de l'âge en 2015

Une autre observation intéressante est la répartition des types histologiques par tranche d'âge. On estime que les formes adénocarcinomes sont majoritairement retrouvés chez les individus plus « jeunes » de la tranche d'âge 30-49 ans (55-65%) ainsi que la tranche d'âge 50-74 ans (45-60%), aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Les cancers épidermoïdes semblent être principalement représentés chez les patients « plutôt âgés » de la tranche d'âge 50-74 ans (15-25%) (G Defossez et al., *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Réseau Francim*, 2019).

Distribution histologique par groupe d'âge chez les hommes

Types histologiques / Tranches d'âge	0-29 ans	30-49 ans	50-74 ans	75ans+
Cancers à petites cellules	0 %	9 %	12 %	10 %
Cancers épidermoïdes	0 %	15 %	26 %	30 %
Adénocarcinomes	22 %	55 %	45 %	32 %
Autres	78 %	20 %	12 %	12 %
Sans histologie	0 %	1 %	3 %	15 %

Tableau 9. Distribution histologique par tranches d'âge chez les hommes, selon les registres du réseau Francim en 2019

Distribution histologique par groupe d'âge chez les femmes

Types histologiques / Tranches d'âge	0-29 ans	30-49 ans	50-74 ans	75 ans+
Cancers à petites cellules	0 %	8 %	14 %	09 %
Cancers épidermoïdes	5 %	6 %	14 %	14 %
Adénocarcinomes	17 %	65 %	60 %	50 %
Autres	78 %	20 %	12 %	10 %
Sans histologie	0 %	1 %	2 %	18 %

Tableau 10. Distribution histologique par tranches d'âge chez les femmes, selon les registres du réseau Francim en 2019

En conclusion, le type histologique adénocarcinome est majoritairement retrouvé chez les sujets plutôt jeunes alors que les cancers épidermoïdes ont une tendance à être retrouvés chez les sujets plutôt âgés.

Estimation de la fréquence des mutations EGFR du CPNPC

On estime qu'en Europe, 10-15% des cas de CPNPC sont des cancers mutés EGFR. Aux États-Unis, la proportion de cancer du poumon non à petites cellules muté EGFR est plus élevée (15-20% des cas). En Asie, la fréquence est la plus élevée (45-50% des cas) (Duma et al, *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*, 2019).

	Fréquence EGFR
Europe	10-15%
US	15-20%
Asie	45-50%

Tableau 11. Estimation de la fréquence des mutations EGFR dans le monde

La mutation EGFR est largement retrouvée dans les différentes régions des pays développés, mais elle est plus importante en Asie.

Fréquence des différentes mutations de l'EGFR (mutations communes versus non-communes)

Chez les patients CPNPC, les mutations dites « communes » de l'EGFR sont majoritaires (80-90 % des mutations activatrices de l'EGFR). Parmi ces mutations activatrices communes, on retrouve :

- 45% des mutations communes concernent la délétion de l'exon 19 (del. exon19) de l'EGFR
- 40% des mutations concernent la substitution nucléotidique de l'exon 21 L858R de l'EGFR

D'autres mutations activatrices dites « non communes » (10-20%) concernent des mutations de type duplication ou insertion de l'exon 20 de l'EGFR.

Fréquence des mutations communes EGFR		Fréquence des mutations <u>non</u> communes EGFR	
del. exon19	45%	Autres	5 %
L858R exon21	40%	ins. Exon 20	10 %

Tableau 12. Fréquence des principales mutations de l'EGFR chez les patients avec un cancer du poumon (S Murray et al., 2008).

2.1.3. Une maladie complexe et des besoins médicaux non satisfaits

Selon les témoignages de patients atteints de cancer du poumon (issus des sites internet des associations de patients DeL'Air ! et Mon Réseau Cancer du Poumon), l'annonce du diagnostic du cancer du poumon apparaît comme une condamnation. Cette nouvelle génère un profond sentiment d'injustice, suivi de sidération et de peur chez les patients. La vie des patients ralentit, rythmée par des analyses, bilans et hospitalisations, et l'hôpital devient un repère rassurant.

Au cours de la maladie, les patients font face à des annonces inquiétantes et stressantes, souvent perçues comme dévastatrices. Le quotidien devient ardu, ponctué par la peur des infections et de l'évolution des métastases. Souvent, de nouveaux symptômes apparaissent et ceux-ci s'accompagnent de forte douleur difficile à supporter par les patients. L'objectif des patients, une fois hospitalisés, est de pouvoir retourner à leur domicile. Les patients soulignent qu'une fois rentrer, ils doivent faire à la solitude, aux effets secondaires du traitement et à la lenteur de la récupération. Ils sont amenés à se confronter à un quotidien très difficile auprès de leur famille. La maladie affecte également la vie de couple, mettant à l'épreuve la communication et l'intimité. Les patients soulignent qu'il est primordial de garder le moral et de continuer à être actif malgré les difficultés rencontrées. Selon le 8^{ème} rapport sur le cancer du poumon, publié par la Société européenne du cancer du poumon (LUCE), qui s'intéresse à l'impact financier du cancer du poumon en Europe, 62,9 % des personnes interrogées (n= 1 161 patients) soulignent une baisse du revenu de leur ménage depuis le diagnostic. La moitié des participants à l'enquête (49,5 %) ont vu leurs revenus diminuer de plus de 30 % par rapport à leur situation avant le cancer du poumon.

Les patients soulignent le soutien crucial qu'occupe le personnel hospitalier, avec qui ils développent des relations fortes et de confiance. Le suivi médical reste continu grâce à l'infirmière coordinatrice et à la psychologue, qui offre un soutien physique et psychologique important. Les patients confirment également que communiquer le diagnostic aux enfants et à la famille est particulièrement difficile. La famille des patients, bien que très présentes et soutenantes, peuvent ajouter une pression supplémentaire par leur inquiétude constante. Les patients ressentent un manque d'échanges avec d'autres familles confrontées aux mêmes défis. Certains patients soulignent l'importance de partager des astuces, comme des réponses pour les enfants, et des sentiments que l'on ne peut exprimer aux proches ou au malade. Les patients finissent par apprendre à vivre avec leur cancer, acceptent leurs nouvelles limites et découvrent d'autres aspects d'eux-mêmes. Ils adoptent une nouvelle perspective de vie, et une volonté de vivre malgré la maladie.

Le soutien des associations de patients est essentiel pour les patients. Ces associations plaident en faveur des patients et s'assurent que les besoins des patients soient compris et pris en compte dans les décisions de santé publique qui les affectent. Au niveau institutionnel, le plan de lutte contre le cancer de l'UE, initié par la Commission européenne, offre une plateforme pour mettre en œuvre des actions visant à améliorer la détection précoce, le diagnostic, le traitement et la qualité de vie des patients atteints de cancer du poumon. Ces initiatives sont cruciales pour faire progresser la prise en charge de cette maladie complexe et améliorer les perspectives des patients en France et à travers l'Europe.

À ce jour, 72 % des patients décèdent 5 ans après le diagnostic de la maladie et 25 % des patients n'ont pas l'opportunité de recevoir un traitement de 2^{ème} ligne. Malgré les récents progrès réalisés avec l'approbation de nouvelles thérapies ciblées, la nature agressive et la grande variabilité mutationnelle du CPNPC signifient qu'il existe encore plusieurs domaines où les besoins non satisfaits sont élevés. Le principal besoin non satisfait pour les patients présentant des mutations oncogéniques est de déterminer le schéma thérapeutique idéal, notamment pour les régimes de deuxième ligne de traitement ou ultérieurs. En effet, il est cliniquement nécessaire d'identifier des options thérapeutiques qui soient efficaces chez les patients atteints de CPNPC muté EGFR, après progression sous le traitement standard osimertinib (Tagrisso®). Pour cela, la compréhension des mécanismes de résistance est impérative. De nombreuses études sont en cours pour investiguer les différentes combinaisons possibles de traitement avec ou sans l'osimertinib, afin de lutter contre ces mécanismes de résistance.

Inspiré par les avis de la communauté médicale et par la nécessité de changer les attentes des patients, il est impératif de répondre à ces besoins médicaux non satisfaits, notamment en améliorant l'accès aux traitements de deuxième ligne et en développant de nouvelles options thérapeutiques.

2.2. Diagnostic du cancer du poumon et détection de la mutation EGFR

2.2.1. Diagnostic du cancer du poumon

2.2.1.1. Parcours de soin au moment du diagnostic

Le cancer du poumon est diagnostiqué à la suite d'une série de tests qui permettent de mettre en évidence la présence d'une tumeur primaire au niveau des poumons. En France et selon la pratique courante, le diagnostic du cancer du poumon peut démarrer par la visite d'un patient chez son médecin de ville (médecin généraliste) à la suite de la manifestation de symptômes et de la nécessité de consulter son médecin pour un examen clinique. La présence de symptômes tels qu'une toux persistante, un essoufflement, des douleurs au niveau de la poitrine ou la présence de sang dans les crachats, peuvent amener à une suspicion de cancer du poumon. De nombreux cas de cancer du poumon sont décelés suite à des répétitions d'embolie pulmonaire ou de cas d'épanchement pleural. En revanche, il est très compliqué d'orienter un diagnostic de cancer du poumon en se basant uniquement sur des symptômes, car certains symptômes ne sont pas spécifiques de la maladie. Cela implique que le diagnostic du cancer du poumon est très souvent réalisé tardivement en raison de la difficulté de déceler les symptômes du cancer du poumon à un stade plus précoce (asymptomatique). Ainsi, le cancer du poumon est très souvent diagnostiqué de manière fortuite (par hasard) à la suite de la réalisation d'une radiographie dont l'objectif était différent de celui d'un diagnostic du cancer du poumon. Le parcours de soin au moment du diagnostic s'articule en plusieurs étapes (voir figure 15 ci-dessous).



Figure 15. Parcours de soin en pratique courante au moment du diagnostic du cancer du poumon en France

2.2.1.2. Techniques d'imagerie

Les différentes techniques d'imagerie utilisées pour confirmer le diagnostic d'un cancer du poumon sont les suivantes :

- **La radiographie du thorax** : elle permet au médecin de contrôler l'état des poumons et de vérifier toute présence éventuelle de nodule. La radiographie de thorax face et profil est toujours recommandée en première étape. Celui-ci n'est pas le plus efficace pour détecter des nodules et pour les mesurer.

- **Le scanner du thorax et de la partie haute de l'abdomen** (CT scan ou scanner par tomодensitométrie) : une série d'images qui permettent de construire une image en trois dimensions de l'intérieur du corps est effectuée. Cela permet au spécialiste de collecter plus d'informations sur le cancer, comme la localisation exacte de la tumeur dans les poumons, si les ganglions lymphatiques voisins sont affectés, et si le cancer s'est propagé à d'autres zones des poumons ou à d'autres parties du corps. Cet examen nécessite environ 10 à 30 minutes. Plusieurs zones du corps sont analysées (thorax, abdomen et pelvis) afin de rechercher des lésions hépatiques, surrénaliennes et autres.
- **Le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau** : cet examen permet aux médecins de confirmer si le cancer s'est étendu au cerveau, et ainsi de confirmer la présence de métastases cérébrales. Une recherche systématique d'une lésion cérébrale est effectuée.
- **La tomographie par émission de positons (PET scan) / scanner par tomодensitométrie (CT scan)** : combinaison d'un PET scan et d'un CT scan. Le PET scan utilise des radiations à faibles doses pour mesurer l'activité des cellules dans différentes parties du corps. Le PET-CT scan apporte des informations plus détaillées. Un PET/CT scan est souvent effectué pour mettre en évidence l'extension de la maladie et la présence de métastases osseuses, hépatiques, surrénaliennes.

2.2.1.3. Techniques de prélèvement tissulaire

Le prélèvement d'une biopsie est réalisé par un spécialiste comme un pneumologue, oncologue ou un chirurgien. Les différentes techniques employées pour obtenir une biopsie comprennent :

- **La bronchoscopie** : un médecin spécialisé examine l'intérieur des voies respiratoires et des poumons à l'aide d'un tube appelé bronchoscope. Cet examen s'effectue sous anesthésie locale. Au cours de la bronchoscopie, le médecin ou l'infirmier prélève des biopsies à partir des voies respiratoires ou des poumons (voir figure 16 ci-dessous).

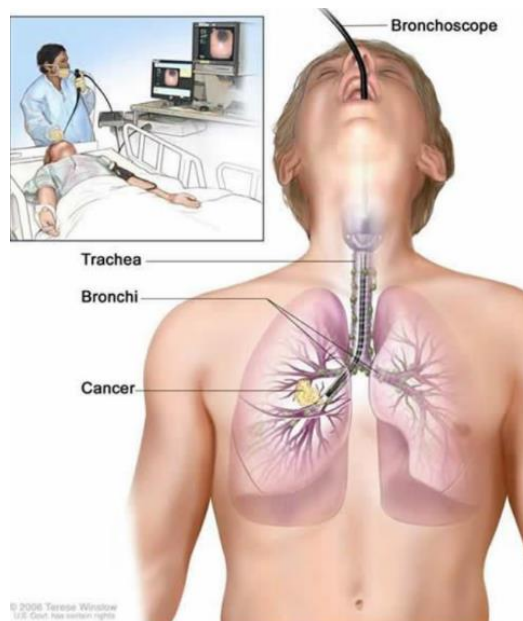


Figure 16. Technique de bronchoscopie (image issue du site internet <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lung-biopsy>)

- **La biopsie du poumon à l'aiguille guidée par le scanner** : s'il est difficile d'obtenir une biopsie à l'aide de la bronchoscopie, le médecin peut décider de l'obtenir au cours d'un scanner. Une fine aiguille est ensuite insérée dans la peau jusqu'au poumon afin que le médecin puisse prélever une biopsie (voir figure 17 ci-dessous).

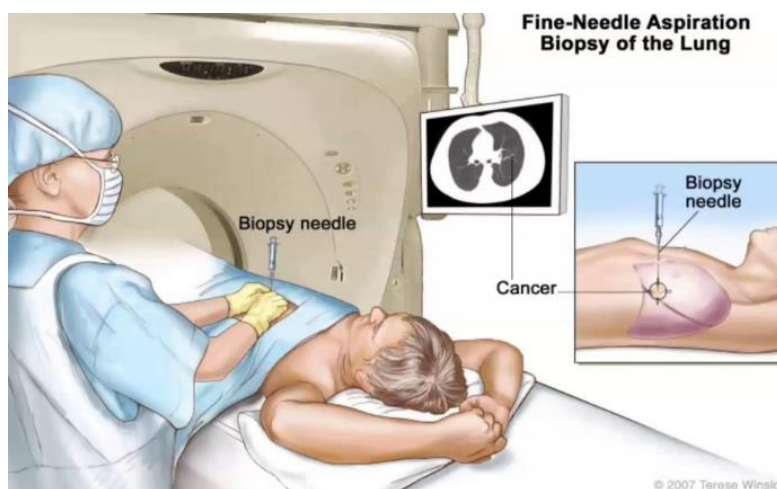


Figure 17. Technique de biopsie du poumon à l'aiguille guidée par le scanner (image issue du site internet <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lung-biopsy>)

- **La biopsie guidée par échographie endobronchique (EBUS)** : cette technique est utilisée pour confirmer si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques voisins, après que les examens radiologiques ont suggéré que cela pouvait être le cas. Un bronchoscope, associé à un dispositif muni d'une petite sonde à ultrasons, est introduit dans la trachée pour voir si les ganglions lymphatiques voisins sont plus gros qu'en temps normal. Une aiguille est introduite du bronchoscope pour prélever des biopsies de la tumeur ou des ganglions lymphatiques.

- **La biopsie guidée par échographie oesophagienne (EUS)** : semblable à l'EBUS, cette technique est utilisée pour confirmer si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins après que les examens radiologiques ont suggéré que cela pouvait être le cas. Cependant, contrairement à l'EBUS, la sonde à ultrasons est introduite le long de l'œsophage et non pas le long de la trachée.
- **La médiastinoscopie** : cette technique est plus invasive que l'EBUS/EUS. Elle est toutefois recommandée comme examen supplémentaire dans le cas où l'EBUS/EUS ne confirme pas que le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins ou si les ganglions lymphatiques soumis à examen ne peuvent être atteints par l'EBUS. Une médiastinoscopie est réalisée sous anesthésie générale et une courte hospitalisation est nécessaire. Une petite entaille est réalisée dans la peau sur la partie antérieure de la base du cou et un tube y est inséré pour pouvoir atteindre votre thorax. Le tube est muni d'une lumière et d'une caméra : cela permet au médecin de regarder attentivement le centre du thorax – le médiastin – pour détecter tout ganglion lymphatique anormal, étant donné que ces zones sont les premières touchées lorsque le cancer se propage.

2.2.2. Détection de la mutation EGFR

L'EGF est un facteur de croissance dont la voie de signalisation joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire. Cette voie de signalisation est normalement impliquée dans le développement et le fonctionnement normal des structures épithéliales de différents organes (comme la peau, les poumons, le tractus gastro-intestinal ou encore le système nerveux central). Son récepteur, l'EGFR (ou HER-1), est un récepteur transmembranaire qui possède une activité tyrosine kinase intrinsèque. Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs HER dont font également partie HER2, HER3 et HER4 (voir figure 18 ci-dessous).

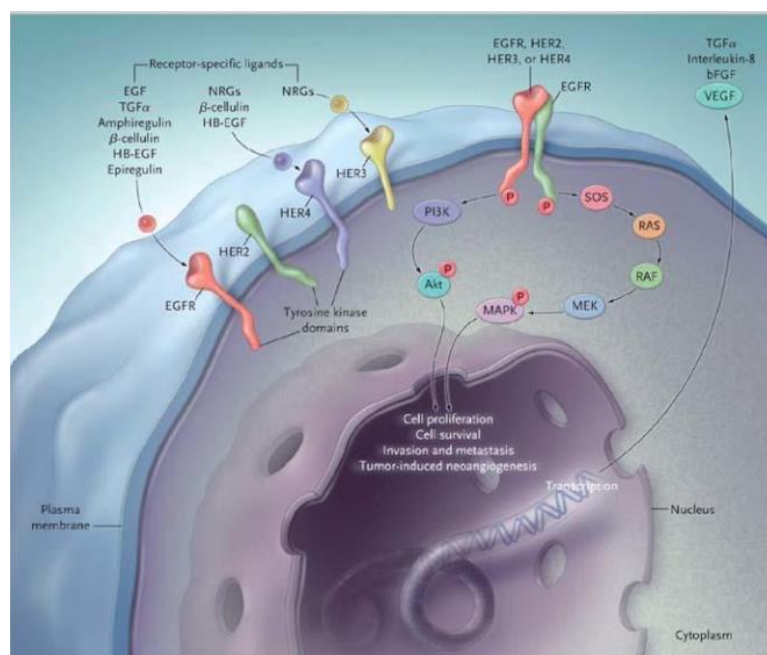


Figure 18. Récepteurs EGFR (HER-1), HER-2, HER-3 et HER-4.
Copyright © (2008) Massachusetts Medical Society

Hors contexte oncologique, la fixation de l'EGF sur son récepteur entraîne sa dimérisation permettant la transduction du signal par activation du domaine intracytoplasmique tyrosine kinase. Cette activation va permettre une cascade de phosphorylation activant plusieurs voies de signalisation intracellulaires, dont la voie RAS qui inclue la protéine RAF, aboutissant à une prolifération cellulaire normale. Des mutations sont à l'origine du dysfonctionnement du récepteur EGFR et de la voie de signalisation en aval, entraînant un processus pathologique, à l'origine de l'accroissement des cellules tumorales. Les principales mutations du gène de l'EGFR retrouvées chez les patients atteints de CPNPC muté EGFR sont les suivantes :

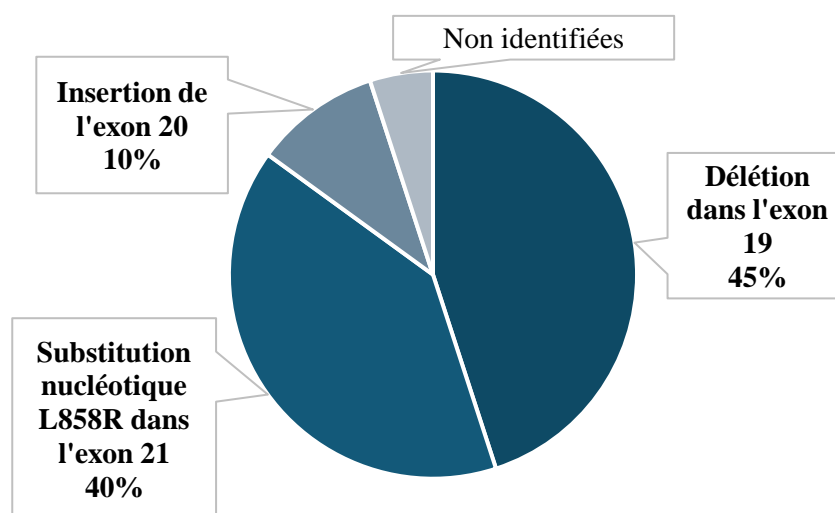


Figure 19. Principales mutations du gène de l'EGFR (S Murray et al., 2008)

Parmi les mutations les plus courantes qui confèrent une sensibilité aux traitements par inhibiteurs tyrosine kinase spécifiques de l'EGFR (EGFR-TKI), on retrouve les mutations de type substitution L858R de l'exon 21 et les mutations de type délétion de l'exon 19 dans des proportions différentes (S Murray et al., *Somatic Mutations of the Tyrosine Kinase Domain of Epidermal Growth Factor Receptor and Tyrosine Kinase Inhibitor Response to TKIs in Non-small Cell Lung Cancer: An Analytical Database*, 2008). Cependant, toutes les mutations de l'EGFR ne sont pas sensibles au traitement par TKI-EGFR. En effet, les mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR ainsi que des mutations acquises suite à une résistance aux traitements standards, sont des exemples de mutations qui confèrent une résistance aux TKI-EGFR actuels et nécessitent le développement de nouveaux traitements ciblés.

Ces mutations sont détectées par des tests de séquençage génétique. Selon les recommandations médicales de l'ESMO, la détection des mutations du gène de l'EGFR doit être effectuée pour tous les patients atteints de CPNPC de type adénocarcinome et chez tous les patients non-fumeurs. De plus, le séquençage complet des exons 18 à 21 par séquençage haut débit (NGS), incluant la mutation insertion de l'exon 20 de l'EGFR, est fortement recommandé afin d'identifier toutes les mutations possibles. Ce séquençage haut débit permet le séquençage massif de plusieurs gènes et loci, voir du génome complet, et permet l'analyse de plusieurs échantillons à la fois. En revanche, les tests de types « single-gene », comme les tests par PCR, ne permettent pas un séquençage complet et suffisamment large de toutes les mutations d'intérêts à analyser. Ainsi, l'ESMO recommande que, si disponibles, les plateformes telles que

le NGS sont préférables pour les tests moléculaires. L'ESMO recommande la réalisation d'un séquençage NGS ciblé de grands panels multigéniques (sup. 500kb) s'ils ajoutent un coût supplémentaire acceptable par rapport aux petits panels (100-200 kb). (Planchard et al., *ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, 2018).

2.2.2.1. Séquençage ciblé de panels de gènes (Target-Seq)

Ces tests de séquençage permettent le séquençage spécifique de gènes ou de régions d'intérêt. L'objectif est d'identifier des mutations, d'analyser des biomarqueurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées ou des marqueurs moléculaires de résistances secondaires. Ils permettent aux médecins de proposer la meilleure option de traitement aux patients et s'inscrivent dans la médecine de précision. Ils peuvent être réalisés à la fois sur des biopsies solides des tumeurs ainsi que sur des biopsies liquides du plasma sanguin, grâce à l'analyse de l'ADN circulant des cellules tumorales. L'ESMO recommande l'utilisation de biopsie solide dans le cadre de décisions thérapeutiques pour la première ligne de traitement. Les directives de l'ESMO indiquent que la biopsie liquide peut être utilisée comme test initial pour la détection de T790M, mais si le test est négatif, une nouvelle biopsie devrait être envisagée si possible. La biopsie liquide est actuellement utilisée uniquement dans le cadre du séquençage pour une décision thérapeutique de deuxième ligne de traitement. (Planchard et al., *ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, 2018)

Il est donc crucial de déceler la présence des mutations du gène de l'EGFR afin de permettre la mise en place du traitement le plus adaptée et ainsi augmenter les chances de réponse au traitement. La France est pionnière dans l'identification de ces anomalies moléculaires grâce à un très bon maillage du territoire en plateforme de biologie.

Il existe différentes tailles de panels de gènes. On distingue :

- NGS panel de grandes tailles (sup. 100kb et inf. 500kb) : séquençage de 5 à 10 gènes d'intérêt (exemple EGFR, BRAF, MET, KRAS, ...)
- NGS panel compréhensif (sup. 500kb) : séquençage d'une 20^{aine} de gènes d'intérêt (exemple ALK, BRAF, EGFR, HER2, KRAS, BRAF, TP53, FGFR2, FGFR3, ...)

2.2.2.2. Cas des mutations de type insertion de l'exon 20 de l'EGFR (EGFRex20ins)

La fréquence de cette mutation est estimée entre 5-10 % des cas de mutations de l'EGFR dans le monde ainsi qu'en France (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Non-small cell lung cancer.*, Mars 2022). Cela représente entre 1 et 2 % des cas de CPNPC (soit une estimation d'environ 60 000 nouveaux cas dans le monde et 800 nouveaux cas en France par an). Les tests par PCR actuels ne détectent que la moitié des patients porteurs de mutations de type insertion de l'exon 20 de l'EGFR (Viteri S et al., *Frequency, underdiagnosis, and heterogeneity of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations using real-world genomic datasets. Mol Oncol.*, 2023). Les NGS panel de grandes tailles sont capables de détecter plus de 70 insertions de l'exon 20 connues, et représentent ainsi la technique de séquençage à utiliser

pour détecter ces mutations. (Riess JW et al., *Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC*. *J Thorac Oncol.*, 2018).

Peu de thérapies ciblées disponibles sur le marché sont sensibles aux mutations de type insertions de l'exon 20. Il est donc impératif de développer de nouvelles thérapies plus efficaces pour les patients présentant des mutations de type insertion de l'exon 20 de l'EGFR. Le traitement Rybrevant® a récemment obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication du traitement de 2^{ème} ligne chez les patients adultes atteints de cancer du poumon métastatique avec une mutation de type insertion de l'exon 20 de l'EGFR. De plus, un accès précoce est en cours depuis avril 2024 dans l'indication en 1^{ère} ligne de traitement pour permettre à ces patients d'avoir accès à ce traitement. En revanche, l'obtention de l'AMM pour l'indication en 1^{ère} ligne de traitement est attendue au cours de l'année 2024. Une revue de l'accès au marché de Rybrevant® en France, et de l'octroi de l'accès précoce, sera abordée dans la 3^{ème} partie de cette thèse.

2.3. Options de traitement disponibles et recommandations médicales

2.3.1. Options de traitements disponibles

Il existe différents traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du poumon muté EGFR qui suivent des recommandations médicales (ESMO). Ces traitements ont prouvé leur intérêt clinique en fonction du stade de la maladie, de la présence ou non de mutations et en fonction des précédents traitements administrés.

Les types de traitements/procédures utilisés dans le CPNPC sont les suivants :

- Chirurgie (exérèse entière ou partielle « lobectomie » des poumons afin de retirer la tumeur)
- Chimiothérapie (utilisation de médicaments anticancéreux non ciblés pour détruire les cellules cancéreuses présents dans le corps du patient)
- Thérapie ciblée (utilisation de médicaments qui ciblent des voies de signalisation spécifiques)
- Immunothérapie (utilisation de traitements conçus pour renforcer les défenses naturelles du corps pour lutter contre le cancer)
- Radiothérapie (utilisation de doses de radiation visant à endommager localement les cellules cancéreuses et à bloquer leur développement)

La combinaison de ces différents types de traitements est souvent proposée au patient. Elle se base sur l'intérêt clinique démontré, le stade de la maladie, le type histologique du CPNPC, l'état de santé du patient ainsi que sur la présence ou non de comorbidités.

Les patients présentant un cancer métastatique non épidermoïde devraient être testés systématiquement pour la présence de mutations. Les patients trouvés positifs pour des mutations EGFR sont éligibles pour recevoir des traitements jugés cliniquement utiles, efficaces et approuvés pour ce type de population. L'administration des traitements suit un schéma thérapeutique selon plusieurs lignes de traitement (voir figure 20 ci-dessous).

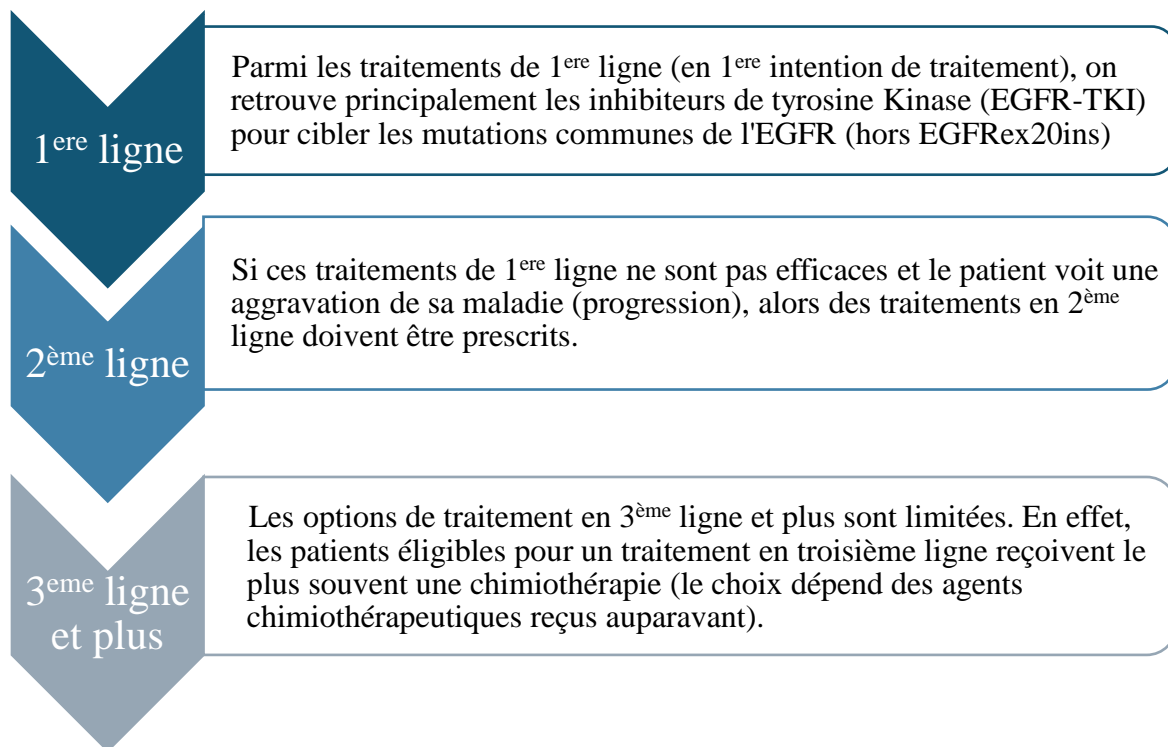


Figure 20. Aperçu des modalités thérapeutiques selon les différentes lignes de traitement pour le CPNPC mute EGFR

2.3.1.1. Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

Les avancées scientifiques des années 1970 et 1980, notamment dans la compréhension de la biologie cellulaire et des mécanismes d'initiation et de progression tumorale, ont permis d'identifier des cibles moléculaires potentielles pour le traitement du cancer. Les chercheurs ont découvert qu'il était possible de cibler la partie intracellulaire de certains récepteurs et d'inhiber leur activité tyrosine kinase, bloquant ainsi la voie de signalisation intracellulaire en aval. Ces voies de signalisation sont impliquées dans la croissance et le développement des cellules. Cela a conduit au développement de molécules innovantes, les inhibiteurs de tyrosine kinase. Les TKIs sont prescrits dans certains cas de CPNPC, lorsque la tumeur présente des altérations moléculaires particulières, comme des mutations du gène de l'EGFR.

Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase ciblant les mutations de l'EGFR (TKI-EGFR)

Ils inhibent spécifiquement la tyrosine kinase de l'EGFR en se liant (de manière réversible ou irréversible) au site de liaison de l'ATP, inhibant l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation en aval, et donc inhibant la croissance tumorale. Les mutations de l'EGFR les plus

courantes, L858R et Exon 19del, sont sensibles aux TKI-EGFR, et l'utilisation de ces traitements en 1^{ère} ligne, chez les patients porteurs de la mutation, a démontré des taux de réponse améliorés. Cela a entraîné, au fur et à mesure des années, une augmentation spectaculaire de la médiane de survie globale pour les patients, passant de 32 mois à 39 mois comme démontré dans l'étude FLAURA. (Ramalingam et al., *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC*. N Engl J Med., 2020).

De plus, ces molécules ciblant préférentiellement les cellules cancéreuses plutôt que les cellules normales, sont également beaucoup mieux tolérées que la chimiothérapie et du fait de leur administration par voie orale permettent de ne pas venir en hospitalisation.

Parmi les TKI-EGFR, on retrouve plusieurs générations :

a) TKI-EGFR de 1^{ère} génération :

L'erlotinib (Tarceva®, Roche) et le géfitinib (Iressa®, Astrazeneca) ont été initialement approuvés en 2003 et 2004 pour traiter les patients atteints de CPNPC en deuxième ligne de traitement, ayant rechuté après une chimiothérapie conventionnelle. Par la suite, ils sont devenus le traitement de première ligne standard pour les patients présentant une mutation activatrice commune de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21). La supériorité de ces traitements de première génération (géfitinib et erlotinib) par rapport à la chimiothérapie à base de doublet de platines a été démontrée par des études de Phase III (IPASS et NEJ002 pour le géfitinib, et OPTIMAL et EURTAC pour l'erlotinib). En conséquence, le géfitinib a été approuvé en 2013 et l'erlotinib en 2015 pour le traitement en première ligne des patients atteints de CBNPC avec mutations activatrices d'EGFR.

b) TKI-EGFR de 2^{ème} génération :

Malgré une réponse initiale au géfitinib ou à l'erlotinib, la plupart des patients rechutent après 10-12 mois de traitement en raison de l'apparition de mécanismes de résistance. Dans environ 50% des cas, cette résistance est due à une mutation secondaire affectant l'exon 20 de l'EGFR, entraînant la substitution T790M, qui augmente l'affinité du récepteur muté pour l'ATP à des niveaux proches de ceux du récepteur sauvage (Yun et al., *The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP*, 2008). Pour surmonter cette résistance médiée par la substitution T790M, des inhibiteurs de seconde génération ont été développés. Ces traitements, tels que l'afatinib (Giotrif®, Boehringer Ingelheim) et le dacomitinib (Vizimpro®, Pfizer), se lient de manière covalente à la poche de liaison de l'ATP dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR (Yu HA, Pao W. *Targeted therapies: Afatinib--new therapy option for EGFR-mutant lung cancer*, 2013).

Bien que l'afatinib ait montré des résultats prometteurs dans des études précliniques, il s'est révélé peu efficace chez les patients présentant une résistance acquise aux inhibiteurs de l'EGFR, avec un bénéfice minime sur la survie (Katakami N et al., *Lux-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, géfitinib, or both*, 2012). En revanche, cet inhibiteur a démontré une efficacité notable en première ligne chez des patients présentant des mutations primaires de

l'EGFR, en comparaison avec la chimiothérapie, doublant notamment le taux de réponse et augmentant considérablement la survie sans progression des patients présentant soit la substitution L858R, soit une délétion dans l'exon 19 (Sequist et al., *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.*, 2013). À la suite de ces études cliniques, l'afatinib a été approuvé par la FDA en 2013 pour le traitement des patients atteints de CPNPC à un stade avancé présentant des mutations de l'EGFR. De plus, des études cliniques récentes ont montré que l'afatinib et le dacomitinib augmentent la survie sans progression des patients avec EGFR muté en comparaison avec le géfitinib (Mok et al., 2018; Paz-Ares et al., 2017; Wu et al., 2017). L'afatinib, comparé au géfitinib, a démontré une amélioration de la survie sans progression (Hazard Ratio de 0,74, intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,57 à 0,95), mais pas de la survie globale (HR de 0,86, IC à 95 % de 0,66 à 1,12) dans l'essai contrôlé randomisé (ECR) de phase II LUX-Lung-7 (N = 319). Le dacomitinib a démontré sa supériorité par rapport au géfitinib dans l'ECR de phase III ARCHER-1050 (N = 452) en termes de survie sans progression (HR de 0,59, IC à 95 % de 0,47 à 0,74) ainsi que de survie globale. En 2018, le dacomitinib a également été approuvé par la FDA pour le traitement en première ligne des patients atteints de CBNPC métastatique porteurs de la mutation L858R ou de la délétion dans l'exon 19. Cependant, par rapport aux EGFR-TKI de 1^{re} génération, les inhibiteurs de 2^{ème} génération sont associés à des toxicités plus importantes (dermatologiques, diarrhées...), ce qui entraîne des interruptions et des réductions de dose.

c) TKI-EGFR de 3^{ème} génération :

L'osimertinib (Tagrisso®, AstraZeneca) est le seul TKI-EGFR de troisième génération approuvée en France et dans le monde, tandis que d'autres, comme le lazertinib et l'almonertinib, ne sont approuvés qu'en Corée du Sud et en Chine respectivement (Planchard et al., *ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, 2018). L'osimertinib est efficace contre la mutation de résistance T790M qui apparaît après les traitements de première et deuxième génération.

Initialement, l'osimertinib a été testé chez des patients atteints de CPNPC avec la mutation T790M de l'EGFR, prétraités avec des TKI-EGFR de première génération, et a démontré une supériorité en termes d'efficacité et de tolérance du traitement (selon les données de l'essai de Phase II AURA). Il a également été démontré l'importance des biopsies pour confirmer la présence de la mutation T790M, considérée comme un biomarqueur prédictif de la réponse à l'osimertinib (Goss et al., *Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016; Yang et al., 2017*). En 2017, l'essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III AURA a montré une augmentation de la survie sans progression (SSP) moyenne chez les patients traités par osimertinib, comparés à ceux recevant une chimiothérapie à base de platinum-pemetrexed (Mok et al., *Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer*, 2017). Cette étude a également démontré que l'osimertinib pouvait pénétrer le système nerveux central (SNC) et était efficace chez les patients avec des métastases cérébrales. Ces résultats ont conduit à l'approbation complète de l'osimertinib pour les patients ayant progressé après un

traitement avec un TKI-EGFR et présentant la mutation T790M. Suite à ces résultats, l'osimertinib a été testé en première ligne pour prévenir l'apparition de résistances chez les patients atteints de CPNPC avec mutations d'EGFR. Dans l'essai contrôlé randomisé FLAURA de phase III (n = 556), l'osimertinib a montré une SSP médiane et une survie globale (SG) médiane supérieures, avec respectivement 18,9 mois contre 10,2 mois (HR de 0,46, IC à 95 % de 0,37 à 0,57) et 38,6 mois contre 31,8 mois (HR de 0,80, IC à 95 % de 0,64 à 1,00). Ces résultats ont conduit à l'approbation de l'osimertinib en première ligne de traitement chez les patients CPNPC muté EGFR. De plus, le profil de sécurité de l'osimertinib est meilleur, comme le montrent des taux d'événements indésirables graves (EI) plus faibles dans l'étude FLAURA par rapport à l'erlotinib et le géfitinib.

Le 30 mai 2024, le CHMP a émis un avis favorable recommandant l'approbation de l'osimertinib en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine pour les patients atteints de CPNPC avancé muté EGFR en première ligne de traitement. Cette recommandation est basée sur des données intermédiaires de l'étude de phase III FLAURA-2 chez les patients atteints de CPNPC métastatique avec mutation EGFR en première ligne. Avec une maturité des données de 41 %, les résultats intermédiaires de la survie globale (OS) ont montré une tendance favorable avec le bras combinant osimertinib et la chimiothérapie (rapport de risque [HR] de 0,75 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] de 0,57 à 0,97) par rapport à l'osimertinib en monothérapie.

Ces résultats positifs ont établi l'osimertinib comme le traitement de première ligne préféré pour les patients atteints de CPNPC avancé muté EGFR, en particulier pour ceux avec des métastases cérébrales.

2.3.1.2. La chimiothérapie

Avant les années 2000, tous les patients atteints de CPNPC étaient traités avec le même type de chimiothérapie. Actuellement, les chimiothérapies cytotoxiques sont plutôt utilisées en combinaison, afin de diminuer le risque de rechute. Elles sont administrées par voie intraveineuse et nécessitent l'hospitalisation du patient.

Les dérivés de sels de platine sont parmi les chimiothérapies les plus utilisées dans le CPNPC. Le mode d'action des sels de platine est apparenté à celui des alkylants et se caractérise par la formation d'« adduits » intra ou intercaténaux qui bloquent l'ADN et inhibent sa transcription et sa réplication. Les sels de platine couramment utilisés dans le CPNPC sont le cisplatine et le carboplatine. Lorsque l'état du patient le permet, les protocoles de chimiothérapie dans le CPNPC associent toujours un sel de platine (carboplatine/cisplatine) à un traitement supplémentaire, tel que le pémétréxed (association carboplatine-Cisplatine-pémétréxed). Le pémétréxed est un antimétabolite analogue de l'acide folique et inhibe l'action de plusieurs enzymes folates-dépendantes, dont la principale est la thymidylate synthase (TS).

Cependant, la plupart des chimiothérapies cytotoxiques causent des effets secondaires relativement lourds, tels que les nausées et les vomissements, l'alopécie, la fatigue, des dysfonctionnements rénaux ou encore une myélosuppression (Arbour et al., Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review, 2019).

2.3.1.3. Traitements anti-angiogénique

Avastin® (bévacicumab) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible et inhibe le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), une protéine clé impliquée dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Son mécanisme d'action consiste à bloquer l'interaction entre le VEGF et ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales, réduisant ainsi la vascularisation tumorale. Bien que ce traitement soit approuvé en première ligne de traitement dans le CPNPC non épidermoïde, son utilisation en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine n'est pas recommandée par l'ESMO et les guidelines en vigueur. De plus, depuis 2016, il est également indiqué en combinaison avec l'erlotinib en première ligne chez les patients présentant des mutations de l'EGFR, mais l'ESMO ne préconise pas l'utilisation de cette combinaison dans ces recommandations actuelles. Ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly) et Nintedanib (Vargatef®, Boehringer Ingelheim) sont deux autres médicaments approuvés pour le traitement du CPNPC muté EGFR. Cependant, les données de survie globale pour ces traitements sont actuellement limitées ou encore en cours d'évaluation, et aucun bénéfice significatif en termes de survie globale n'a été démontré jusqu'à présent.

2.3.1.4. Thérapie ciblée sensible aux mutations de type insertion de l'exon 20 de l'EGFR

Amivantamab est un anticorps bispécifique humain visant à la fois le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et le récepteur cMET. Rybrevant®, lorsqu'il est administré en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients atteints de CPNPC avancé ou métastatique présentant des mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, après échec de la chimiothérapie à base de sels de platine. De plus, dans l'essai contrôlé randomisé de phase III PAPILLON (n = 308), Rybrevant®, en combinaison avec la chimiothérapie doublet de sels de platine (amivantamab-carboplatine-pémétréxed), a été comparé à la chimiothérapie doublet de sels de platine (carboplatine-pémétréxed) seule. Les résultats ont montré une amélioration significative de la survie sans progression médiane et de la survie globale médiane, avec respectivement 11,4 mois contre 6,7 mois (rapport de risque [HR] de 0,395, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,30 à 0,53) et 38,6 mois contre 31,8 mois (HR de 0,80, IC à 95 % de 0,64 à 1,00). Rybrevant® est actuellement en attente d'approbation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans cette indication.

2.3.2. Recommandations médicales selon ESMO

2.3.2.1. Options pour les patients avec des mutations communes de l'EGFR

Dans le cadre de cette thèse, uniquement les recommandations médicales de l'ESMO pour le traitement du CPNPC, avancé et non opérable, muté EGFR, sont abordées. En effet, les recommandations médicales qui concernent les patients avec un CPNPC de stade précoce, localement avancé et opérable, ne sont pas traitées dans cette thèse.

Conformément aux recommandations de l'ESMO (Planchard et al., 2018) pour le traitement du CPNPC avancé ou métastatique avec mutation EGFR, les pratiques médicales recommandées sont les suivantes :

Pour la 1^{ère} ligne de traitement

Au stade avancé et métastatique de la maladie, la chirurgie n'est généralement pas une option, et la prise en charge des patients repose sur un traitement systémique. En présence d'une mutation "commune" de l'EGFR, telle que la délétion de l'exon 19 ou la substitution L858R de l'exon 21, l'utilisation d'un TKI-EGFR est recommandée dès la première ligne de traitement (qu'il s'agisse d'un TKI-EGFR de première, deuxième ou troisième génération, selon la décision du médecin).

Pour un patient au stade métastatique (stade IV) présentant une mutation activatrice de l'EGFR et un bon état général de santé (ECOG PS 0-2), plusieurs options thérapeutiques sont envisagées :

- Des TKI-EGFR de première, deuxième ou troisième génération peuvent être prescrits.
- L'association des TKI-EGFR de première génération avec un anti-VEGF (comme Avastin® ou Cyramza®) ou avec une chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine/cisplatine, pémétréxed) peut être envisagée.

Cependant, l'osimertinib est considéré comme le traitement de première ligne préférable pour les patients atteints d'un CPNPC avancé EGFR muté, en particulier pour ceux présentant des métastases cérébrales. Si l'osimertinib n'est pas disponible en première ligne, il est acceptable d'utiliser séquentiellement des TKI-EGFR de première ou deuxième génération (comme erlotinib, géfitinib, afatinib et dacomitinib), suivis par l'osimertinib. L'osimertinib est particulièrement utile suite à l'apparition de la mutation T790M du gène de l'EGFR pour lequel ce traitement est efficace (qui survient chez environ la moitié des patients). D'autres options thérapeutiques en première ligne comprennent les associations TKI-EGFR avec de la chimiothérapie, bien que ces associations ne soient pas approuvées par l'Agence européenne des médicaments (EMA), ou en combinaison avec un traitement anti-angiogénique, telles que l'erlotinib-bevacizumab et l'erlotinib-ramucirumab. Ces combinaisons ont démontré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) dans des essais cliniques randomisés de phase III.

Cependant, en pratique courante, les TKI-EGFR de troisième génération en monothérapie demeurent le traitement standard de première ligne.

Options de traitement	États-Unis	Japon	Europe (selon ESMO)
1^{ère} ligne de Traitement	Tagrisso	Tagrisso	Tagrisso
	Tagrisso + Alimta + cisplatine/carboplatine	Tarceva	Tarceva
	Tarceva	Gilotrif	Gilotrif
	Gilotrif	Iressa	Iressa
	Iressa	Vizimpro	Vizimpro
	Vizimpro	Tarceva + Avastin	Tarceva + Avastin
	Tarceva + Cyramza	Iressa + Chimiothérapie	Tarceva + Cyramza
	Tarceva + Avastin		Iressa + Chimiothérapie

Tableau 13. Tableau, à titre comparatif, des options de traitement recommandées en 1^{ère} ligne (Etats-Unis, Japon et Europe)

Pour la 2^{ème} ligne de traitement

Après une progression de la maladie suivant un traitement de première ligne avec l'osimertinib, le traitement de deuxième ligne repose sur une évaluation clinique approfondie du patient, en tenant compte notamment de la présence et de la gravité des symptômes :

- Si un patient est symptomatique ou asymptomatique avec une lésion cérébrale ou autre lésion isolée, les directives européennes recommandent de maintenir le traitement par Tagrisso® et de traiter les lésions localisées par des modalités thérapeutiques spécifiques telles que la radiothérapie (pour l'irradiation des lésions ciblées localisées).
- En présence de multiples lésions systémiques et de symptômes, une seconde ligne de traitement est préconisée ainsi que le prélèvement d'une nouvelle biopsie pour identifier la présence ou non de certains mécanismes de résistance, et ainsi sélectionner le traitement adéquate.

Ainsi, pour les patients présentant une progression sous TKI-EGFR de première et deuxième générations, les directives européennes recommandent de réaliser des tests moléculaires pour évaluer la présence de mécanismes de résistance, tels que la mutation T790M de l'EGFR, les mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, ainsi que d'autres mécanismes de résistance. En fonction du type de mutation détecté, deux options sont envisageables :

- Si la mutation T790M de l'EGFR est détectée, l'osimertinib doit être prescrit en deuxième ligne de traitement.
- Si la mutation T790M de l'EGFR n'est pas présente au moment de la re-biopsie, la chimiothérapie à base de sels de platine est recommandée en deuxième ligne de traitement.

Pour les patients présentant une progression sous osimertinib, les directives européennes recommandent de réaliser des tests moléculaires pour évaluer la présence de mécanismes de résistance. En fonction de la présence ou non de mécanisme de résistance, deux options sont envisageables :

- En cas d'identification d'un mécanisme de résistance, les recommandations suggèrent d'envisager l'inclusion du patient dans une étude clinique portant sur un traitement ciblant le mécanisme de résistance identifié, tel que la voie de signalisation du MET, HER-2, TROP-2, etc.
- Si pas de mécanisme de résistance détecté, la chimiothérapie à base de sels de platine est recommandée en deuxième ligne de traitement.

Options de traitement	Europe
2 ^{ème} ligne de Traitement	Tagrisso (si T790M détecté)
	Chimiothérapie par doublet de sels de platine
	Rybrevant (mutation insertion exon 20 de l'EGFR)

Tableau 14. Options de traitement recommandés en 2^{ème} ligne selon l'ESMO

2.3.2.2. Cas des mutations non communes (EGFRex20ins)

Les tumeurs résultant de la mutation du gène de l'EGFR de type insertion de l'exon 20, contrairement aux mutations L858R ou de la délétion de l'exon 19, sont connues pour être insensibles aux traitements actuellement approuvés par les TKI-EGFR. En l'absence de thérapies ciblées efficaces en 1^{ère} ligne de traitement, le traitement standard actuel pour les patients nouvellement diagnostiqués avec un CPNPC avancé portant une mutation EGFR de type insertion exon 20 demeure une chimiothérapie à base de sels de platine (Wu et al., *Effectiveness of Treatments for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Exon 20 Insertion Epidermal Growth Factor Receptor Mutations*, 2019). Bien que l'efficacité de la chimiothérapie à base de sels de platine n'ait pas été largement étudiée de manière prospective dans le cas de la mutation de type insertion de l'exon 20, la biologie sous-jacente similaire et les données disponibles d'études rétrospectives suggèrent une efficacité équivalente chez les patients atteints de CPNPC avec une mutation EGFR sensible aux TKI-EGFR. On estime un taux de réponse objective d'environ 30 % et une survie sans progression médiane d'environ 4 mois (Wu et al., *Effectiveness of Treatments for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Exon 20 Insertion Epidermal Growth Factor Receptor Mutations*, 2019). Rybrevant® reste la seule option de traitement disponible pour les patients présentant des mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR après une rechute avec une chimiothérapie à base de sels de platine (en deuxième ligne de traitement). Cependant, les données de l'étude PAPILLON ont démontré une supériorité d'efficacité de l'amivantamab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à une chimiothérapie sels de platine seul (C Zhou et al., *Amivantamab*

plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions, 2023). La demande d'AMM est en cours d'instructions dans cette indication.

Ainsi, en France, les patients qui ont progressé après une chimiothérapie à base de doublet de sels de platine sont éligibles pour recevoir Rybrevant® en monothérapie.

En résumé, bien que les TKI-EGFR aient considérablement amélioré les résultats cliniques chez les patients présentant des mutations communes de l'EGFR, ceux avec des mutations non communes ne bénéficient pas de cette avancée clinique, malgré la similarité biologique de leurs tumeurs. Le médicament Rybrevant®, grâce à son mécanisme d'action unique, est ainsi la première option de traitement ciblé pour les mutations de type insertion de l'exon 20. Cette population représente un groupe de patients avec des besoins médicaux non satisfaits. Cependant, l'émergence de résistances, souvent suite aux traitements par TKI standard, souligne la nécessité de développer de nouvelles thérapies ciblées pour contrer ces mécanismes. Ces résistances constituent un obstacle majeur à la guérison de la maladie. Bien que ces mécanismes demeurent largement méconnus, ils suscitent un vif intérêt de la communauté médicale, car leur compréhension pourrait ouvrir des voies thérapeutiques alternatives et accroître les chances de rémission. Des études sont en cours pour approfondir la compréhension de ces mécanismes et pour identifier les sous-populations de patients concernées. Avec l'avènement de la médecine personnalisée et l'amélioration de la détection des altérations génétiques en pratique courante, les traitements ciblant spécifiquement ces mécanismes de résistance vont jouer un rôle crucial dans la prise en charge des patients atteints de CPNPC muté EGFR.

3. Amélioration de la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules muté EGFR en France

3.1. Diagnostiquer plus tôt le cancer du poumon

3.1.1. Matériels et méthodes

Afin de comprendre et de mettre en évidence les défis rencontrés par les médecins lors du diagnostic du CPNPC muté EGFR en France, un questionnaire a été mis au point dans le cadre de cette thèse et soumis à des médecins spécialistes qui sont au contact des patients et directement impliqués dans le parcours de soin du diagnostic. Ce questionnaire se concentre principalement sur le processus de diagnostic, de la suspicion initiale à l'orientation vers un spécialiste, ainsi que sur les examens diagnostiques et la détection de la mutation EGFR.

Le questionnaire a trois objectifs principaux :

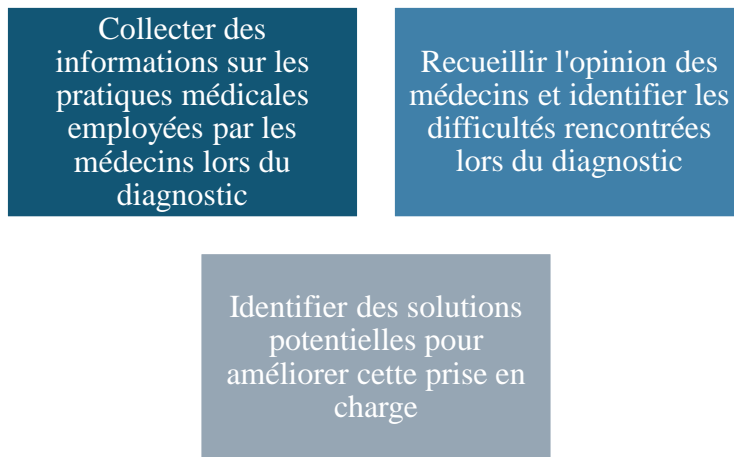


Figure 21. Objectifs de l'enquête

Il s'agit d'un questionnaire électronique développé sur la plateforme Microsoft Form et accessible en ligne. Celui-ci est disponible en **Annexe 1** au format PDF. Il est composé de 36 questions et nécessite entre 10 et 15 minutes pour être complété. Le questionnaire a été relu et validé par le Dr Sophie Cousin, oncopneumologue au sein du département d'oncologie thoracique de l'Institut Bergonié à Bordeaux. Le questionnaire a été partagé par e-mail avec des oncopneumologues.

3.1.2. Résultats

Le questionnaire a été partagé avec plus de 60 oncopneumologues sur une période de 1 mois. Cependant, seulement 6 médecins ont répondu au questionnaire avec une durée moyenne de remplissage de 11 minutes.

Profil des répondants

Tous les répondants étaient des oncopneumologues (6 sur 6). Les établissements des répondants incluaient principalement des centres hospitaliers universitaires (3 sur 6) et deux centres de lutte contre le cancer (2 sur 6).

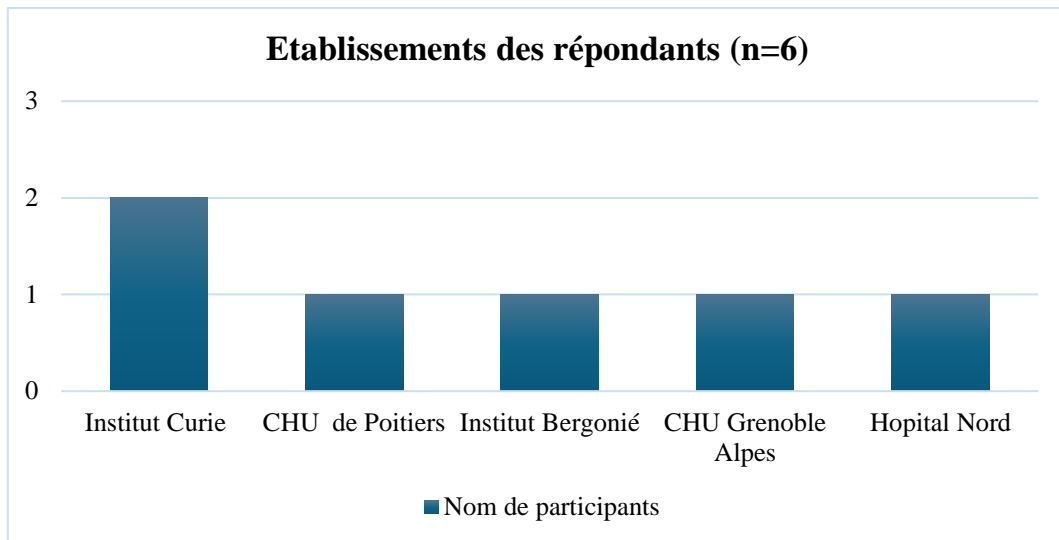


Figure 22 Etablissements des répondants de l'enquête

Le nombre médian de patients suivis par ces oncopneumologues, depuis le début de l'année 2024, était de 300. Parmi ces patients, le nombre médian de patients CPNPC muté EGFR est de 32 patients (soit 10% des patients totaux) selon les résultats du questionnaire.

Établissement	Patients CPNPC	Patients CPNPC muté EGFR
Institut Bergonié	123	17
CHU Grenoble Alpes	250	25
CHU de Poitiers	100	20
Hôpital Nord	300-400 environ	40 environ
Institut Curie	450	150
Institut Curie	690	79

Tableau 15. Nombre de patients suivis par les répondants (CPNPC ; CPNPC muté EGFR) depuis le début 2024

Causes du diagnostic du cancer du poumon

Concernant les principales raisons qui motivent à faire un diagnostic selon les médecins, la recommandation de dépistage chez les patients à risque a été soutenue par 40% des répondants. En revanche, la détection fortuite a été unanimement reconnue comme un motif de diagnostic (100%) tout comme la présence de symptômes révélateurs de la maladie (voir Figure 23).

Principales raisons qui motivent à faire un diagnostic

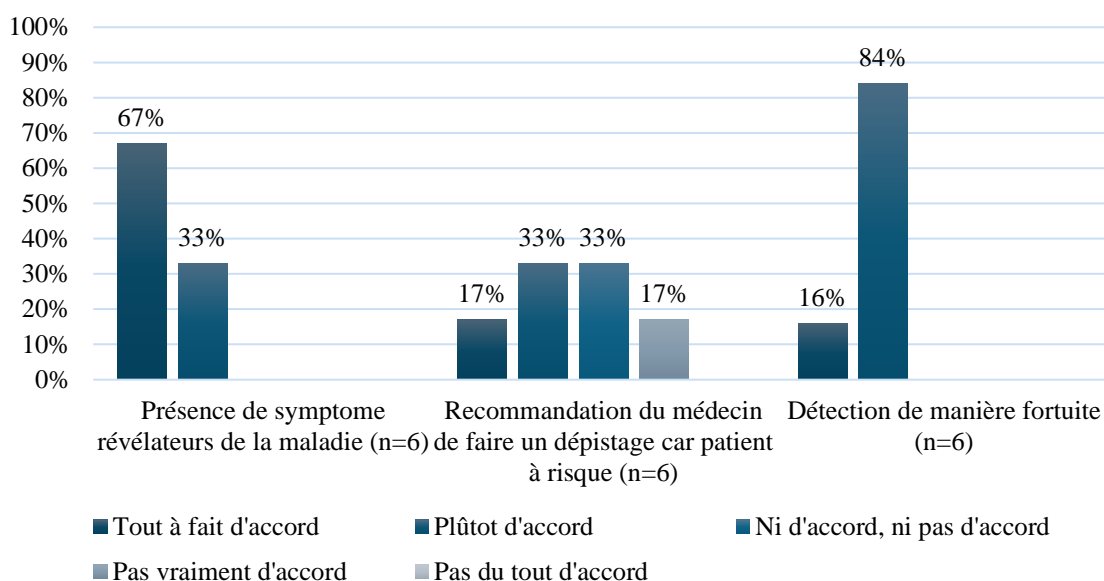


Figure 23. Principales raisons qui motivent à faire un diagnostic, selon les répondants de l'enquête

Tous les répondants ont identifié la présence de symptômes révélateurs de la maladie comme un motif de diagnostic. 4 répondants sur 6 ont estimé que 50% des patients et plus présentant des symptômes révélateurs de la maladie (hémoptysie aiguë, obstruction des voies aériennes, signes neurologiques) sont diagnostiqués avec un cancer du poumon, tandis que 2 répondants ont estimé ce chiffre entre 10-25%.

Proportion des patients ayant des symptômes révélateurs de la maladie et qui sont finalement diagnostiqués

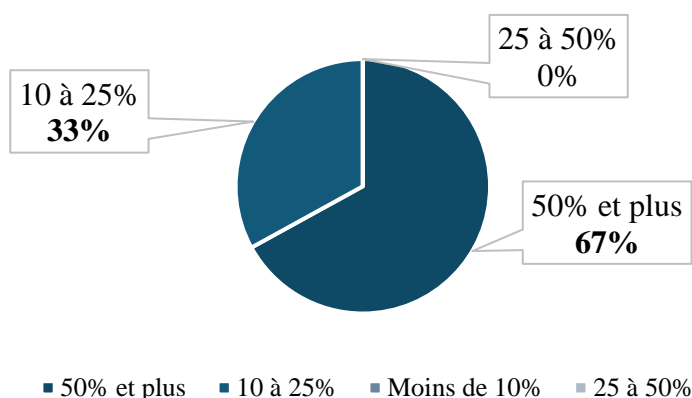


Figure 24. Proportion des patients avec des symptômes révélateurs de la maladie et finalement diagnostiqués, selon les répondants de l'enquête

Retard au moment du diagnostic et impact sur le pronostic de la maladie

Tous les oncologues s'accordent à dire que le retard dans le diagnostic du cancer du poumon a un impact négatif sur la prise en charge du patient (100%).

Pensez-vous que le retard dans le diagnostic du cancer du poumon ait un impact négatif sur la prise en charge du patient?

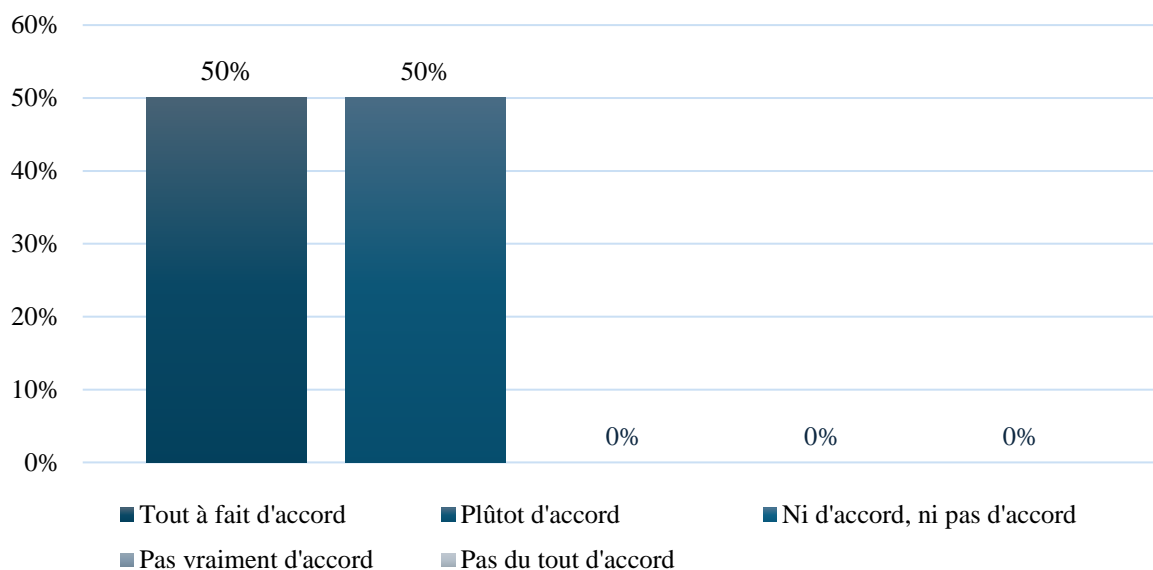


Figure 25. Avis sur l'impact négatif sur la maladie dû à un retard du diagnostic, selon les répondants de l'enquête

Cependant, les avis sont partagés concernant l'importance accrue de cet impact sur le pronostic de la maladie chez les patients avec un stade avancé et métastatique de la maladie (stade III et IV), avec 50% des médecins qui s'ont d'accord.

Si vous êtes plutôt d'accord, est-il d'autant plus vrai chez les sujets atteints d'un cancer du poumon à un stade avancé (stade III, IV) ?

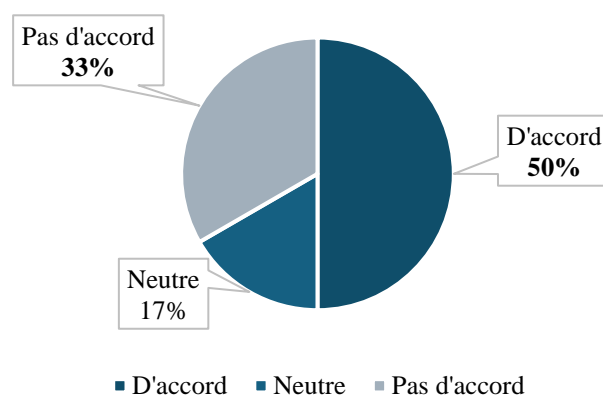


Figure 26. Avis sur l'impact négatif sur la maladie dû à un retard du diagnostic chez les stades avancés et métastatiques, selon les répondants de l'enquête

Le délai à partir duquel le retard dans le diagnostic a un impact significatif sur le pronostic de la maladie est estimé de 0 à 6 mois selon 80 % des répondants.

Délais de retard dans le diagnostic avec un impact sur le pronostic de la maladie

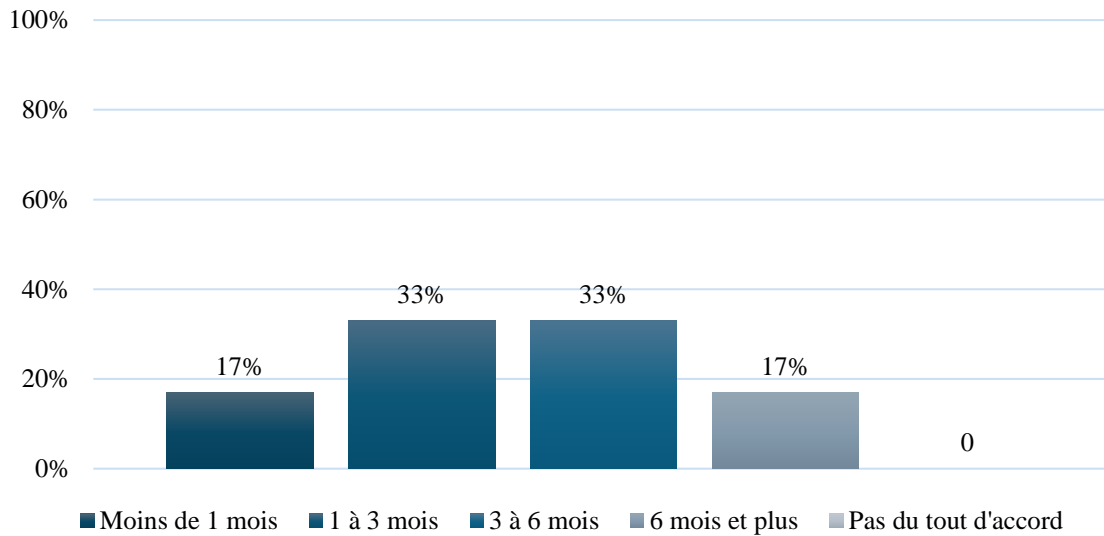


Figure 27. Estimation des délais de retard du diagnostic ayant un impact significatif sur le pronostic de la maladie, selon les répondants de l'enquête

Importance du médecin généraliste au moment du diagnostic

Concernant la détection des symptômes par les médecins généralistes, 50% des répondants (3 sur 6) ne sont "pas vraiment d'accord" pour dire que les patients négligent leurs symptômes.

Négligence des symptômes de la maladie et retard de consulter un médecin en temps opportun

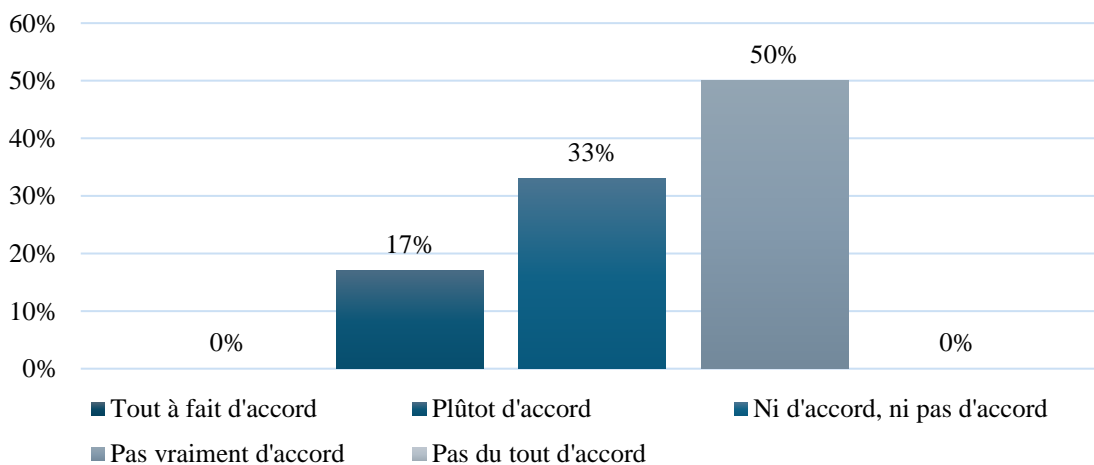


Figure 28. Avis sur la négligence des symptômes par les patients et retard de consulter le médecin généraliste en temps opportun, selon les répondants de l'enquête

Tous les répondants (100%) ont souligné l'importance du rôle des médecins généralistes pour accélérer le diagnostic et l'orientation vers un spécialiste.

Role du médecin généraliste dans l'accélération du diagnostic de la maladie et l'adressage des patients vers un spécialiste

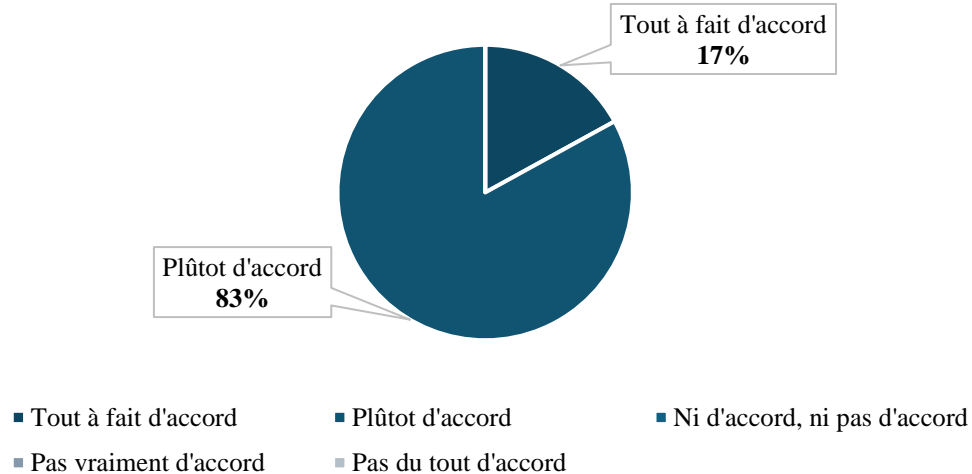


Figure 29. Avis sur l'implication du médecin généraliste pour accélérer le diagnostic et faciliter l'adressage des patients aux spécialistes, selon les répondants de l'enquête

Adressage du patient vers un médecin spécialiste

Le délai médian pour obtenir un rendez-vous avec un spécialiste est de 1 à 2 semaines, 50% des répondants ont répondu « en moins de 1 semaine » et 80% des répondants considèrent ce délai comme optimal.

Délais d'adressage pour une première consultation initiale avec un spécialiste

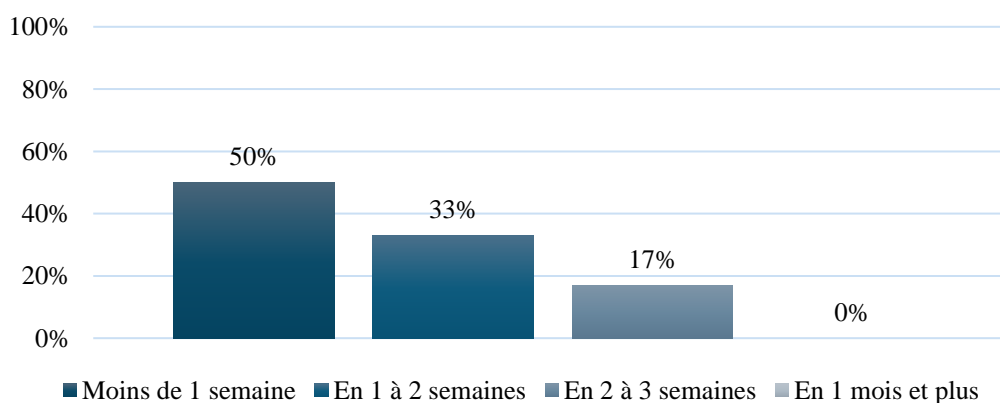


Figure 30. Délais pour obtenir une consultation avec un médecin spécialiste à l'hôpital, selon les répondants de l'enquête

Est-ce que le délai moyen d'adressage du patient dans votre hôpital est optimal ?

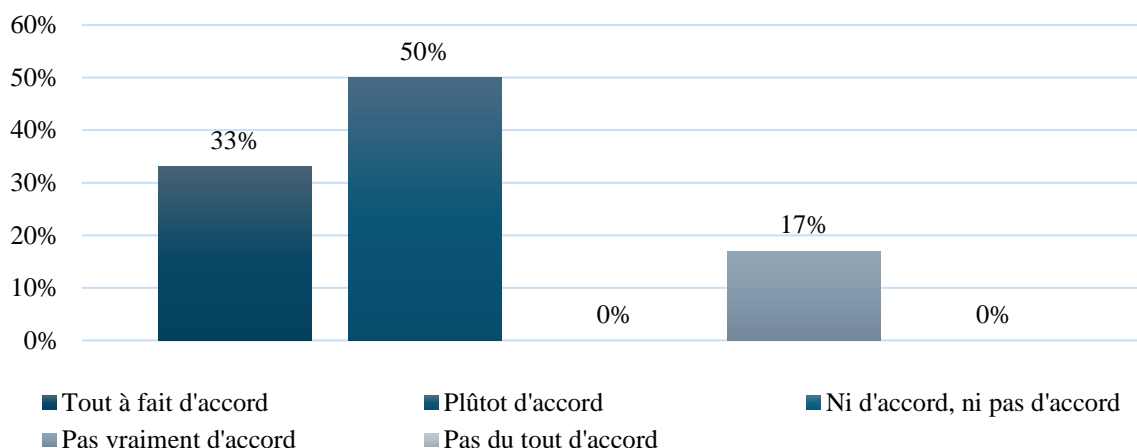


Figure 31. Satisfaction concernant le délai moyen pour obtenir une consultation initiale avec un spécialiste, selon les répondants de l'enquête

Difficultés rencontrées par les médecins généralistes au moment du diagnostic

Selon les répondants de l'enquête (5 sur 6), les difficultés rencontrées par les médecins généralistes au moment du diagnostic de la maladie sont les suivantes :

Avis des répondants (n=5) Difficultés rencontrées par les médecins généralistes
Difficultés d'accès au scanner, car longs délais de prise de rendez-vous avec centre de radiologie
Manque de temps des médecins traitants
Ils ne savent pas à qui s'adresser et longs délais pour les examens d'imagerie
Manque de formation des médecins généralistes et pas de porte d'entrée de filière diagnostic rapide organisée
Accès difficile au spécialiste

Tableau 16. Réponse des oncopneumologues sur les difficultés rencontrées par les médecins généralistes au moment du diagnostic des patients

Faciliter l'adressage du patient vers un médecin spécialiste

Les répondants ont proposé les recommandations suivantes pour accélérer l'adressage des patients vers un spécialiste au cours du diagnostic :

Avis des répondants (n=6)
Accélérer l'adressage des patients vers un médecin spécialiste
Réserver des créneaux de consultation dédiés pour les nouveaux patients
Mettre en place un serveur internet ou un numéro/mail unique et en informer les médecins libéraux
Pas nécessaire, car le délai d'adressage est suffisamment court
Mettre en place une filière dédiée de diagnostic du cancer du poumon
Mettre en place une filière dédiée de diagnostic du cancer du poumon
« Les médecins traitants ont notre adresse mail et peuvent nous adresser les patients rapidement. Il est important d'avoir surtout un très bon secrétariat ».

Tableau 17. Recommandations sur comment faciliter l'adressage des patients vers un médecin spécialiste au cours du diagnostic, selon les répondants de l'enquête

Rôle du médecin généraliste afin de diagnostiquer plus tôt la maladie

Parmi les suggestions proposées :

- Mise en place d'un dépistage organisé de la maladie (100% d'accord).
- Un meilleur suivi des symptômes des patients en ville (80% d'accord).
- Une meilleure éducation des patients sur la détection des symptômes (70% d'accord)

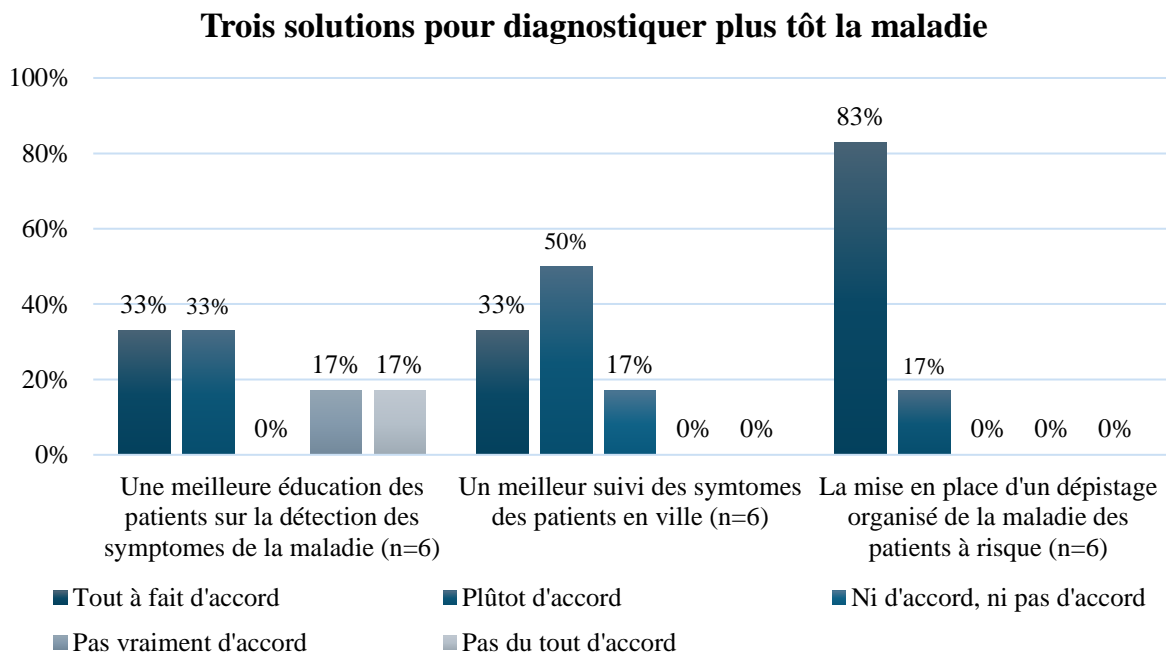


Figure 32. Avis des répondants sur trois solutions pour diagnostiquer plus tôt la maladie

Réalisation des imageries et causes de retard au moment du diagnostic

Le délai médian pour effectuer les imageries et recevoir les résultats radiologiques est de 3 à 4 semaines. La moitié des répondants considèrent ces délais comme optimaux.

Délais des imageries et obtention des résultats lors du bilan d'extension initial

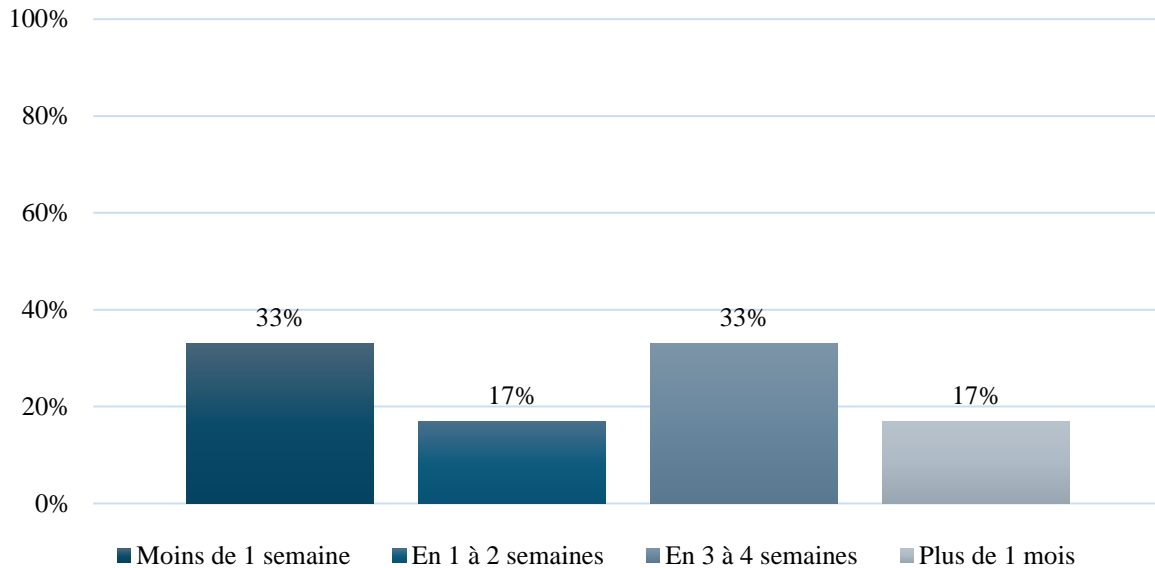


Figure 33. Délais moyens des imageries et d'obtention des résultats radiologiques lors du bilan d'extension, selon les répondants de l'enquête

Est-ce que ce délai est optimal ?

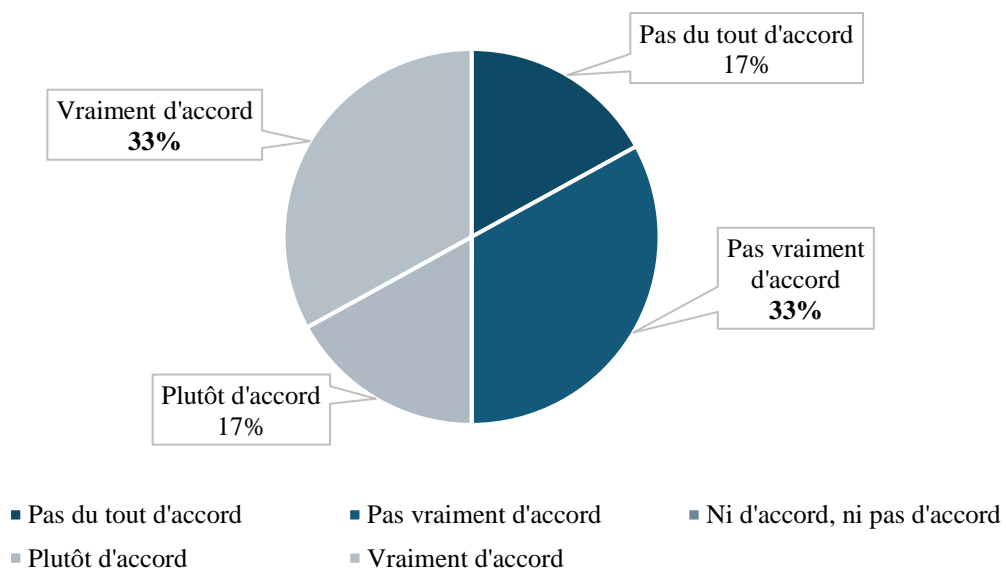


Figure 34. Satisfaction concernant les délais pour effectuer les imageries et obtenir les résultats radiologiques lors du bilan d'extension, selon les répondants de l'enquête

Les avis étaient partagés si ces délais sont la cause d'un retard au moment du diagnostic de la maladie. Environ 50 % des répondants ont confirmé que des délais trop longs pour les imageries médicales pourraient être la raison d'un retard de diagnostic. Tandis qu'environ 20 % des répondants étaient neutres.

Ce délai peut être la cause d'un retard au moment du diagnostic

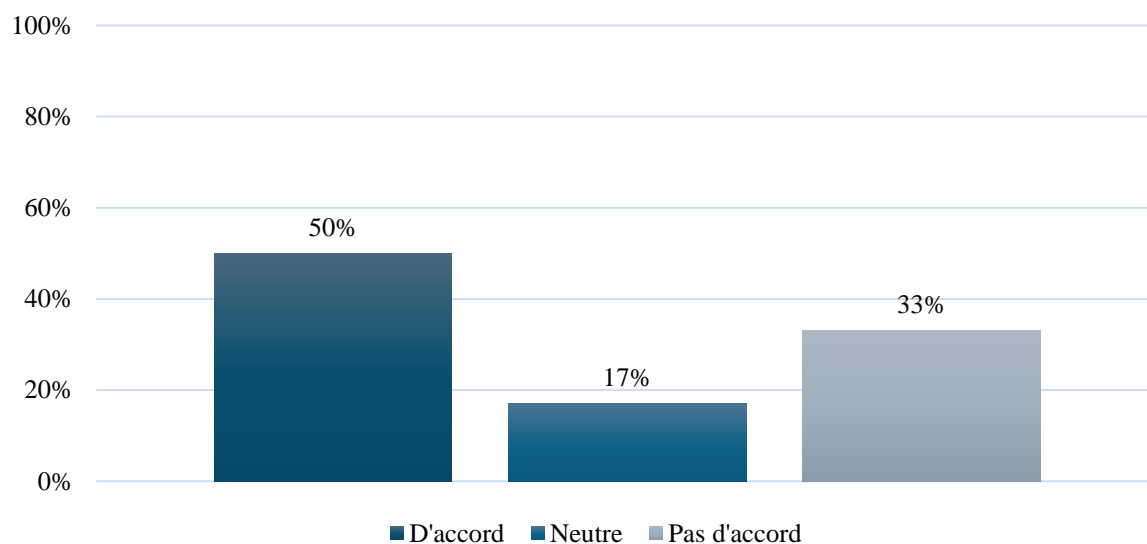


Figure 35. Délai de réalisation d'imageries et cause de retard du diagnostic de la maladie

Tous les répondants ont confirmé que l'interprétation des images n'est pas une cause de retard du diagnostic.

Interprétation des imageries et cause de retard au moment du diagnostic

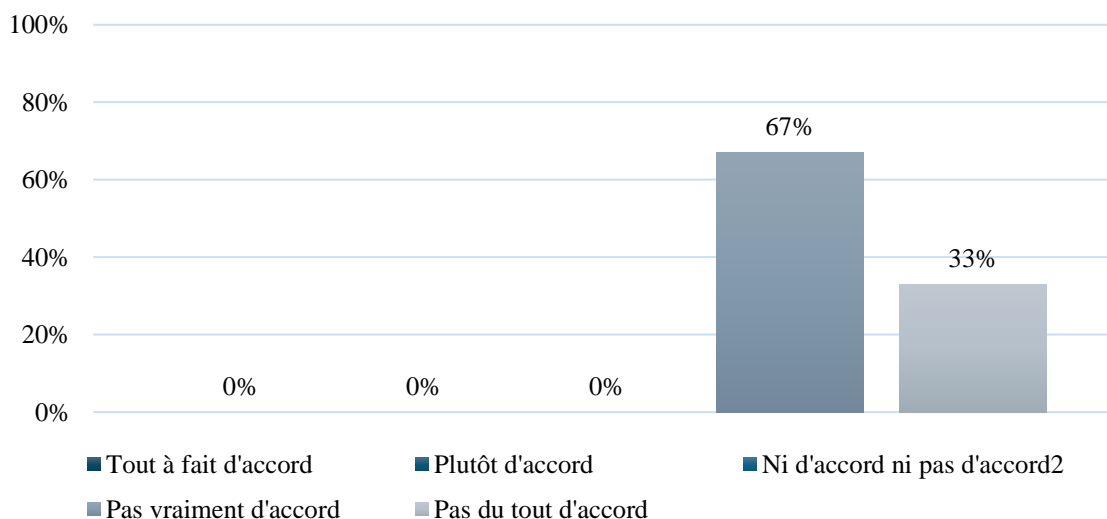


Figure 36. Interprétation des imageries et cause de retard du diagnostic de la maladie, selon les répondants de l'enquête

Prélèvement de biopsies et cause de retard au moment du diagnostic

En revanche, les difficultés de prélèvement des biopsies ou l'indisponibilité des médecins spécialistes peuvent en être la cause selon les répondants de l'enquête.

Le prélèvement des biopsies ou une indisponibilité des spécialistes peuvent être la cause de retard au moment du diagnostic

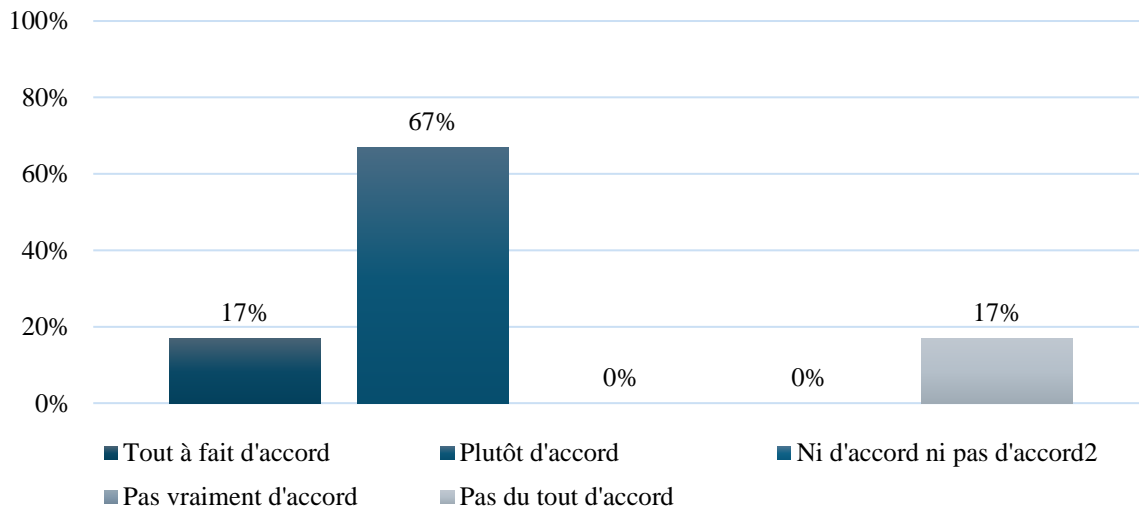


Figure 37. Prélèvement des biopsies et cause de retard du diagnostic de la maladie, selon les répondants de l'enquête

Biopsie liquide comme alternative au prélèvement tissulaire

60% des répondants considèrent la biopsie liquide comme une bonne alternative au prélèvement tissulaire, tandis que 20% ne sont pas d'accord et 20% sont neutres.

Intérêt clinique de la biopsie liquide comme alternative au prélèvement tissulaire (n=6)

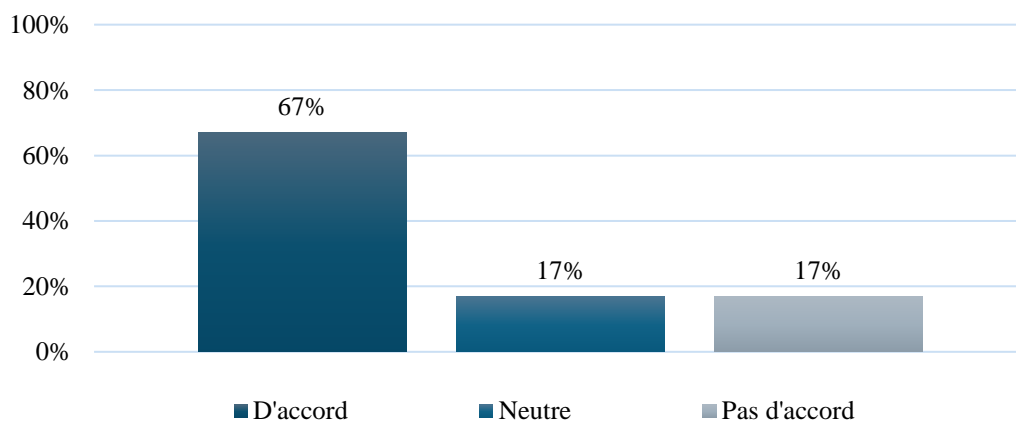


Figure 38. Utilité clinique de la biopsie liquide comme alternative au prélèvement tissulaire, selon les répondants de l'enquête

Avis des répondants (n=5) Recommandations des médecins sur l'intérêt de la biopsie liquide
Patient trop fragile pour supporter une biopsie tissulaire
Délais de biopsie tissulaire trop longs
Matériel tumoral de trop mauvaise qualité sur la biopsie solide (petite taille des fragments)
Lorsque très peu de tissu tumoral disponible et éviter plusieurs biopsies tissulaires consécutives
Recherche de mécanismes de résistance au traitement

Tableau 18. Recommandations des répondants sur l'intérêt de la biopsie liquide comme alternative au prélèvement tissulaire

Détection de la mutation EGFR au moment du diagnostic

Tous les répondants prescrivent des tests de type NGS pour le screening moléculaire et ils effectuent systématiquement le test NGS du panel du gène EGFR recommandé par l'ESMO (exon 18, exon 19, exon 20 et exon 21). 60% prescrivent également des tests IHC, mais aucun ne prescrit de tests PCR ou FISH. Tous les établissements des répondants effectuent eux-mêmes l'analyse de biologie moléculaire.

Quels sont les types de test de screening moléculaire effectués au moment du diagnostic de la maladie en pratique courante ?

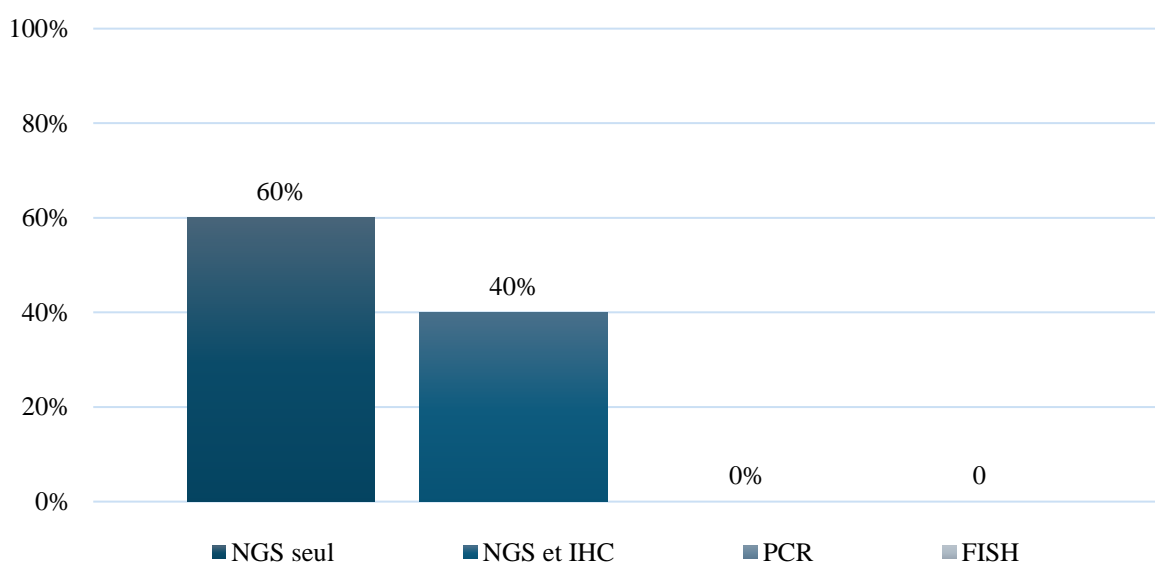


Figure 39. Types de tests effectués lors du screening moléculaire, selon les répondants de l'enquête

Modalités de prescription d'un test NGS de l'EGFR pour les patients avec un adénocarcinome en pratique courante

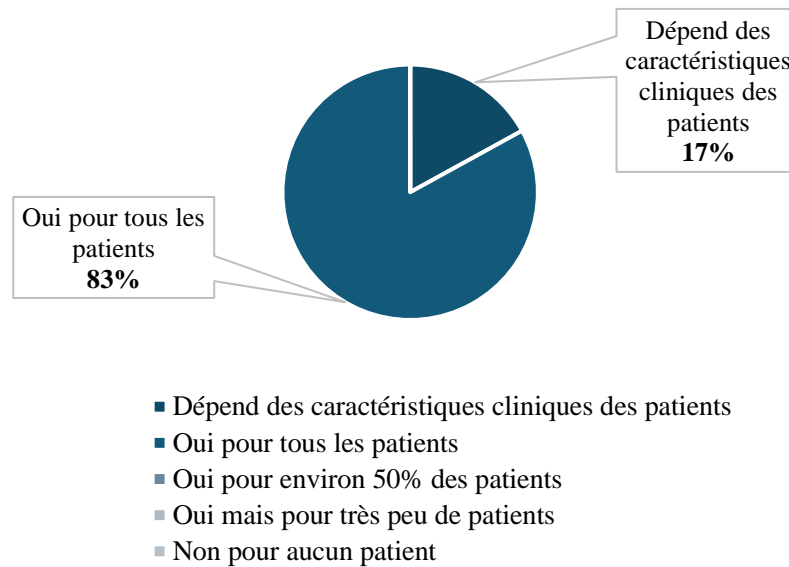


Figure 40. Prescription du test NGS chez les patients avec un adénocarcinome, selon les répondants de l'enquête

80% des répondants ont indiqué un délai de 1 à 2 semaines pour obtenir les résultats, tandis qu'un répondant a indiqué 2 à 3 semaines. 60% des répondants trouvent ces délais optimaux.

Accès à la technologie NGS du panel de gène EGFR recommandé par l'ESMO (exon 18, 19, 20, 21) en pratique courante

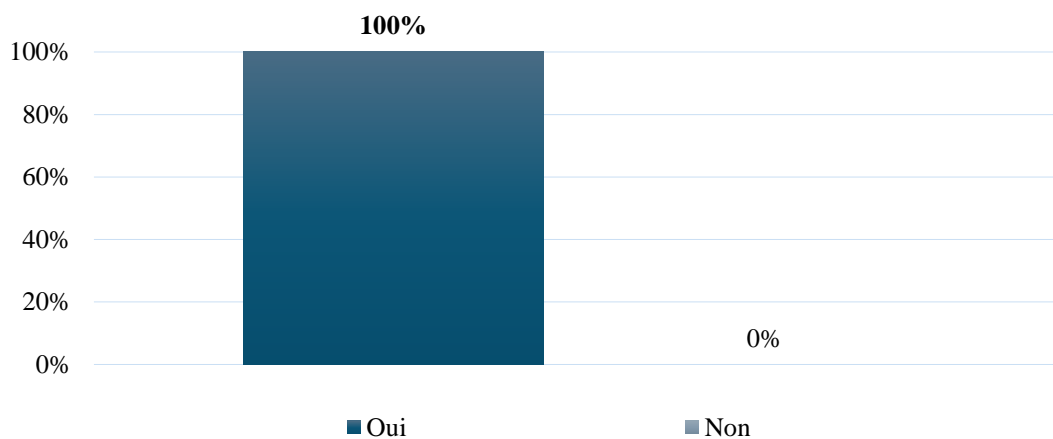
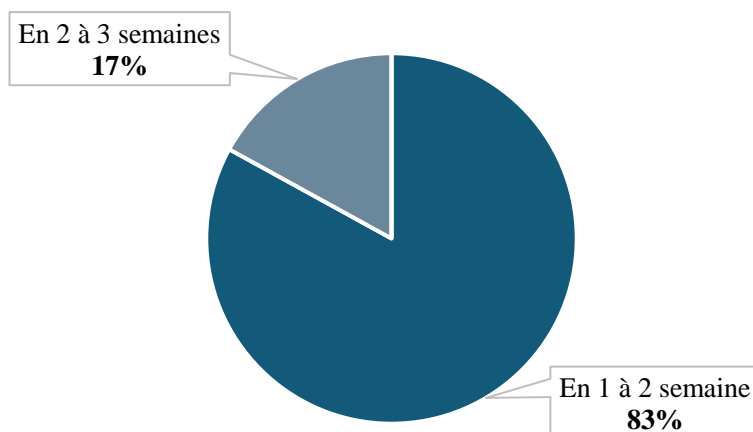


Figure 41. Réalisation du test NGS du panel EGFR recommandé par l'ESMO (exon 18, exon 19, exon 20, exon 21) en pratique, selon les répondants de l'enquête

Délais d'obtention des résultats d'analyse moléculaire par NGS en pratique courante



- En moins de 1 semaine
- En 1 à 2 semaine
- En 2 à 3 semaines
- Au delà de 3 semaines

Figure 42. Délais d'obtention des résultats du screening moléculaire, selon les répondants de l'enquête

Est-ce que le délai d'obtention des résultats est optimal ?

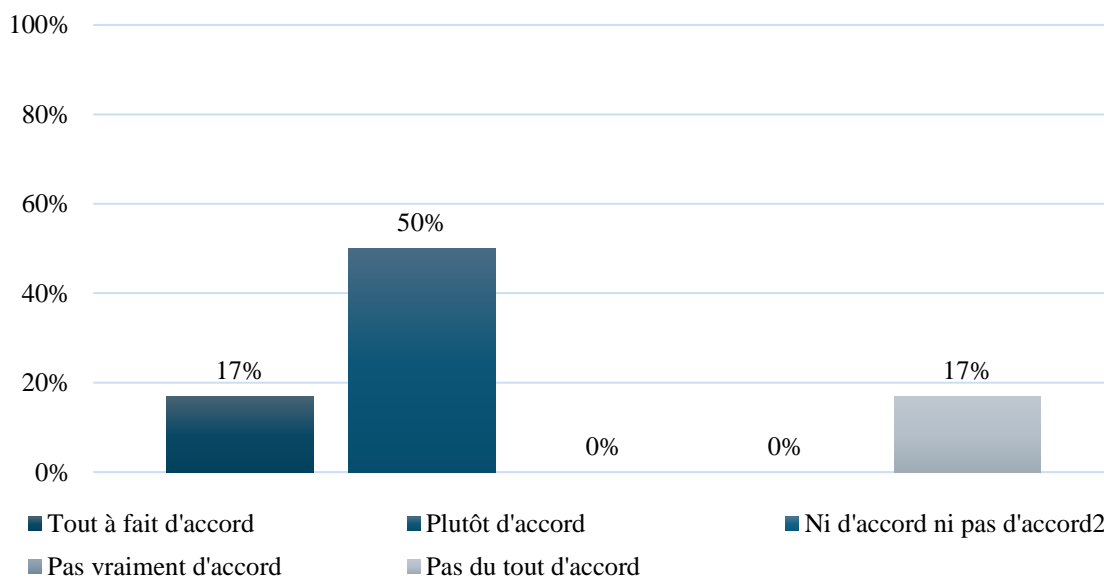


Figure 43. Satisfaction concernant les délais pour obtenir les résultats du screening moléculaire, selon les répondants de l'enquête

Accès à la technologie NGS en pratique courante

Tous les répondants ont accès à la technologie NGS et considèrent les tests NGS nécessaires dans leur pratique courante.

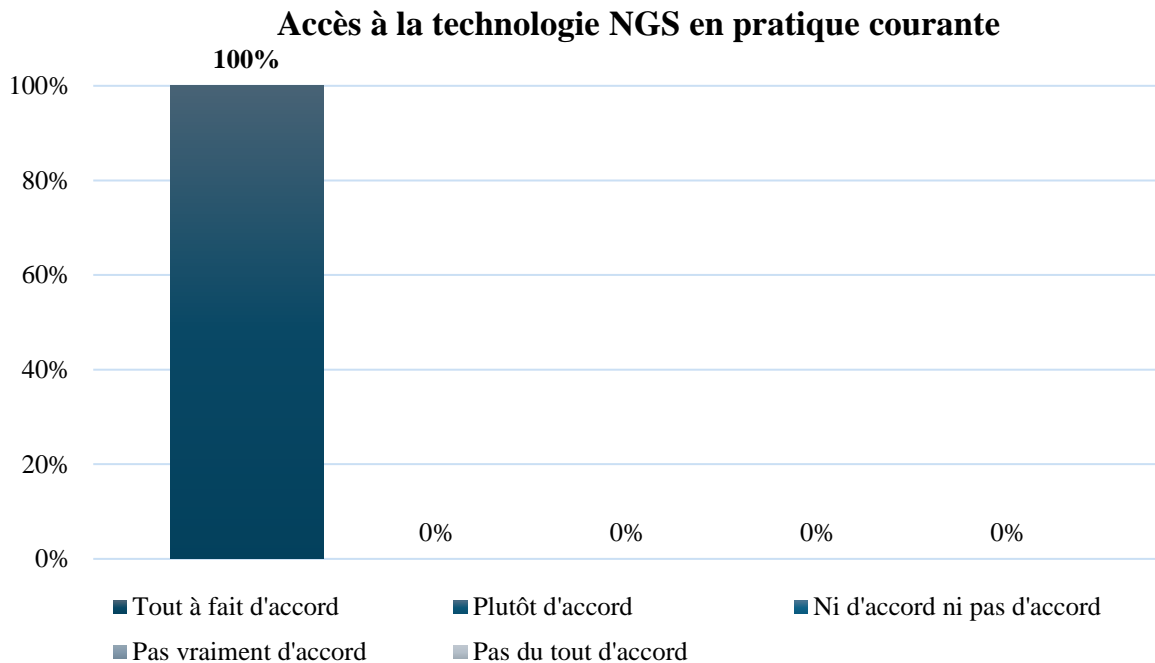


Figure 44. Accès à la technologie NGS en pratique courante, selon les répondants de l'enquête

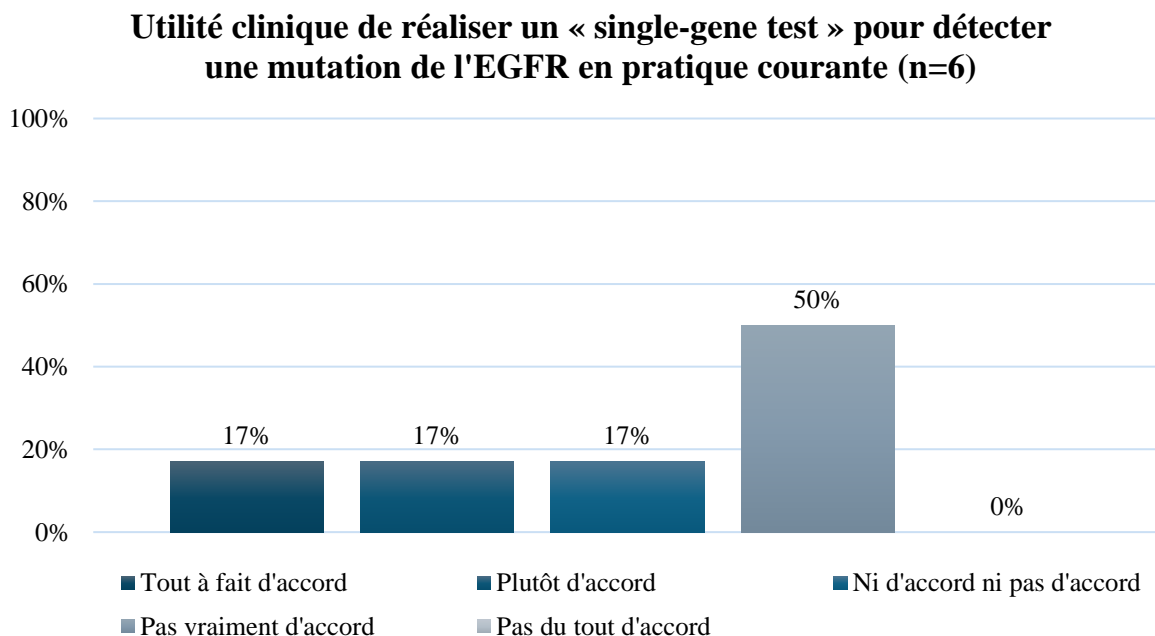


Figure 45. Utilité clinique de réalisation d'un « single gene test » pour détecter une mutation de l'EGFR, selon les répondants de l'enquête

Limites de l'accès à la technologie NGS en pratique courante

Les principales raisons pour lesquelles les répondants n'ont pas recours au NGS ou avec un accès limité incluent la difficulté à obtenir du matériel tumoral en quantité suffisante et la complexité des modalités de tarification.

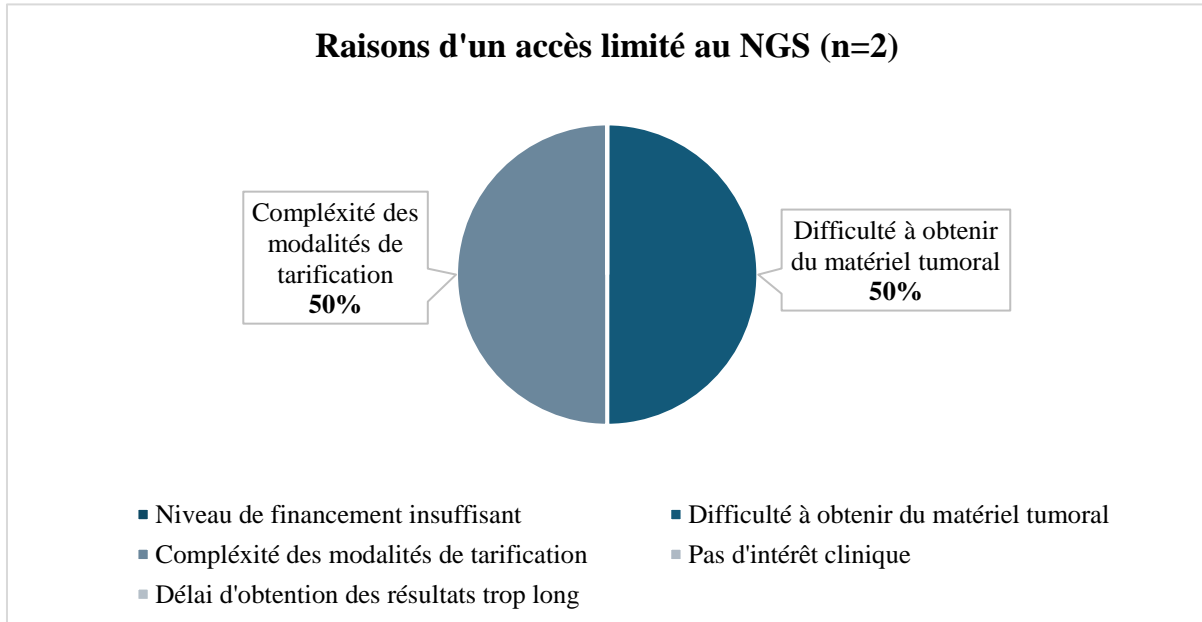


Figure 46. Raisons de l'accès limité à la technologie NGS, selon les répondants de l'enquête

Augmentation de la fréquence des analyses moléculaires des tests NGS

Tous les répondants (6/6) sont d'accord que l'augmentation de la fréquence hebdomadaire des analyses moléculaires des tests NGS pourrait accélérer la disponibilité des résultats.

Recommandations pour détecter plus tôt le CPNPC métastatique muté EGFR

Les recommandations incluent :

Avis des répondants (n=6)
Recommandations pour détecter plus tôt la maladie
Renforcer la détection des symptômes en facilitant l'accès à des consultations de médecine générale (= lutter contre les déserts médicaux)
Meilleur suivi des symptômes en ville et éducation des médecins généralistes
Pas de recommandation, car il n'existe pas de véritable solution pour les stades métastatiques du fait de la complexité des symptômes, de leur détection et du suivi
Dépistage organisé de la maladie chez les patients à risque
Mise en place de filière de diagnostic spécifique pour le diagnostic du cancer du poumon

Tableau 19. Recommandations des médecins pour diagnostiquer plus tôt la maladie

3.1.3. Interprétation

Cette section va analyser les résultats de l'enquête pour proposer des recommandations et des axes d'amélioration du parcours de soin au moment du diagnostic. Les données recueillies proviennent exclusivement de oncopneumologues, experts dans la prise en charge du cancer du poumon, et exerçant dans des établissements hospitaliers de grande envergure tels que des centres hospitalo-universitaires (CHU) ou des centres de lutte contre le cancer (CLC). Il est important de tenir compte de ce contexte spécifique lors de l'interprétation des réponses obtenues dans le questionnaire. Étant donné que ces établissements disposent de ressources et de moyens plus importants que de nombreux autres hôpitaux en France, certaines réponses peuvent refléter les pratiques et les capacités propres à ces institutions. Par conséquent, les conclusions tirées des données doivent être pondérées en fonction de cette réalité institutionnelle particulière.

À ce jour, l'impact du retard au moment du diagnostic et au moment de l'initiation du traitement est difficile à estimer selon la communauté médicale. Cependant, il semble évident que des retards prolongés du diagnostic existent et sont fréquemment observés chez les patients, entraînant une aggravation du pronostic de la maladie. Selon les médecins spécialistes, un retard du diagnostic allant jusqu'à 6 mois peut avoir un impact significatif sur la prise en charge des patients. Les résultats de l'enquête indiquent que bien que le retard de diagnostic soit perçu comme préjudiciable, il n'est pas clairement établi si cet impact est plus prononcé chez les patients avec des formes avancées de la maladie (stades III et IV). Il semble que le retard au moment du diagnostic soit également préoccupant pour les patients asymptomatiques présentant des formes localisées de la maladie (stades I, II et III). Les oncopneumologues questionnés confirment l'importance de la détection des symptômes pour le diagnostic, tout en soulignant des différences mineures dans l'estimation de la proportion de patients symptomatiques diagnostiqués avec un cancer du poumon. Néanmoins, tous les médecins s'accordent sur l'importance du rôle des médecins généralistes dans l'accélération du diagnostic et l'orientation vers les spécialistes.

Concernant les difficultés rencontrées par les médecins généralistes, les difficultés les plus couramment citées dans par les répondants de l'enquête sont les suivantes :

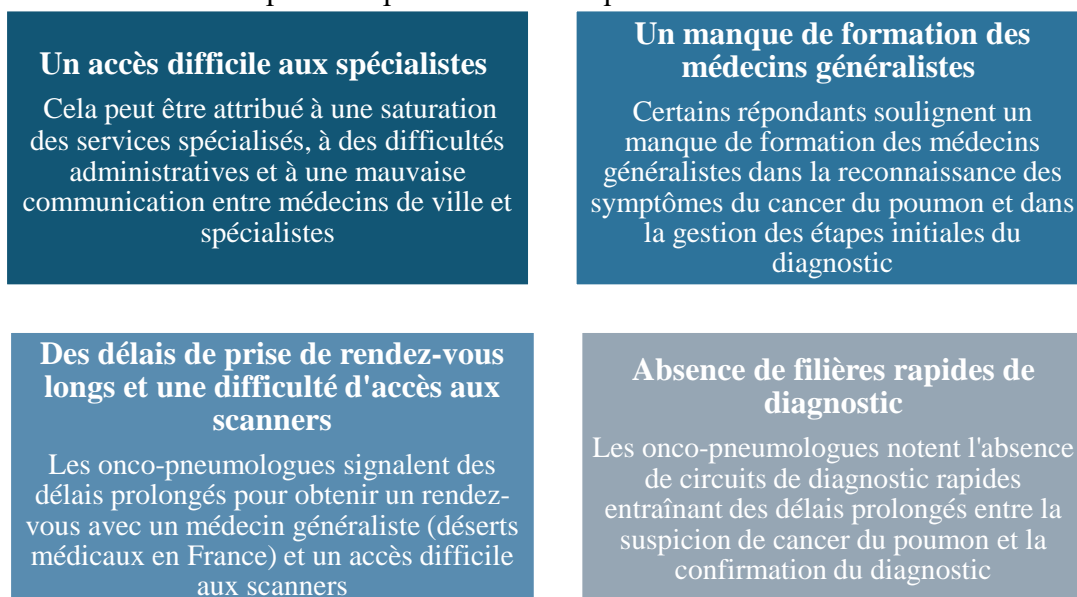


Figure 47. Difficultés rencontrées par les médecins généralistes au moment du diagnostic de la maladie, selon les répondants de l'enquête

Les délais pour obtenir une première consultation avec un spécialiste semblent généralement courts, la plupart des répondants les considérant comme optimaux. Bien que ces délais soient estimés courts par les oncopneumologues questionnés, les répondants ont donné des recommandations pour réduire ces délais (voir figure 48 ci-dessous).

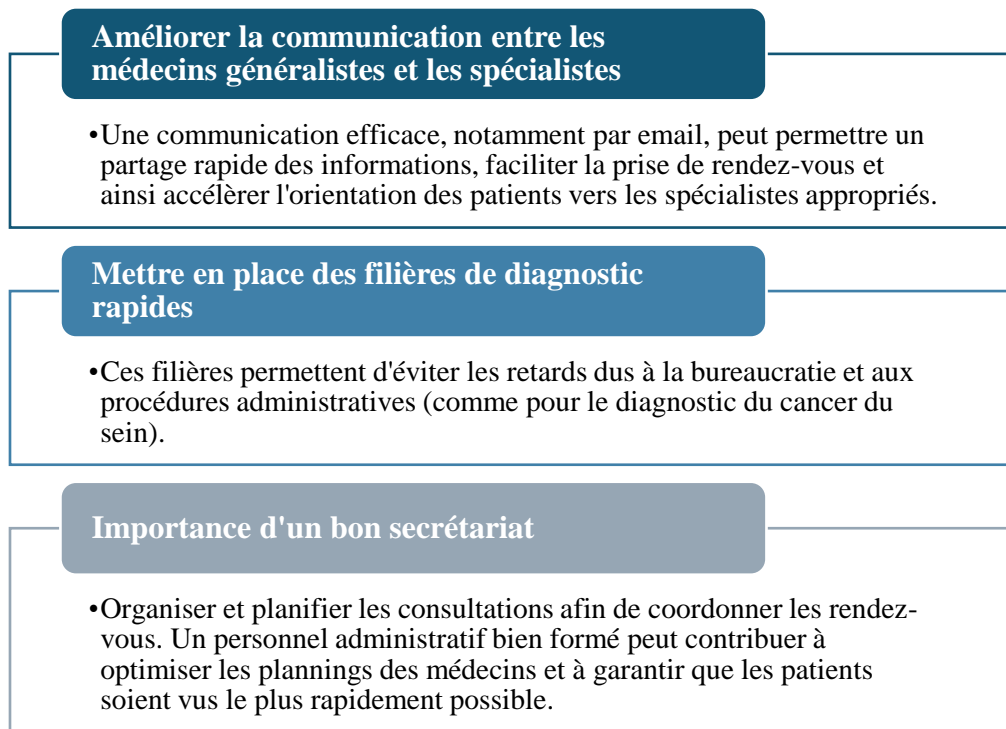


Figure 48. Recommandations pour réduire le délai d'adressage des patients vers un spécialiste et ainsi accélérer le diagnostic, selon les répondants de l'enquête

Concernant les délais pour les imageries et l'obtention des résultats radiologiques, la moitié des répondants ont considéré ce délai comme optimal, ce qui suggère une certaine satisfaction avec la rapidité de ce processus dans leur pratique courante. Les avis sont partagés parmi les répondants concernant l'impact de ces délais sur le retard diagnostique avec 50% des répondants qui confirment que ces délais peuvent être la cause du retard au moment du diagnostic. De plus, les données indiquent que les répondants ne considèrent pas que l'interprétation des images soit une cause de retard au moment du diagnostic. Cependant, ils reconnaissent que les difficultés rencontrées lors du prélèvement des biopsies, ainsi que l'indisponibilité des spécialistes pour effectuer ces prélèvements, peuvent contribuer à des retards au moment du diagnostic. Cela met en lumière l'importance d'une bonne coordination entre les différents professionnels de santé, ainsi que la nécessité d'améliorer l'accès aux médecins spécialistes et aux équipements nécessaires pour réaliser ces procédures de manière rapide et efficace. Enfin, les médecins spécialistes ont confirmé avoir largement accès aux tests NGS pour le screening moléculaire du cancer du poumon. Tous les médecins prescrivent un séquençage génétique de l'EGFR en pratique courante pour les formes de CPNPC de type histologique adénocarcinome, comme recommandé par l'ESMO. Les médecins ont également confirmé qu'ils prescrivent le test NGS du panel EGFR recommandé par l'ESMO pour tous ces patients. Cependant, comme confirmé par 2 répondants, les médecins peuvent rencontrer des défis liés à l'accès et à l'utilisation optimale de cette technologie, y compris des limites comme l'accès au matériel tumoral et des

problèmes liés à la tarification. La biopsie liquide serait une bonne alternative à ce problème d'accès au matériel tumoral et peut être utilisée chez des patients plus fragile ou la biopsie tissulaire ne serait pas appropriée. Les données suggèrent que les médecins reconnaissent l'importance de plusieurs stratégies pour détecter plus tôt la maladie chez les patients à risque (voir figure 49 ci-dessous).

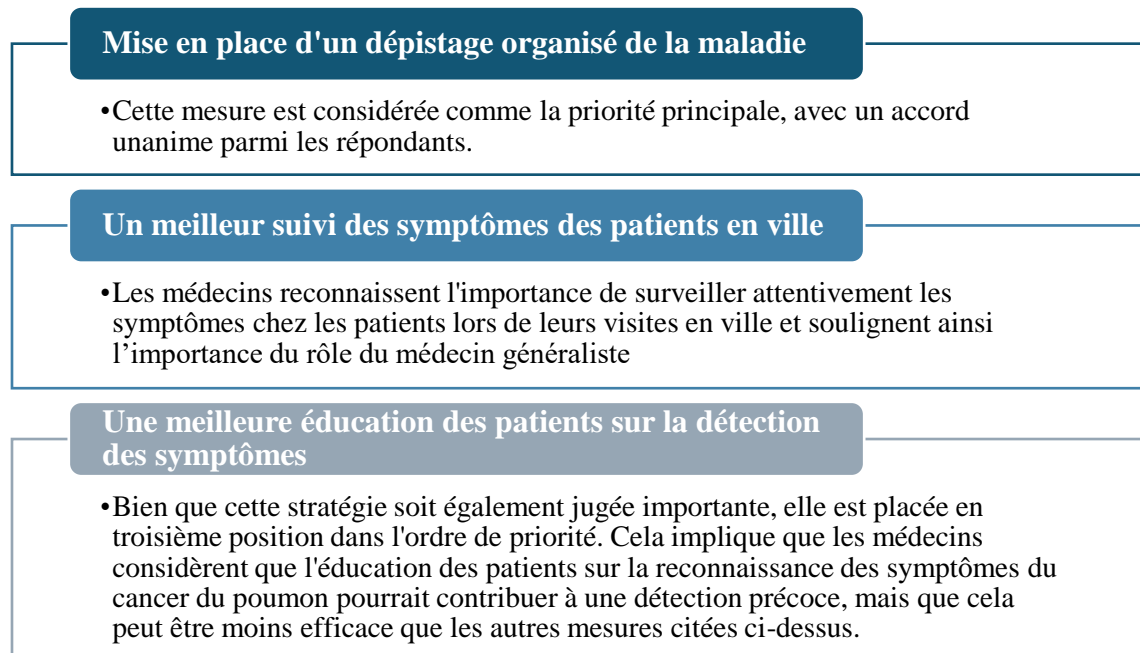


Figure 49. Plusieurs stratégies pour détecter plus tôt le cancer du poumon, selon les répondants de l'enquête

3.1.4. Discussion

3.1.4.1. Élaboration d'un parcours rapide d'orientation au moment du diagnostic

La création d'un parcours rapide d'orientation, spécialisé pour le diagnostic du cancer du poumon, aurait pour objectif de réduire les délais du diagnostic en améliorant l'offre de soin proposée. Dans le parcours de soins actuel, décrit précédemment, le médecin généraliste est le premier acteur impliqué au moment du diagnostic. Selon le questionnaire mis au point dans le cadre de cette thèse, on constate que les délais entre la première consultation chez le médecin généraliste et la consultation chez le spécialiste peut varier entre moins de 1 semaine à 2-3 semaines en fonction de l'établissement de prise en charge. L'analyse des recommandations internationales révèle des variations selon les systèmes de santé. Par exemple, en Angleterre [Réf. biblio.], il est considéré comme optimal de respecter des délais spécifiques, tels que 2 semaines entre la première consultation chez le médecin généraliste et la consultation chez le spécialiste, 31 jours entre la consultation chez le spécialiste et la décision de traitement, et 62 jours entre la visite chez le médecin généraliste et le début du traitement. Aux États-Unis, il est recommandé de respecter un délai de moins de 10 jours pour consulter un spécialiste, et de moins de 42 jours entre la consultation chez le médecin généraliste et le début du traitement (Blum TG, Morgan RL, Durieux Vérie, et al. *European Respiratory Society Guideline on various aspects of quality in lung cancer care*, 2022). Cependant, en France, il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant les délais optimaux entre chaque étape diagnostique. Il est donc nécessaire de créer un parcours de soin rapide au moment du diagnostic qui soit adapté et dédié à la prise en charge du cancer du poumon en France.

L'Institut Gustave Roussy (IGR), situé à Villejuif en région parisienne, est l'un des 18 centres de lutte contre le cancer (CLC) en France et est reconnu comme le premier centre de lutte contre le cancer en Europe. Avec plus de 49 000 patients accueillis chaque année, cet établissement se distingue par son leadership en termes de nombre de patients traités.

L'IGR participe à l'initiative *InstaDiag Poumon*, mise en place par le Centre International des Cancers Thoraciques. Il s'agit d'un parcours accéléré visant à réduire les délais de diagnostic des cancers du poumon et à atténuer l'anxiété des patients. Le projet InstaDiag, fait partis d'un appel à projets mis en place par l'INCa en 2022, dans le but de « promouvoir la coordination entre les acteurs dans le cadre des cancers de mauvais pronostic ». L'ambition de cet appel à projet est de permettre au système de santé de proposer des parcours de soins optimisés aux patients atteints de cancer de mauvais pronostic, grâce à la mobilisation et la coordination des acteurs de la ville et de l'hôpital.



Figure 50. Logo, parcours de soin InstaDiag

InstaDiag, mis en place dans trois hôpitaux en France (Gustave Roussy à Villejuif, Marie-Lannelongue au Plessis Robinson et Saint-Joseph à Paris), vise à fournir rapidement un diagnostic et un traitement aux patients présentant des images pulmonaires suspectes de cancer. Ce parcours de soins dédié a été conçu pour permettre à tout médecin, où qu'il exerce, et à tout patient, de demander une prise en charge rapide, que ce soit par téléphone ou en ligne. Le patient répond à quelques questions simples et envoie le compte rendu de son scanner thoracique sous forme de photo. Le parcours InstaDiag se différencie principalement par la mise à disposition d'une organisation centrée sur le patient, avec des examens planifiés dans les meilleurs délais pour réduire le stress des patients. Ce parcours est accessible à tout patient présentant une image suspecte de cancer du poumon, qu'il soit français ou étranger. Une coordinatrice assure la liaison entre le patient, les médecins spécialistes et le secrétariat afin d'assurer une organisation optimale des examens. Ce parcours dédié est conçu en plusieurs étapes pour réduire l'errance diagnostique fréquente dans les pratiques habituelles :

Demande initiale de prise en charge

- Le patient ou son médecin traitant remplit un formulaire de demande.
- Une évaluation est alors effectuée pour déterminer la nécessité d'une consultation et d'examens complémentaires. Le dossier est examiné par une coordinatrice dédiée, supervisée par un médecin spécialiste, qui vérifie les examens déjà réalisés et planifie la prise en charge.
- Le choix du lieu de prise en charge parmi les trois sites est basé sur les préférences du patient, son état de santé et les capacités d'accueil de chaque site.

Consultation d'accueil

- Lors de la première visite à l'hôpital, le patient rencontre un médecin spécialiste (possibilité de visioconférence).
- Si des examens initiaux sont jugés nécessaires pour analyser le dossier, ils sont planifiés.

Bilan de la maladie

- Les examens sont principalement programmés en ambulatoire, parfois lors d'une hospitalisation de jour si nécessaire.
- La coordinatrice s'assure de regrouper les rendez-vous et de planifier les délais de chaque examen pour minimiser les déplacements et le stress associé.

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

- Après rassemblement de tous les résultats, une décision concernant le traitement le plus adapté est prise de manière collective.

Consultation d'annonce

- En présence du spécialiste rencontré initialement, le diagnostic de la maladie et la décision thérapeutique sont annoncés.

Figure 51. Organisation du parcours de soin InstaDiag

Les avantages de ce parcours d'orientation rapide par rapport à la prise en charge habituelle sont les suivants :

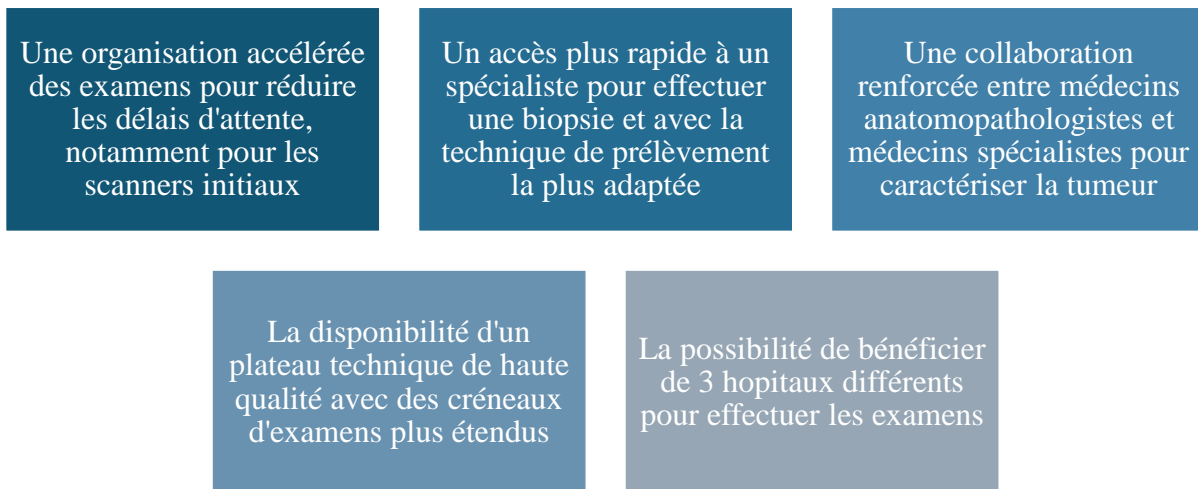


Figure 52. Avantages du parcours de soin InstaDiag

Peu de données sont disponibles à ce jour pour évaluer l'efficacité de ce parcours rapide de diagnostic par rapport à la prise en charge habituelle, ainsi que pour évaluer l'impact sur la prise en charge des patients. Néanmoins, il est évident que ce programme offre une réponse individualisée aux besoins des patients, en proposant un parcours de soins coordonné en fonction de leurs besoins médicaux spécifiques. La qualité du plateau technique à l'IGR devrait permettre une réalisation plus rapide des examens, ainsi qu'une planification plus efficace des examens supplémentaires grâce à la mobilisation d'une coordinatrice dédiée.

Des parcours rapides de diagnostic sont également disponibles pour d'autres types de cancers, tels que le cancer du sein, du foie, du pancréas, les glioblastomes, les cancers thyroïdiens agressifs et certains cancers hématologiques.

3.1.4.2. Étendre la détection de l'EGFR sur le territoire

Le Plan Cancer France (2014-2019) incluait des mesures visant à améliorer le séquençage de l'EGFR, avec pour objectif d'optimiser l'accès à la médecine personnalisée. Concernant les tests moléculaires, ce plan avait pour but de :

- Augmenter le nombre de tests moléculaires
- Progressivement remplacer l'approche "gène par gène" par le séquençage ciblé par NGS
- Substituer le séquençage ciblé par NGS par le séquençage des gènes tumoraux (exome + séquençage ARN)

Les résultats de ce plan ont conduit à une adoption significative de la technologie NGS dans les tests cliniques de routine, où l'EGFR fait désormais partie intégrante du panel de gènes recommandés à analyser, incluant les exons 18, 19, 20 et 21, couvrant également les insertions de l'exon 20. Dans le cadre de cet objectif et de la continuité du Plan Cancer France, tous les

tests de biomarqueurs devraient être proposés de manière adéquate au niveau régional, et les coûts associés seront pris en charge par l'INCa et le ministère français de la Santé.

Grâce au plan cancer France, 28 laboratoires de biologie moléculaire ont été identifiés au niveau national pour soutenir cette initiative et effectuer en routine les examens de biologie moléculaire, comme celui du panel de gènes recommandés de l'EGFR (exons 18, 19, 20 et 21). Cependant, parmi les 28 laboratoires, 23 utilisent le test NGS du panel EGFR recommandé par l'ESMO. Selon une enquête interne, les hôpitaux académiques français (CHU, CHR, CLCC) effectuent 65% de tous les tests de dépistage EGFR en France. Il est essentiel que les centres régionaux de tests (dits « centres référents ») continuent de garantir une efficacité et une réduction des coûts claires. Par exemple, les tests de biomarqueurs avec des délais de traitement suffisamment rapides, effectués dans des installations de tests locales (en ville), n'ont pas besoin d'être centralisés. Les tests doivent être fournis dans des centres régionaux d'expertise, tandis que les traitements doivent être réalisés près du domicile du patient. Cette approche permettrait d'optimiser l'utilisation des ressources et de garantir un accès rapide et efficace aux tests tout en assurant la proximité des traitements pour les patients.

Selon les données de l'INCa, en 2019 et 2020 respectivement, 54% et 52% des tests de NGS effectués en France pour le diagnostic moléculaire des cancers tumeurs solides, sont attribuables au cancer du poumon et à la recherche des mutations activatrices. Cela correspond à 23 000 patients et 19 000 patients testés pour accès à une thérapie ciblée respectivement. De plus, depuis 2018, le nombre moyen de biomarqueurs testés pour accès à une thérapie ciblée par patient ne cesse d'augmenter. L'activité de génétique moléculaire dans le cancer du poumon a augmenté de manière significative entre 2008 et 2016, puis a connu une légère baisse en 2018, avec 22 000 patients ayant bénéficié d'une recherche de mutations activatrices du gène EGFR contre 28 151 en 2017 (selon *Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020*, INCA, 2023). Cette diminution de 5 790 patients s'explique en partie par une augmentation simultanée de la recherche de mutations sur l'ADN tumoral circulant en 2018 (réalisée chez 5 621 patients) par rapport à 2017, bien que ces tests soient également à des fins d'analyse génétique (voir figure 53). Cela souligne un réel dynamisme de l'étendue de la détection de la mutation de l'EGFR sur le territoire.

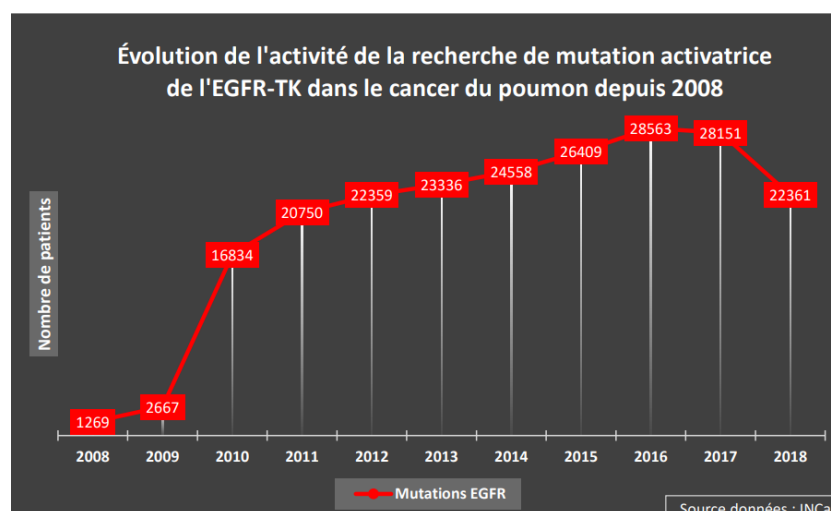


Figure 53. Évolution de l'activité de la recherche de la mutation activatrice de l'EGFR dans le cancer du poumon (tests réalisés sur les tumeurs) depuis 2008, selon INCa en 2020

Cependant, selon les experts médicaux, les médecins spécialistes n'utilisent pas de manière optimale les tests de séquençage moléculaire en pratique courante, ce qui les empêche de tirer pleinement parti de cette technologie et de son potentiel clinique. En effet, l'un des problèmes rencontrés est de déterminer le moment le plus pertinent sur le plan clinique pour réaliser le test génétique au cours du suivi de la maladie. Selon l'ESMO, il est recommandé de faire un test génétique pour déceler l'ensemble des mutations du cancer dès le diagnostic de la maladie et ainsi permettre la mise en place du traitement le plus adapté. Des tests supplémentaires doivent également être réalisés au moment des différents cycles de traitement du patient, et notamment lors des rechutes et de la progression de la maladie. Trop souvent, le test de séquençage EGFR est réalisé afin de rechercher un traitement de derniers recours chez les patients en situation d'impasse thérapeutique. Cela diminue considérablement l'intérêt du test génétique si celui-ci n'est pas réalisé dès le diagnostic de la maladie et à des moments jugés « cliniquement pertinents » au cours du parcours de soins du patient. De plus, le test doit être suffisamment large pour déceler l'ensemble des mutations génétiques d'où la préconisation par l'ESMO de la réalisation systématique d'un test NGS (L. E. Hendriks et al., *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*, 2023). Un autre problème rencontré est la difficulté financière des hôpitaux à assurer les frais liés à la réalisation des tests NGS, et notamment le test par NGS du panel de gènes recommandés de l'EGFR. Les coûts élevés de ces tests rendent souvent leur utilisation difficile, malgré leur importance dans le diagnostic et le traitement du cancer du poumon. En effet, bien que certains tests NGS soient inscrits dans la liste RIHN (Référentiel des actes innovants hors nomenclature) et remboursés temporairement par le fond budgétaire MERRI, ils ne sont pas encore pris en charge par l'assurance maladie. Le RIHN est un « dispositif de soutien à la biologie médicale et à l'anatomopathologie innovantes ». Ce « pilier de soutien à l'innovation » permet une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomopathologie » (selon *Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) – Ministère du travail, de la santé et des solidarités* (sante.gouv.fr)).

Cette situation rend l'accès à ces tests limité et laisse les hôpitaux vulnérables financièrement, car le remboursement des procédures RIHN ne couvre souvent qu'une petite partie des coûts réels (estimée entre 30-50 % des coûts engagés). (Clarisse Audigier Valette, *État des lieux 2022 des pratiques de NGS en oncologie*, 2022). Le remboursement n'est pas à la hauteur du coût réel du test de diagnostic. Certains hôpitaux, disposant de budgets dédiés à la recherche et à l'innovation, peuvent se permettre ces dépenses, tandis que des hôpitaux plus petits se voient contraints de restreindre l'accès à ces technologies pour certains patients et certaines maladies. Cependant, depuis l'instauration du décret du 29 Mars 2024, une réforme du RIHN vise à « fixer de nouvelles modalités du mécanisme de financement et à rendre le recueil de la collecte de données cliniques et médico-économique obligatoire ». Ainsi, les actes de biologie ou d'anatomopathologie sont « éligibles pour des indications pour lesquelles ils n'ont jamais fait l'objet de prise en charge ou de remboursement par l'Assurance Maladie ». Par ailleurs, ils doivent « présenter un caractère de nouveauté ne se limitant pas à une évolution technique des technologies de santé utilisées dans les indications considérées » (selon le décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures).

En résumé, bien que la France reste un leader en Europe et dans le monde en matière de disponibilité des tests de diagnostic et d'un maillage territorial large, la réglementation actuelle limite trop souvent l'accès aux nouveaux tests de diagnostic et à leur prise en charge par l'assurance maladie. De plus, les délais entre l'ajout des nouveaux tests de biomarqueurs (comme l'EGFR) à la liste de remboursement et leur inclusion dans les directives médicales (comme celles de l'ESMO) sont trop longs et ne sont pas alignés avec les pratiques médicales actuelles, ce qui crée des disparités sur le territoire. Bien que le séquençage NGS du panel de gènes recommandés pour l'EGFR soit devenu une pratique courante, son utilisation complète est entravée par des obstacles financiers et logistiques, retardant ainsi le diagnostic et le traitement optimal des patients atteints de cancer du poumon. Les défis liés aux coûts et au remboursement sont les obstacles les plus fréquemment rapportés pour les tests de biomarqueurs en Europe et en France (Clarisse Audigier Valette, *État des lieux 2022 des pratiques de NGS en oncologie*, 2022). Les délais pour l'obtention des résultats des tests moléculaires peuvent également constituer un frein, entraînant des retards dans le diagnostic de la maladie, car ces délais peuvent varier considérablement en fonction de la logistique associée, notamment l'acheminement des échantillons.

Afin de pallier ces obstacles d'accès aux tests de diagnostic innovants pour tous les patients, certaines solutions, à l'échelle nationale et sur le plan réglementaire, peuvent être considérées :

Permettre une approbation parallèle du médicament et des tests associés

Pour garantir une disponibilité synchronisée du médicament et des tests associés, un processus d'approbation parallèle doit être mis en place, englobant à la fois l'approbation réglementaire et le remboursement. De plus, les exigences d'approbation des tests doivent être suffisamment flexibles pour permettre une innovation continue et une évolution, notamment l'ajout de nouveaux biomarqueurs aux panels NGS.

Renforcer les budgets dédiés aux tests de biomarqueurs

Augmenter les budgets diagnostics dédiés pour soutenir le remboursement de tous les tests de biomarqueurs, réduisant ainsi les inégalités d'accès.

Favoriser une répartition égale des centres de référence régionaux de diagnostic

Encourager la création de nouveaux centres régionaux de tests pour améliorer l'efficacité des coûts, le développement de l'expertise technique et l'investissement dans les technologies de séquençage, et permettre des délais de traitement rapides grâce à un volume élevé d'échantillons.

Renforcer l'éducation de toutes les parties prenantes impliquées dans le diagnostic

Pour assurer une meilleure prise en charge des patients, il est essentiel de former les acteurs impliqués. Ces formations devraient couvrir l'utilité des tests de biomarqueurs, les différentes options disponibles et les modalités de remboursement. L'objectif est d'améliorer les résultats

pour les patients. Cela implique également la promotion des lignes directrices de l'ESMO par les groupes scientifiques français.

Mettre à jour les recommandations médicales

Collaborer avec l'ESMO pour développer des directives européennes visant à encourager l'utilisation de tests de diagnostic cliniquement pertinents à divers stades de la maladie. Cela inclut également garantir une mise à jour régulière de ces directives en fonction des nouvelles données cliniques.

3.1.4.3. Vers un dépistage organisé de la maladie

L'enjeu d'un programme de dépistage organisé réside dans l'augmentation du nombre de tumeurs détectées à un stade précoce. Comme il a été souligné à plusieurs reprises, plus de 75 % des diagnostics de cancer sont établis à un stade avancé de la maladie. La communauté médicale ainsi que les patients confirment l'intérêt de mettre en place un dépistage organisé de la maladie pour favoriser la détection de la maladie à un stade plus précoce (*Difficultés dans le parcours de soins et préférences des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe, Assoc. LUCE, 2022*).

L'objectif du dépistage est de détecter le cancer à un stade précoce, avant l'apparition de symptômes, afin d'améliorer les chances de guérison et de limiter les séquelles. L'idée d'instaurer un dépistage organisé du cancer du poumon en France découle des conclusions positives de trois études internationales : le National Lung Screening Trial (NLST) mené aux États-Unis, le NELSON trial mené en Europe et l'étude MILD menée en Italie. L'étude américaine NLST a démontré l'efficacité du dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique à faible dose, comparativement à la radiographie thoracique, chez environ 53 000 patients âgés de 55 à 74 ans présentant des antécédents de tabagisme important. Elle a révélé une réduction de 20 % de la mortalité spécifique et de 6,7 % de la mortalité globale sur une période de cinq ans. (National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR et al., *The National Lung Screening Trial: overview and study design*, 2011). Malgré un taux élevé de faux positifs de 23 %, ces conclusions ont été confirmées par l'essai européen NELSON, qui a inclus plus de 15 000 participants âgés de 50 à 74 ans. Le suivi sur une période de dix ans a montré une réduction de la mortalité spécifique de 24 % (Harry J. de Koning, Carlijn M. van der Aalst, Pim A. de Jong, et al., *Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial*, 2020). De plus, l'étude MILD a également mis en évidence une réduction de 39 % de la mortalité spécifique, sans différence significative entre un dépistage annuel et bisannuel (Pastorino U et al., *Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy*, 2019). À la suite des conclusions des essais NELSON et du National Lung Screening Trial, la Commission européenne recommande le dépistage du cancer du poumon pour les personnes âgées de 50 à 75 ans ayant un historique de tabagisme intensif ou ancien. Cependant, le dépistage par scanner thoracique à faible dose présente certains inconvénients à prendre en compte, comme démontré dans les études mentionnées précédemment (cités dans la figure 54 ci-dessous).

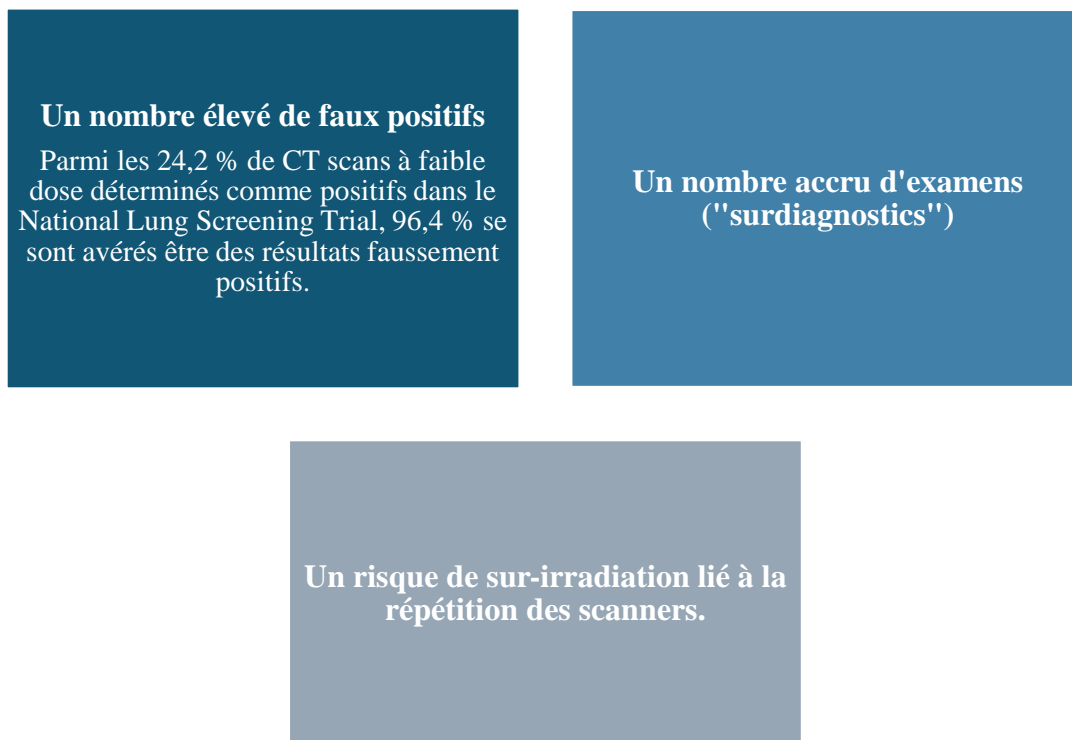


Figure 54. Inconvénients du dépistage par scanner thoracique à faible dose mis en évidence dans les études NLST, MILF et NELSON

Des études ont révélé qu'un scanner à faible dose équivaut à environ 6 mois d'irradiation naturelle (selon Rayonnements ionisants. Exposition aux risques - Risques - INRS [Internet]). Le risque de surdiagnostic et de surtraitement peut entraîner de l'anxiété et exposer les patients à des traitements inutiles. De plus, le dépistage par CT scan à faible dose induit un taux élevé de résultats faussement positifs. Étant donné que les résultats positifs du dépistage nécessitent généralement des examens d'imagerie supplémentaires ou des évaluations diagnostiques invasives, la grande quantité de résultats faussement positifs augmente ainsi considérablement les coûts et les complications possibles associés au dépistage.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) avait initialement exprimé des réserves quant à la mise en place du dépistage du cancer pulmonaire, jugeant ses avantages comme « incertains ». Outre les considérations financières liées à sa mise en œuvre, l'autorité sanitaire soulignait que « la réduction de la mortalité grâce à ce dépistage n'est pas prouvée dans le contexte français » et que cette méthode entraînait un nombre trop élevé de faux positifs. (HAS- Rapport d'orientation - *Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France*, 2016). En 2022, la HAS a finalement recommandé la mise en place d'un programme pilote de dépistage organisé du cancer du poumon, sous la responsabilité de l'Institut National du Cancer (INCa) (Communiqué de Presse de la HAS- *Dépistage du cancer du poumon : la HAS recommande l'engagement d'un programme pilote*, 2022). L'objectif de ce programme pilote est d'évaluer si les modalités de dépistage et l'organisation mises en place permettront d'obtenir un rapport-bénéfice/risque favorable pour une mise en œuvre à plus grande échelle. Bien qu'aucune recommandation n'ait été faite par la HAS concernant les modalités de mise en place du dépistage organisé, et en se basant sur les modalités appliquées dans d'autres pays, le dépistage organisé du cancer du poumon ciblera les adultes âgés de 50 à 74 ans, asymptomatiques,

fumeurs ou anciens fumeurs sevrés depuis moins de 15 ans, ayant une consommation d'au moins 20 paquets-années. Après deux scans thoraciques normaux réalisés à un an d'intervalle, la périodicité du dépistage par scanner thoracique devra être d'au maximum deux ans. (Wilkinson AN et al., *ABC du dépistage du cancer du poumon: Information clé pour les médecins de première ligne*, 2021). Les cliniciens joueront un rôle crucial dans l'identification des patients éligibles, la fourniture d'informations sur les avantages et les risques du dépistage, ainsi que dans la gestion des résultats et de l'anxiété associée. Un premier programme pilote, l'étude « CASCADE », a été lancé, évaluant le rôle de l'intelligence artificielle dans le dépistage auprès d'une population de 2400 femmes à risque, en collaboration avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). L'objectif est de recueillir suffisamment de preuves pour permettre le déploiement généralisé de ce dépistage d'ici à 2030.

3.2. Rôle des professionnels de santé et associations de patients

3.2.1. Rôle du pharmacien

Le pharmacien hospitalier joue un rôle essentiel dans le parcours de soins des patients atteints de cancer, notamment dans la gestion des chimiothérapies, des thérapies ciblées et dans l'accompagnement des patients (par des entretiens pharmaceutiques). Cependant, la charge élevée des patients traités quotidiennement rend difficile la disponibilité du pharmacien. Le système de tarification actuel ne soutient pas adéquatement ces services. Pour pallier ces défis, l'infirmière coordinatrice et le médecin, à l'hôpital, s'assurent de collecter et de communiquer les informations nécessaires aux patients. Grâce au développement de nouvelles thérapies ciblées administrées par voie orale, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase, les patients ne sont plus obligés de recevoir leur traitement à l'hôpital. En ambulatoire, les pharmaciens d'officine sont des acteurs clés, offrant un suivi de proximité et un soutien essentiel aux patients grâce à des programmes d'accompagnement comme le programme « OncoLink ». La coordination entre les équipes hospitalières et les pharmaciens de ville est cruciale pour optimiser les soins et assurer un suivi efficace des patients sous traitements anticancéreux.

3.2.1.1. Rôle du pharmacien hospitalier et actions de pharmacie clinique

Le pharmacien hospitalier est un professionnel de santé essentiel dans le parcours de soins des patients atteints de cancer. Le pharmacien hospitalier peut être amené à interagir avec le patient, à travers des activités de pharmacie clinique et la réalisation d'entretiens pharmaceutiques, de manière réactive ou proactive. Le rôle et l'implication du pharmacien hospitalier peuvent varier en fonction de l'établissement et du nombre de patients admis à l'hôpital. Ce rôle diffère également selon le suivi du patient, que ce soit à l'hôpital (pour les traitements anticancéreux par chimiothérapie) ou en ambulatoire (pour les traitements anticancéreux oraux comme les thérapies ciblées). Actuellement, un nombre élevé de patients sont suivis pour un traitement anticancéreux injectable dans la plupart des hôpitaux français. Les hôpitaux cherchent à alléger certaines de leur activité et principalement le suivi des patients sous traitement anticancéreux oral. L'objectif est de déléguer le suivi des patients sous traitement oral à la médecine de ville et de permettre un suivi plus proche du domicile du patient. Les cancers tendent à devenir des

maladies chroniques, rendant impossible pour les hôpitaux d'assurer le suivi intégral des patients.

Parcours de soin sous anticancéreux injectable

Certains grands hôpitaux français, accueillant entre 200 et 500 patients par jour, réalisent très peu d'entretiens pharmaceutiques actuellement en raison du grand nombre de patients admis pour une chimiothérapie. À l'Institut Bergonié, selon le Dr Lortal, pharmacienne et chef de service de la PUI, environ 200 patients par jour sont traités en ambulatoire pour recevoir une chimiothérapie ou un anticancéreux injectable. Par conséquent, les entretiens pharmaceutiques pour les chimiothérapies ne sont effectués que dans le cadre des essais cliniques de phases précoces et pour l'oncogériatrie, les rendant peu fréquents. Pour les anticancéreux injectables, la pharmacie clinique de l'hôpital ne suit pas les effets indésirables. Ce rôle est délégué à l'infirmière de régulation, qui effectue des appels réguliers 24h à 48h avant les cures de chimiothérapie, pour vérifier l'état du patient et faire le point sur la prochaine cure. Cependant, l'INCa souhaite que des conciliations soient effectuées lors des cures de traitement par anticancéreux injectables à l'hôpital. Il est toutefois très difficile pour la pharmacie hospitalière de les effectuer, car il n'existe actuellement pas de ressources allouées pour financer ces examens.

Parcours de soin sous anticancéreux oral

En ambulatoire, l'Institut Bergonié met en œuvre le projet « OncoLink », initié en 2021 par Unicancer, pour améliorer la prise en charge des patients sous traitement anticancéreux oral. Ce programme vise à structurer la coordination entre les équipes hospitalières et les professionnels de santé en ville, notamment les pharmaciens d'officine et les médecins traitants. Actuellement, plus de 6 710 patients sont inclus dans ce projet, dont plus de 800 patients sont suivis à ce jour à l'Institut Bergonié (selon le site internet dédié au projet OncoLink). Dans le cadre d'OncoLink, les entretiens pharmaceutiques sont essentiels. Ils sont réalisés de manière exhaustive pour tous les patients sous traitement anticancéreux oral, avec une attention particulière portée à la conciliation médicamenteuse, à l'éducation du patient sur son traitement, et à la gestion des effets indésirables. Bien que ces entretiens soient disponibles pour tous les patients, ils ne sont pas effectués de manière proactive à l'Institut Bergonié pour les patients hors du projet OncoLink. Les patients peuvent contacter les pharmaciens (hospitalier et ville) pour discuter de leurs préoccupations, et les questions relatives à l'observance et aux effets indésirables sont souvent traitées par l'infirmière de coordination. Concernant l'osimertinib, il s'agit du deuxième traitement le plus prescrit dans le cadre d'OncoLink à l'Institut Bergonié, soulignant ainsi l'importance de sa prise en charge pour les patients atteints de CPNPC muté EGFR. L'osimertinib est inscrit sur la liste des médicaments remboursés en ville et est prescrit par les médecins oncologues, avec une délivrance en pharmacie de ville. Les hôpitaux ne sont pas autorisés à dispenser ce traitement. Cependant, en raison de son coût élevé, l'approvisionnement en stock de ce traitement reste souvent difficile, mettant en lumière les défis logistiques associés à la fourniture de thérapies orales anticancéreuses en ville.

Ainsi, le pharmacien hospitalier occupe une place importante auprès des patients. Cependant, en raison du nombre élevé de patients recevant des traitements anticancéreux injectables et oraux chaque jour, sa disponibilité est souvent limitée. De plus, le système de tarification actuel ne garantit pas la viabilité financière de ces services. Dans cette optique, l'infirmière coordinatrice et le médecin peuvent jouer un rôle complémentaire en collectant ces informations et en les communiquant ultérieurement.

3.2.1.2. Rôle du pharmacien d'officine et actions en ambulatoire

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui occupe une place importante dans le suivi des patients atteints de cancers, car il est responsable de la délivrance des médicaments en ville (médicaments remboursés en ville) et représente un interlocuteur privilégié pour les patients. Le pharmacien d'officine est disponible pour répondre à toutes leurs questions. Lorsque le traitement est pris en ambulatoire sur une période prolongée (plusieurs mois voire plusieurs années), le pharmacien d'officine peut informer le patient sur d'éventuelles incompatibilités entre médicaments qui pourraient affecter l'efficacité du traitement et la sécurité d'emploi. Il peut également soutenir le patient en partageant des expériences liées à sa maladie et fournir des conseils sur les soins d'hygiène, notamment pour les effets indésirables des traitements (comme la peau sèche, les crampes musculaires, la diarrhée et les maux de tête). Depuis quelques années, le pharmacien d'officine joue un rôle de plus en plus crucial dans l'éducation du patient de sa maladie et l'accompagnement du patient. En effet, il peut réaliser des entretiens pharmaceutiques et des bilans partagés de médication avec les patients, les aidant ainsi à comprendre l'importance de leurs traitements médicamenteux et à améliorer leur qualité de vie au quotidien (selon la loi Hôpital, patients, santé et territoires de 2009). Il doit être à l'écoute des patients et les former aux bonnes pratiques, notamment en ce qui concerne l'observance des traitements, la détection des effets indésirables, le suivi des schémas thérapeutiques, et la capacité à alerter le professionnel de santé approprié en cas d'événements préoccupants. L'objectif est d'autonomiser le patient et de l'impliquer activement dans son traitement. Le pharmacien de ville partage une responsabilité égale avec le pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients en oncologie. Cependant, le pharmacien d'officine ne bénéficie généralement pas de la même formation spécialisée en cancérologie que son homologue hospitalier, ce qui peut influencer son approche et ses conseils. Un financement, dans le cadre de l'avenant 21, est prévu pour les pharmaciens de ville suite à la réalisation d'un entretien d'évaluation et d'au moins deux entretiens thématiques. Cependant, ce dispositif ne fonctionne pas de manière optimale en pratique et peu de pharmaciens d'officine réalisent ces entretiens. Par conséquent, le pharmacien hospitalier doit souvent prendre en charge ces entretiens, alors que le rôle du pharmacien d'officine se concentre principalement sur la détection et l'alerte en cas d'événements.

3.2.1.3. Coordination entre l'équipe hospitalière et le pharmacien de ville

Le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient en ambulatoire et dans la gestion de son traitement par voie orale n'est pas toujours clairement défini. Pendant ce temps, les pharmaciens hospitaliers peuvent être submergés par le nombre croissant de patients pris en charge à l'hôpital. Ainsi, une collaboration entre le pharmacien d'officine et le médecin traitant en ville pourrait contribuer à alléger la charge des hôpitaux, tout en permettant de suivre le patient à domicile et de l'éduquer sur sa maladie et son traitement pour renforcer son autonomie. Dans cette optique, un projet de parcours de soins est en cours d'exploration en France. Ce projet s'inscrit dans une initiative nationale visant à renforcer la coordination des soins pour les patients atteints de maladies chroniques, notamment ceux recevant des traitements anticancéreux oraux à domicile (Plan Cancer 2014-2019). Il implique plusieurs professionnels de santé, notamment le pharmacien hospitalier, le médecin traitant et le pharmacien d'officine, dans le but d'optimiser la prise en charge globale du patient et de favoriser son autonomie.

Projet Oncolink

Avec une augmentation constante du nombre de patients sous anticancéreux oraux dans les établissements hospitaliers dotés de services de cancérologie, il est crucial d'organiser une prise en charge adaptée en dehors de l'hôpital. Le projet OncoLink représente un exemple concret de prise en charge adéquate pour tous les patients suivant un traitement anticancéreux oral en ambulatoire. Ce parcours de soins, grâce à la coordination entre les différents acteurs de santé et à l'implication des professionnels médicaux de proximité, illustre véritablement une approche efficace de la gestion des maladies chroniques. Celui-ci a été financé dans le cadre de l'article 51 de la loi LFSS de 2018.



Figure 55. Logo, Projet Oncolink

L'expérimentation proposée vise trois objectifs principaux :

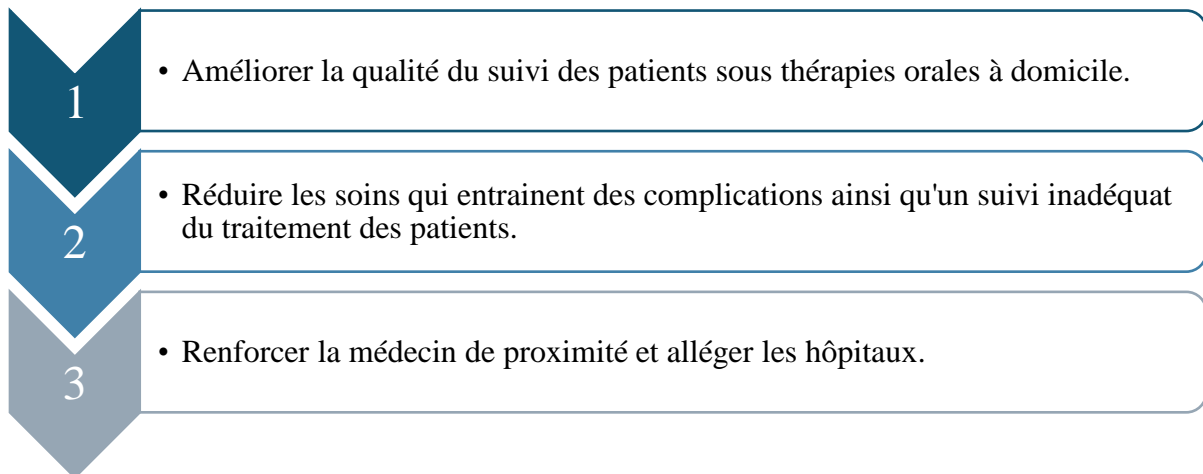


Figure 56. Objectifs du projet Oncolink

Le parcours proposé est structuré en trois étapes distinctes : une première étape pour un cycle de traitement, suivi de deux autres étapes pour trois cycles de traitement chacune. Cette organisation vise à garantir la compréhension du parcours de soins par le patient et à renforcer son autonomie au terme des six mois de suivi.

a) Organisation du parcours de soin

Initiation du traitement	Suivi en ville du patient
<ul style="list-style-type: none"> • Coordination des acteurs impliqués au cours d'un cycle de traitement (soit 1 mois de traitement). • A l'hôpital : le médecin, l'infirmier et le pharmacien voient le patient soit en une journée, soit en plusieurs jours pour assurer un accompagnement éducatif et effectuer une conciliation médicamenteuse. • A l'officine : le pharmacien d'officine est en charge de dispenser le traitement, d'éduquer le patient, et d'expliquer la prise médicamenteuse. • Chez le médecin traitant: le médecin traitant transmet des alertes éventuelles constatées lors des consultations usuelles. • Objectif: établir un lien entre le pharmacien de ville et le médecin traitant. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi coordonné du patient avec les acteurs de proximité au cours de 3 cycles de traitement (soit 3 mois de traitement). • A l'hôpital : échange entre l'hôpital et le patient via téléphone (par infirmière coordinatrice ou pharmacien hospitalier). • A l'officine : dispensation à chaque cycle, entretien pharmaceutique avec le pharmacien et remontée des alertes éventuelles constatées lors de ces entretiens. • Chez le médecin traitant: transmission des alertes éventuelles constatées lors des consultations usuelles. • Objectif: sécuriser l'observance du traitement et assurer l'autonomie du patient.

Figure 57. Modalités et objectifs du parcours de soin adapté Oncolink

b) Limites

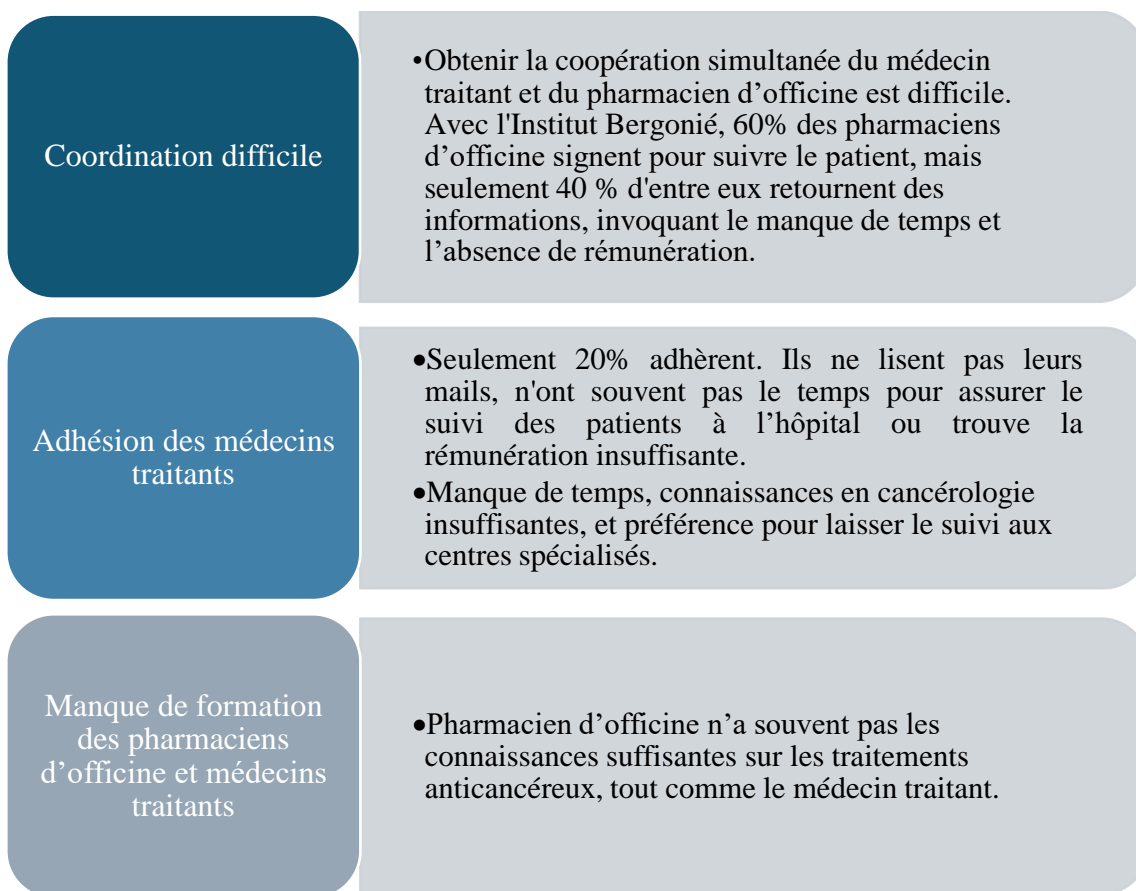


Figure 58. Limites du parcours de soin Oncolink

L'hôpital ne peut pas continuer à suivre tous les patients qui reçoivent un traitement oral en ville, notamment des thérapies telles que l'osimertinib pour le traitement du cancer du poumon. Il est donc nécessaire de déplacer le suivi en ville afin de soulager les hôpitaux de cette charge ambulatoire. Ce parcours de soin représente un objectif à atteindre dans la pratique courante pour le futur, car il permet un suivi plus rapproché du patient dans son environnement, assuré par des acteurs de proximité comme les pharmaciens d'officine et les médecins traitants. Cependant, à ce jour, des obstacles persistent en termes de formation et de financement.

3.2.2. Rôle du médecin spécialiste

Les oncopneumologues exercent dans divers hôpitaux répartis sur l'ensemble du territoire, avec des tailles et des volumes de patients variables. Selon les résultats du questionnaire adressé aux médecins dans le cadre de cette thèse, il est apparu que certains praticiens, qu'ils soient chefs de service ou non, assurent le suivi de plus de 400 patients, tandis que d'autres en prennent en charge moins. La gestion de ces patients est effectuée par une équipe médicale pluridisciplinaire, regroupant différents spécialistes (pneumologues, chirurgiens, etc.), au sein des services d'oncologie thoracique des hôpitaux. Lorsqu'un médecin spécialiste reçoit un patient à l'hôpital pour une suspicion de cancer du poumon, suite à la découverte de nodules suspects sur une radiographie, il doit réaliser un diagnostic complet de la maladie. Cela inclut

un examen clinique approfondi, des évaluations radiologiques, des analyses anatomopathologiques et de biologie moléculaire. L'objectif est d'identifier le type de cancer, le stade de la maladie et la présence éventuelle d'altérations génétiques sous-jacentes. Le médecin spécialiste est ainsi en mesure de confirmer le diagnostic et de le communiquer au patient.

Il est crucial de toujours garder à l'esprit que, dans les parcours de soins en cancérologie, la préservation de la qualité de vie du patient et de sa famille constitue une priorité fondamentale. Ce principe guide les décisions thérapeutiques dès le début de la prise en charge, tout au long de la maladie et pendant le suivi. Maintenir une bonne qualité de vie implique de considérer les stratégies thérapeutiques appropriées, y compris les soins de support et les soins palliatifs anticipés lorsque nécessaire. Il est également essentiel de prévoir la gestion des symptômes physiques tels que la douleur, les déficits fonctionnels et la nutrition, ainsi que de prendre en charge les souffrances psychologiques et existentielles, ainsi que les difficultés sociales auxquelles les patients peuvent être confrontés.

Rôle au moment du diagnostic de la maladie

Le médecin spécialiste est responsable de confirmer le diagnostic de la maladie lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) menées au sein de l'établissement. Selon l'enquête menée par l'Association européenne du Cancer du Poumon (LUCE) auprès des patients en Europe, les patients ont identifié trois principaux types d'informations, fournies par le médecin spécialiste, qui pourraient être améliorées : les options de traitement disponibles, les avantages et inconvénients de chaque option de traitement et les effets indésirables et risques liés au traitement (LUCE – Rapport d'enquête, *Difficultés dans le parcours de soins et préférences des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe*, 2022). De plus, les répondants à l'enquête ont également souligné certaines mesures clés à mettre en place pour améliorer leur expérience au cours du parcours de diagnostic : des services rapides pour réduire les délais d'attente grâce à des suivis accélérés, fournir le nom et les coordonnées d'une personne de l'équipe de soins à contacter en cas de besoin, fournir un plan d'action et des informations claires sur le processus de diagnostic.

Les réponses collectées à travers l'enquête menée par le LUCE soulignent que le parcours de soin au moment du diagnostic peut être amélioré et le médecin spécialiste a un rôle important à jouer. Cela demande des efforts supplémentaires d'organisation et de délivrance des soins par les médecins spécialistes. Il est important de noter que le nombre de médecins est très restreint par rapport au nombre croissant de patients atteints de CPNPC muté EGFR.

Rôle après l'initiation du traitement

Le médecin spécialiste, à la suite de la consultation d'annonce et de l'initiation du traitement du patient, est impliqué dans l'éducation thérapeutique du patient, tout comme d'autres professionnels de santé tels que le pharmacien. En effet, le médecin doit partager avec le patient les principes généraux du traitement, les principaux effets indésirables attendus, les conséquences sur les activités quotidiennes, les visites à l'hôpital, etc. La brochure du traitement et un carnet patient sont remis au patient pour faciliter sa compréhension et l'aider dans la gestion de son traitement. Le médecin spécialiste, en association avec l'infirmier de cancérologie, doit également mettre en place un plan personnalisé de soins (PPS) afin de

prendre en compte toutes les facettes du patient (aspect physique, émotionnel, spirituel) pour assurer une meilleure prise en charge du patient. Selon la même enquête menée par LUCE, les participants ont signalé qu'un manque d'informations persiste après l'initiation du traitement. En effet, la moitié des participants ont souligné l'importance de l'utilisation de mots et de termes courants et d'avoir des discussions plus approfondies et plus fréquentes avec leur spécialiste pour mieux comprendre les informations liées au traitement. Cela souligne que les médecins spécialistes doivent améliorer leur communication, peut-être en développant des outils pour être plus efficaces sur les informations clés à transmettre. De plus, la moitié des participants ont aussi indiqué ne pas avoir partagé tous les aspects de leur état de santé avec leur équipe de soins. Les participants estiment que les besoins des sphères émotionnelle, physique et sociale ne sont pas satisfaits. Cela souligne également que le recueil d'information et la mise en place du plan personnalisé de soins par l'équipe soignante peuvent être améliorés. Les soins de support font partie des composants essentiels pour un parcours de soins optimal lors d'une prise en charge pour un cancer. Toutefois, une partie des participants ont reconnu que leurs besoins ne sont pas suffisamment pris en compte par les équipes de soins. Un grand nombre de participants recommandent que les équipes médicales doivent informer les patients sur les soins de support avant de commencer le traitement (LUCE – Rapport d'enquête, *Difficultés dans le parcours de soins et préférences des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe*, 2022).

L'offre de soins et la gestion du traitement varient considérablement en cancérologie en fonction du type de traitement, de sa voie d'administration et de la durée d'administration. Dans le cas d'un traitement anticancéreux oral, le patient n'est pas hospitalisé, ce qui réduit considérablement le nombre de visites à l'hôpital, rendant cette approche plus appréciée par la majorité des patients.

En ambulatoire, pour assurer un suivi adéquat sous traitement anticancéreux oral, une infirmière en cancérologie effectue des appels téléphoniques aux patients, 8 et 15 jours après le début du traitement, afin d'évaluer la tolérance et l'observance du traitement. Après le premier mois de traitement, le suivi se poursuit par des appels mensuels, sauf pour les cas complexes où il peut être plus fréquent. À la fin du premier mois de traitement, le patient retourne à l'hôpital pour évaluer avec le médecin spécialiste la tolérance et l'observance du traitement. Afin d'évaluer l'efficacité du traitement et la réduction ou non des lésions tumorales, des visites d'évaluation et des imageries (CT scan, IRM cérébrale, PET scan ou PET/CT scan) sont réalisées après trois mois de traitement. Au-delà de trois mois de traitement, les patients sont vus tous les trimestres par le médecin pour effectuer de nouvelles visites d'évaluation et des imageries.

Pour les traitements par chimiothérapie, le patient est hospitalisé en hôpital de jour lors de chaque administration, selon un calendrier spécifique en fonction du traitement. Les infirmiers en oncologie effectuent des appels téléphoniques hebdomadaires après le premier mois pour surveiller la tolérance. Les patients sont vus par le médecin spécialiste à chaque cure de traitement. Avant chaque administration, une consultation médicale est effectuée pour confirmer que le patient est apte à recevoir le traitement. Tous les trois mois, l'évaluation de l'efficacité est réalisée par des imageries (comme dans le cas d'un suivi pour traitement anticancéreux oral).

Selon la même enquête menée par le LuCE, les mesures les plus importantes mises en avant par les participants de l'enquête pour améliorer le suivi par l'équipe soignante sont :

Recommandations pour améliorer le suivi par l'équipe soignante (n=991)

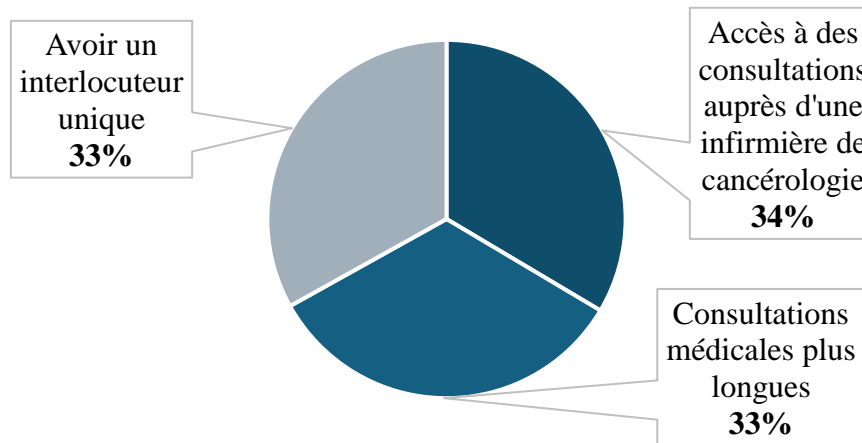


Figure 59. Mesures à implémenter pour améliorer le suivi par l'équipe soignante à l'hôpital en cancérologie, selon les répondants de l'enquête du LUCE (LUCE – Rapport d'enquête, *Difficultés dans le parcours de soins et préférences des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe, 2022*)

3.2.3. Rôle du médecin généraliste

Le rôle du médecin généraliste est crucial à toutes les étapes du parcours de soin du patient, en collaboration avec l'équipe hospitalière. Souvent, c'est le médecin généraliste qui émet en premier la suspicion de la maladie, étant le premier professionnel de santé consulté par le patient. Il prescrit généralement la première radiographie du thorax et oriente ensuite le patient vers un spécialiste. De plus, le médecin généraliste joue un rôle de soutien et de référence important pour le patient, tant pour les questions liées à sa maladie que pour les difficultés émotionnelles et psychologiques à surmonter. Les aidants et les proches du patient se tournent également vers le médecin généraliste pour de nombreuses interrogations.

Le rôle du médecin généraliste, dans le cadre de la prise en charge d'un patient sous un traitement anticancéreux, est polyvalent :

- Il évalue les besoins en soins de support, et les besoins sur le plan social du patient
- Il met à jour le dossier du patient et l'ensemble des informations complémentaires à disposition pour aider au diagnostic
- Il assure les soins en ambulatoire, en lien avec l'équipe spécialisée, et en particulier les traitements symptomatiques en soins de support et soins palliatifs

Selon la même enquête menée par le LuCE, les répondants ont souligné que certaines activités sont à améliorer, comme notamment : améliorer la formation des médecins généralistes pour accélérer le diagnostic. En effet, plus d'1 personne interrogée sur 3 a insisté sur le fait qu'il était

indispensable d'améliorer la formation des médecins généralistes pour contribuer à une détection précoce, et sur l'importance de réduire les délais d'attente au cours du parcours de diagnostic (LUCÉ – Rapport d'enquête, *Difficultés dans le parcours de soins et préférences des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe*, 2022). Cependant, pour accélérer le diagnostic des patients atteints de CPNPC muté EGFR, renforcer la formation des médecins généralistes ne suffit pas. L'accessibilité aux imageries pour réaliser une première radiographie est certes un domaine à améliorer, mais le retard du diagnostic ne relève pas uniquement de la responsabilité du médecin généraliste. La complexité de la maladie, caractérisée par l'absence de symptômes révélateurs aux stades précoces, explique la difficulté à diagnostiquer la maladie à un stade précoce.

3.2.4. Associations de patients en France

En France et dans le monde, les associations de patients jouent un rôle primordial aux côtés des personnes atteintes de cancer du poumon et de leurs proches. En France, trois associations de patients majeures se distinguent : Patients en Réseau (Mon Réseau Cancer du Poumon), De l'Air ! et ALK+ROS1. Ces associations travaillent en étroite collaboration avec les sociétés savantes spécialisées dans le cancer du poumon, regroupant des médecins experts et des leaders d'opinion, ainsi qu'avec les laboratoires pharmaceutiques. De plus, Mon Réseau Cancer du Poumon est membre de l'Association européenne du Cancer du Poumon (LUCÉ) depuis 2019. Cette coalition rassemble plus de 20 associations nationales à travers toute l'Europe et s'engage à défendre les intérêts des personnes touchées par le cancer du poumon, tout en développant un réseau visant à atténuer l'impact de cette maladie dans la société.

Ces associations de patients sont souvent fondées et dirigées par des patients, ainsi que par des proches ou des aidants. Forts de leur expérience, ces patients comprennent l'importance de la solidarité et du partage d'informations et d'expériences entre les personnes atteintes de la maladie. En formant des associations, ils cherchent à renforcer la voix des patients dans les décisions de santé et à garantir que leurs besoins restent au cœur des actions entreprises. Certains patients peuvent agir en tant que « patients experts » et participer activement au fonctionnement des associations. Les associations de patients ont pour missions principales :

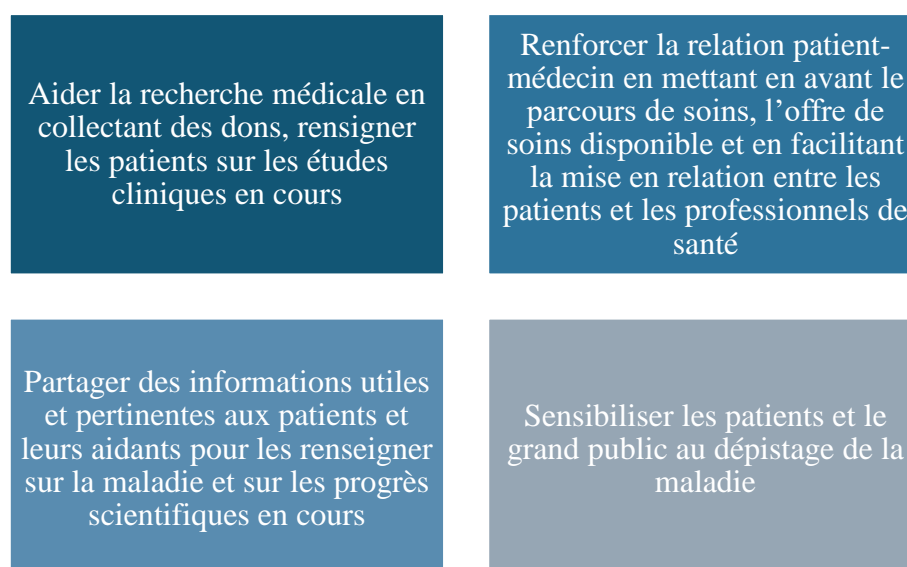


Figure 60. Missions principales des associations de patients en France

Les associations de patients impliquées dans la lutte contre le cancer du poumon jouent un rôle crucial en cherchant à remédier à certaines problématiques ou questionnement des patients, comme notamment :

- D'après les résultats de l'enquête IPSOS, menée pour Astrazeneca, et les réponses des participants à l'enquête du LuCE, les patients sont trop souvent insuffisamment informés sur leur maladie (LUCE – Rapport d'enquête, *Vécu et qualité de vie des personnes impactées par le cancer du poumon*, 2021).
- De nombreux patients doivent faire face à une charge psychologique et émotionnelle importante, éprouvant des craintes et du stress liés aux traitements et à leur avenir (LUCE – Rapport d'enquête, *Vécu et qualité de vie des personnes impactées par le cancer du poumon*, 2021).
- Une enquête réalisée par Johnson&Johnson a révélé un manque de sensibilisation chez certains patients quant à la reconnaissance des symptômes, ce qui retarde souvent leur consultation médicale.
- Selon la même enquête, malgré l'efficacité prouvée des traitements et l'existence de solutions pour gérer les effets indésirables des traitements, certains patients peuvent refuser un traitement en raison des effets indésirables ou de son manque d'efficacité perçue.

3.2.4.1. Des associations dédiées aux patients et aux aidants

L'association Patients en Réseau s'appuie sur des comités scientifiques pluridisciplinaires et a pour objectif de créer des réseaux sociaux privés (exemple Mon Réseau Cancer du Poumon) pour faciliter la vie des patients face à la maladie. Ainsi, les membres peuvent partager leurs expériences, trouver des informations fiables et des ressources pratiques telles que des adresses utiles, des articles et ressources sur les progrès dans le traitement de la maladie, ainsi que des informations liées au cancer. La création de ces réseaux sociaux a pour objectifs de : -rompre l'isolement des patients et faciliter l'échange entre patients et aidants, -fournir des espaces dédiés aux patients et aux proches aidants pour partager leur expérience, -diffuser des informations fiables et pertinentes sur la maladie, les traitements disponibles, les études cliniques en cours. L'association diffuse et partage des informations coconstruites avec son comité scientifique. À ce jour, le comité scientifique de Mon Réseau Cancer du Poumon réunit des médecins avec une forte expertise dans le domaine du cancer du poumon en France, tels que le Pr Besse de l'Institut Gustave Roussy et le Dr Girard de l'Institut Curie. Parmi les outils développés par les associations, des applications éducatives peuvent être mises à la disposition des patients. L'association propose un programme de webconférences pour répondre aux questions des patients et de leurs proches. Ces webconférences, tenues régulièrement, abordent divers sujets très utiles pour les patients, animés par des médecins spécialistes qui discutent des progrès thérapeutiques en cours. Par ailleurs, les associations de patients contribuent à l'innovation en aidant à la mise en place de solutions d'accompagnement des patients. L'association Patients En Réseau s'est ainsi associée à Continuum+ (solution d'accompagnement des patients) pour expérimenter les modalités de suivi « AKO ». Les solutions « AKO@dom », « AKO@pro » et « AKOpharma » sont en cours d'expérimentation sur le terrain pour offrir un accompagnement aux patients à domicile, durant le suivi de leur traitement anticancéreux oral et lors des entretiens pharmaceutiques en ville. La mise en place de ces solutions et le lancement de la phase pilote ont été possibles grâce à l'implication de l'association et à l'avis des patients experts.

3.2.4.2. Des partenariats avec les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques travaillent étroitement avec les associations de patients pour mieux comprendre les réalités vécues par ces derniers dans leurs parcours de soins, et ainsi proposer des solutions et des traitements les plus adaptés possibles. Cette collaboration est assurée par une équipe dédiée au sein du laboratoire. Chez Johnson&Johnson, cette équipe fait partie du département de la Communication (en dehors des services marketing et ventes), appelé le « Pôle patient », qui est composé de 5 personnes chargées des relations et de la communication avec les associations de patients.

Plus spécifiquement, le Pôle patient interagit avec les associations de patients pour échanger des informations essentielles pour certaines activités de R&D du laboratoire. Par exemple, chez Johnson&Johnson, le département en charge de la conduite des études cliniques partage avec les associations de patients les consentements, en cours d'élaboration, pour les études cliniques afin qu'ils soient examinés et commentés. Cette démarche à visée informative permet d'adapter les documents en fonction des besoins précis des patients, ce qui s'avère être une pratique très utile en recherche clinique. Depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne régissant la conduite des études cliniques, un résumé des résultats des études cliniques doit être partagé avec les patients participant à l'étude. Ce résumé est également soumis en amont aux associations de patients pour examen et validation avant d'être communiqué aux patients. De plus, les laboratoires pharmaceutiques peuvent organiser des réunions avec plusieurs patients experts issus de diverses associations afin de discuter de sujets tels que le parcours de soins des patients en France. Ces réunions permettent de comprendre, par exemple, les difficultés rencontrées par les patients tout au long de leur parcours de soins. Ces informations permettent d'avoir des données pratiques basées sur l'expérience des patients et de les mettre à disposition pour améliorer les pratiques médicales et ainsi mieux répondre aux besoins des patients.

De plus, en ce qui concerne l'accès au marché, les associations de patients peuvent être sollicitées par la HAS pour contribuer à l'évaluation du dossier d'un médicament. En effet, la Haute Autorité de Santé (HAS) peut lancer un appel à contribution et les associations de patients peuvent apporter des informations (sous la forme d'un questionnaire) qui seront revues au cours de l'évaluation du dossier. Des informations telles que la gravité de la maladie, sa rareté, les besoins médicaux non satisfaits, ainsi que l'existence ou non de traitements efficaces peuvent être communiquées par les associations. Cependant, il est difficile de mesurer l'impact de cette contribution sur la décision finale de la HAS.

3.3. Médecine de précision et développement des nouvelles thérapies ciblées

3.3.1. L'essor de la médecine de précision

Conformément à la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 proposée par le gouvernement l'année dernière, il est recommandé de faciliter l'accès des patients aux innovations diagnostiques et thérapeutiques sur tout le territoire. Les ambitions de la France sont grandes, comme en témoigne la mise en place du Plan « Médecine France Génomique 2025 ». Ce plan vise à développer le leadership français en matière de médecine de précision, d'intégrer cette médecine dans le parcours de soins pour tous les patients et la rendre disponible pour toutes les maladies. Ce plan souligne l'ambition de rendre la médecine de précision accessible à tous, en accord avec le principe d'égalité constitutionnelle.

Les avancées dans le domaine du diagnostic moléculaire ont révélé que, dans le cas du cancer du poumon, il existe une variété de cancers distincts, chacun ayant des altérations génétiques spécifiques et des caractéristiques biologiques uniques. Les données moléculaires obtenues à partir des tissus tumoraux permettent de personnaliser la prise en charge thérapeutique de chaque patient. L'objectif de la médecine de précision est d'adapter le traitement aux caractéristiques biologiques spécifiques de chaque individu, en suivant les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Les professionnels de santé collectent toutes les informations biologiques possibles en réalisant une série de tests. Le traitement en médecine de précision commence généralement par des analyses génétiques et moléculaires pour identifier les particularités uniques de chaque patient. À partir de ces informations, un profil personnalisé est établi et comparé à ceux d'autres patients pour déterminer à quelle sous-population le patient appartient. Ensuite, un traitement adapté est appliqué en fonction des caractéristiques biologiques spécifiques de la tumeur identifiée. En d'autres termes, la médecine personnalisée consiste à collecter et à analyser des données pour catégoriser les patients et leur offrir le traitement le plus approprié (ou affiner le diagnostic) au moment opportun. En évitant des soins inutiles et en optimisant les traitements, ce concept présente des avantages tant économiques que médicaux. Cette approche complexifie le traitement du cancer, car un nombre croissant de gènes sont analysés, offrant ainsi davantage d'options thérapeutiques. Ainsi, pour gérer cette complexité croissante et exploiter pleinement le potentiel de la médecine de précision, une évolution des pratiques de diagnostic clinique et de prise de décision est indispensable. Les approches de la médecine de précision ont un impact autant sur le système de santé que sur la prise en charge des patients.

Cette approche personnalisée offre plusieurs avantages :

Utilisation efficace des ressources de santé

- Lorsque le diagnostic traditionnel, basé sur l'histopathologie et l'immunohistochimie est insuffisant, les tests génétiques comme le NGS peuvent identifier des variants diagnostiques, améliorant ainsi la précision du diagnostic et évitant des procédures invasives et coûteuses. Cela permet une allocation plus efficace des ressources de santé, et ainsi de faire des économies.

Amélioration de l'efficacité des traitements

- Les altérations génétiques sous-jacentes peuvent influencer la réponse au traitement et la récurrence tumorale. En identifiant des biomarqueurs spécifiques, comme les mutations d'insertions de l'exon 20 de l'EGFR, des traitements spécifiques peuvent être administrés et remplacent des traitements moins efficaces comme la chimiothérapie.

Réduction des effets indésirables

- Les altérations génétiques peuvent également influencer le risque d'effets indésirables associés à des traitements spécifiques. Le génotypage préalable au traitement peut aider à réduire ces risques, garantissant ainsi une meilleure tolérance au traitement.

Meilleure observance du traitement

- Les décisions de traitement par thérapie ciblée et à l'identification des biomarqueurs peuvent améliorer l'adhésion des patients au traitement, car ils comprennent mieux la nécessité et la pertinence du traitement personnalisé.

Figure 61. Avantages de la médecine de précision dans l'offre de soins

En résumé, la médecine de précision permet une approche plus adaptée à chaque patient, et conduit à une meilleure gestion des ressources de santé, une amélioration de l'efficacité des traitements, une réduction des effets indésirables et une meilleure observance du traitement. En revanche, il existe des défis connus associés à l'utilisation de cette médecine de précision en pratique clinique :

- Liés aux coûts et au remboursement par la sécurité sociale. Ils représentent, à ce jour, les obstacles les plus fréquemment signalés à l'utilisation des tests de biomarqueurs (comme mentionné précédemment).
- Liés à la complexité de prélever du tissu tumoral dans certains cas de tumeur difficile d'accès et chez certains patients considérés comme fragiles. La biopsie liquide est une solution efficace pour remédier à cette difficulté.

- Liés à des délais variables pour obtenir les résultats des tests moléculaires. Les acteurs impliqués rapportent généralement un délai d'au moins 10 jours, mais ce délai peut considérablement être plus long pour les centres non référents.
- Liés à l'interprétation clinique des biomarqueurs, le choix des traitements et leur place dans la stratégie thérapeutique. Avec le développement de nouvelles molécules et l'émergence de nouvelles données cliniques, la prise en charge thérapeutique va se renforcer au cours des prochaines années et de nouvelles options vont être disponibles (en parallèle de l'essor des tests pour détecter des biomarqueurs de résistances aux traitements standards).

L'identification des biomarqueurs joue un rôle décisif, notamment dans l'identification des mécanismes de résistance de la maladie. Ces nouveaux biomarqueurs ouvrent la porte au développement et au ciblage de nouvelles voies de signalisation, et offrent ainsi de nouvelles options thérapeutiques au patient. L'identification de ces biomarqueurs est rendue possible par la mise à disposition sur le territoire de technique de séquençage génétique efficace et appropriée, ainsi que par une répartition homogène de ces tests sur le territoire. De plus, il est important que la détection de certains biomarqueurs soit quantifiée et définie de manière consensuelle et homogène pour tous les professionnels de santé (cas de la quantification de l'amplification HER2 et cMET).

3.3.2. Biomarqueurs et mécanismes de résistance

Malgré une réponse qui perdure en moyenne un an et demi, presque inévitablement les tumeurs développent une résistance à l'osimertinib, qui entraîne la rechute des patients et la progression de la maladie (Leonetti A et al., *Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer*, 2019). Il est intéressant de comprendre comment ces mécanismes de résistances apparaissent et d'identifier l'étiologie de ces mécanismes. Nous verrons quelles sont les nouvelles thérapies ciblées en cours de développement ainsi que certaines stratégies qui permettent de prévenir leur apparition.

Le phénomène de résistance à un traitement découle de la pression exercée au cours du temps sur les cellules cancéreuses et l'émergence d'un phénomène de sélection clonale spatiale et temporelle. Le phénomène de sélection clonale est alimenté par l'acquisition aléatoire de mutations génétiques au cours des différents cycles de multiplication des cellules cancéreuses. La vitesse à laquelle la sélection clonale se produit est conditionnée par l'impact fonctionnel induit par les altérations génétiques qui sont acquises de manière séquentielle dans les cellules cancéreuses, et par l'environnement dans lequel elles se trouvent. Dans les formes de CPNPC mutées EGFR, la pression sélective exercée par les TKI-EGFR peut entraîner soit l'élimination de certains clones et favorise consécutivement la sélection de cellules dépourvues de la mutation initiale, soit l'apparition *de novo* de mécanismes de résistance dits « dépendant de l'EGFR » (Vasan N et al., *A view on drug resistance in cancer*, 2019).

Ainsi, les mécanismes de résistance peuvent apparaître à cause :

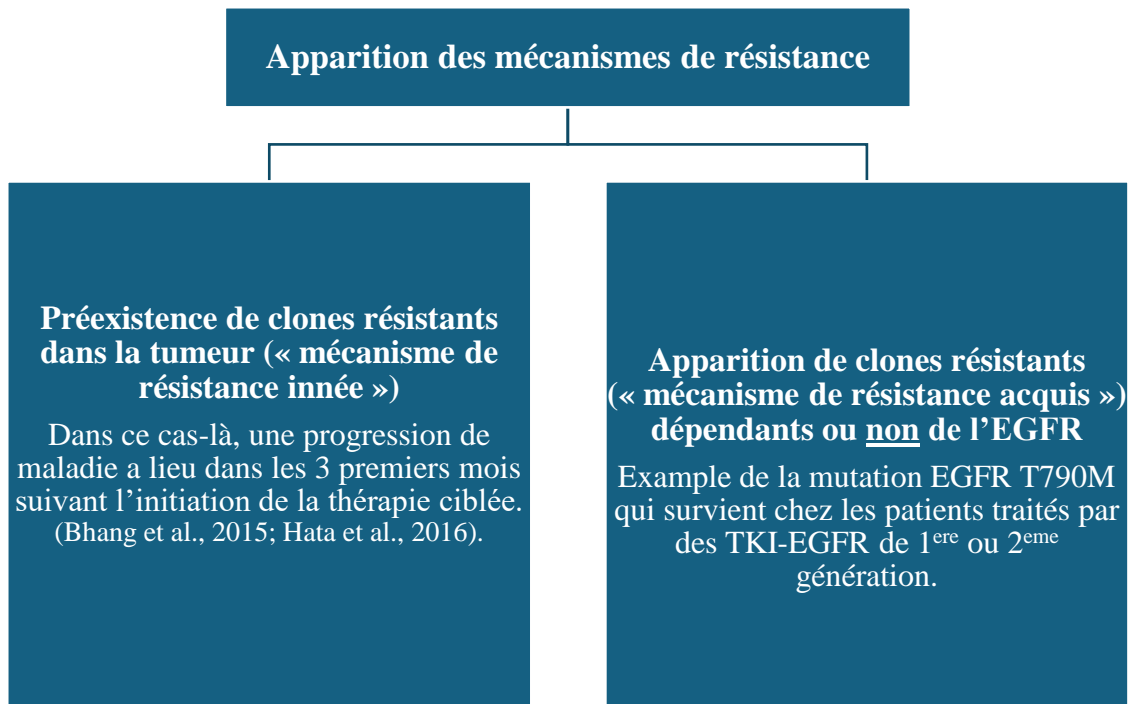


Figure 62. Origine des mécanismes de résistance aux traitements ciblés dans les tumeurs mutés EGFR (Passaro A et al., 2021)

Ainsi et selon l'hétérogénéité tumorale, la préexistence de clones résistants ainsi que l'apparition de mécanismes de résistance adaptative dite de « tolérance induite » déterminent le moment de la résistance aux TKI-EGFR (Santoni-Rugiu et al. *Intrinsic resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: differences and similarities with acquired resistance*, 2019). Pour pallier ces résistances, des TKI-EGFR de nouvelle génération (3^{ème} génération) ont été développés et comportent des propriétés de liaison plus puissantes et irréversibles (comme l'osimertinib), évitant ainsi la liaison compétitive à l'ATP aux domaines mutés, comme pour les anciens TKI. Des combinaisons de différents traitements (y compris d'autres TKI-EGFR, des anticorps monoclonaux, la chimiothérapie et des vaccins) sont actuellement à l'étude afin de contribuer à prévenir l'émergence des clones résistants. Ces stratégies de combinaison pourraient retarder la résistance de manière préventive en ciblant des sous-clones spécifiques qui pourraient émerger sous l'effet de la pression sélective, et ainsi limiter l'apparition de mécanisme de résistance adaptative. Parmi les mécanismes de résistances aux EGFR-TKI, on distingue :

- Les mécanismes de résistance « on-target » de l'EGFR (dépendant de l'EGFR).
- Les mécanismes de résistance « off-target » (indépendants de l'EGFR).

Les incidences relatives des mécanismes de résistance sur cible (dépendants de l'EGFR) et hors cible (indépendants de l'EGFR) diffèrent considérablement en fonction du TKI-EGFR utilisé. En effet, pour les thérapies ciblées de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, une résistance dépendante de l'EGFR se produit dans la majorité des cas. En revanche, seulement environ 10 à 15 % des patients recevant un traitement de 3^{ème} génération, l'osimertinib, en 1^{ère} ligne de traitement, présentent des mécanismes de résistance sur cible (Ramalingam, S. S. et al., *LBA50*

Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study, 2018). De plus, en 2^{ème} ligne de traitement, la résistance dépendante de l'EGFR survient chez 20 % des patients traités par osimertinib. (Sequist, L. V. et al., *Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors*, 2011). Les mécanismes de résistances apparaissent plus facilement après plusieurs lignes de traitement et après traitement sous osimertinib.

Mécanismes de résistance dépendants de l'EGFR

Les altérations de l'EGFR, causées par l'acquisition d'une résistance ciblée, induisent une modification dans la conformation spatiale des résidus d'acides aminés permettant ainsi de contourner les mécanismes d'action des différents traitements ciblés. L'ordre et le contexte d'apparition de différentes mutations conditionnent les réponses aux différentes lignes de traitement. D'un point de vue pratique, la recherche des biomarqueurs de la résistance secondaires aux TKI-EGFR doit être effectuée en pratique courante. Parmi ces mutations « on-target » de l'EGFR, on retrouve principalement : - mutation T790M - mutation C797X (voir figure 38).

a) Mutation T790M

La substitution d'acides aminés Thr790Met résulte d'une mutation de l'exon 20 de l'EGFR et cette mutation est responsable d'un blocage stérique de la liaison des TKI-EGFR de première et deuxième génération au site de liaison à l'ATP sur l'EGFR. Cette mutation est retrouvée chez 50 à 60 % des patients recevant du géfitinib, de l'erlotinib ou de l'afatinib. En revanche, cette mutation préserve la sensibilité aux TKI-EGFR de 3^{ème} génération (l'osimertinib) (Sequist, L. V. et al., *Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors*, 2011). De plus, cette mutation n'est pas retrouvée uniquement chez des patients traités sous TKI-EGFR de 1^{ère} ou 2^{ème} génération mais également chez des patients naïfs de traitement par TKI. Cette mutation est toujours présente chez 50% des patients au moment de la progression de la maladie par traitement osimertinib en 2^{ème} ligne de traitement selon les données de génotypage plasmatique issues de l'essai AURA3. En revanche, des patients ont montré une perte de la mutation T790M au moment de la progression sous osimertinib, suggérant que l'EGFR T790M existait en tant que sous-clone. Cet événement est associé à l'apparition de mécanismes de résistance hors cible, y compris la modulation d'autres voies de signalisation oncogéniques, ou bien l'émergence de mutations de gènes oncogènes secondaires, de réarrangements chromosomiques, ou d'une transformation histologique. (Papadimitrakopoulou, V. A. et al., *LBA51 Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study*, 2018). Il est à noter que la perte de la mutation T790M est associée à une résistance plus précoce et à un pronostic de la maladie plus négatif.

Étant donné les résultats d'efficacité obtenus en première ligne par l'osimertinib, celui-ci est rapidement devenu le traitement de référence en première ligne. Par conséquent, l'incidence de la mutation T790M en tant que mécanisme de résistance devrait devenir moins importante avec le temps. En revanche, il y a actuellement de nombreux traitements en développement qui sont sensibles à la mutation T790M et qui souhaitent démontrer une efficacité supérieure face à l'osimertinib.

b) Mutations C797X

Les mutations C797X ont émergé comme le mécanisme de résistance à l'EGFR le plus fréquent sous osimertinib. La cystéine 797 représente le site de liaison covalente de l'osimertinib, indépendamment de la présence de mutations T790M. La sérine est l'acide aminé le plus fréquemment substitué (p.Cys797Ser). En termes d'incidence de cette mutation C797X, elle a été détectée dans 15% des échantillons sanguins de patients présentant une progression de la maladie sous l'osimertinib en deuxième ligne dans l'essai AURA3, tandis que des incidences plus élevées (22 à 25 %) ont été observées dans de plus petites cohortes de biopsies tissulaires de patients positifs pour T790M recevant l'osimertinib. Dans le contexte de première ligne, l'incidence de la mutation C797X au moment de la progression de la maladie est plus faible et a été retrouvée dans seulement 7 % d'une petite cohorte de patients (91 patients) dans l'essai FLAURA.

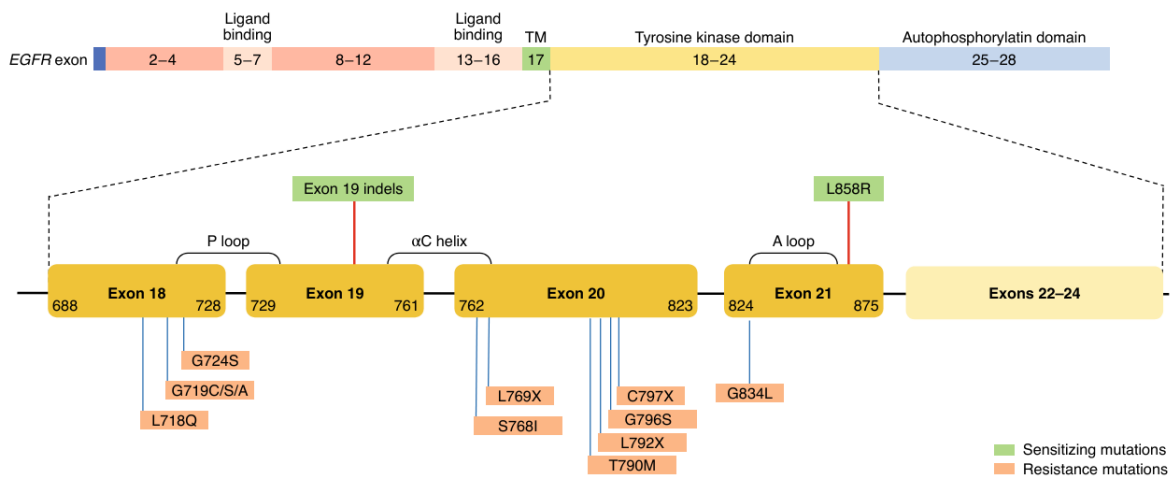


Figure 63. Aperçu des mutations à l'origine des mécanismes de résistance « dépendants de l'EGFR » (Passaro A et al., 2021)

Ainsi, il est cliniquement nécessaire de limiter l'apparition de ces mécanismes de résistances dépendants de l'EGFR. Selon les données d'incidence, il est recommandé de débiter en 1^{ère} ligne de traitement avec un TKI-EGFR de 3^{ème} génération et ainsi prévenir l'apparition de la résistance par mutation C797S. L'utilisation des inhibiteurs de l'EGFR de première ou deuxième génération après l'échec de l'osimertinib en présence de la mutation C797X et en l'absence de la mutation T790M, ainsi que la combinaison de l'osimertinib avec des inhibiteurs de génération précédente pour C797X et T790M en trans, ont démontré une efficacité, mais des données cliniques plus solides attendent d'être rapportées. Ainsi, l'utilisation en combinaison des ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, sélectifs des mutants, pourraient être utilisées comme traitement initial pour le CPNPC muté EGFR, étant donné que ces inhibiteurs de l'EGFR sont efficaces contre les mutations non croisées, et qu'ensemble, ils pourraient empêcher l'émergence de clones résistants.

Mécanismes de résistance indépendants de l'EGFR

Contrairement à ce qui était observé avec les inhibiteurs de première génération, et notamment la mutation T790M, les mécanismes de résistance sous osimertinib, indépendants de l'EGFR, semblent être prédominants chez les patients (Mu et al., *Acquired resistance to osimertinib in patients with non-small-cell lung cancer: mechanisms and clinical outcomes*, 2020). Parmi les mécanismes de résistance suite au traitement en 1^{ère} ligne par osimertinib qui apparaissent, on retrouve : 1) l'amplification du MET 2) l'acquisition de nouvelles altérations génétiques comme les mutations du gène HER2 3) la transformation phénotypique du cancer. En revanche, suite au traitement en 2^{ème} ligne par osimertinib, on retrouve principalement les mécanismes de résistances dépendant de l'EGFR. La modulation de la signalisation cellulaire, indépendamment de l'EGFR, est un mécanisme clé de résistance pour contourner les TKI-EGFR. En plus des mécanismes de résistances « off-target » comme l'amplification de MET et l'amplification de HER2, on retrouve aussi des réarrangements chromosomiques (gène de fusion) et une transformation du phénotype tissulaire. Parmi ces mécanismes de résistances « off-target » de l'EGFR, on retrouve principalement :

a) Amplification de MET :

La signalisation du récepteur tyrosine kinase MET est la voie la plus fréquemment altérée impliquée dans la résistance à l'EGFR après un traitement par TKI-EGFR. Celle-ci est observée chez environ 15% des patients traités en première ligne et en 2^{ème} ligne (Oxnard GR et al., *Assessment of Resistance Mechanisms and Clinical Implications in Patients With EGFR T790M-Positive Lung Cancer and Acquired Resistance to Osimertinib*, 2018). Le génotypage plasmatique des patients présentant une progression de la maladie sous osimertinib a révélé une amplification du MET chez 7 à 15 % en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne de traitement. Le mécanisme de résistance survient par le biais de l'amplification du gène MET et entraîne le contournement de la signalisation en aval de l'EGFR. L'amplification de MET a été retrouvée chez 5 à 22 % des patients présentant une progression de la maladie après avoir reçu des TKI-EGFR de 1^{ère} génération. Le manque historique de consensus sur la définition de l'amplification de MET contribue à de telles discordances. Actuellement, la définition la plus largement adoptée pour l'amplification de MET est la présence d'un nombre de copies du gène MET ≥ 5 , et la quantification de la surexpression du MET par IHC a également été adoptée dans des essais cliniques en cours. Des approches combinatoires avec des TKI-EGFR et des TKI-MET font actuellement l'objet d'investigations chez les patients atteints de CPNPC muté EGFR avec des mutations de résistances de type amplification du MET.

b) Amplification de HER2 :

Le gène HER2 code pour le récepteur tyrosine kinase ErbB2. Il induit une résistance aux TKI-EGFR par activation alternative des voies MAPK et PI3K. Des mutations activatrices de HER2 sont retrouvées chez 2-4% des patients atteints de CPNPC (Stephens P et al., *Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours*, 2004). Dans environ 90% des cas, ces mutations correspondent à des insertions de 9 à 12 nucléotides de l'exon 20 codant pour une partie du domaine TK et elles provoquent une activation constitutive du récepteur (Arcila ME et al., *Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas*, 2012). L'activation oncogénique de HER2 peut également être le résultat d'une surexpression ou d'une augmentation du nombre de copies du gène par amplification ou polysomie du chromosome 17 (Mar N et al., *Targeting HER2 in*

the treatment of non-small cell lung cancer, 2015). L'amplification de HER2 est retrouvée respectivement chez 2-4% des patients atteints de CPNPC (Yoshizawa A et al., *HER2 status in lung adenocarcinoma: a comparison of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization (FISH), dual-ISH, and gene mutations*, 2014). Chez des patients ayant rechuté après traitement sous osimertinib, respectivement en seconde ou en première ligne, l'amplification de HER2 a été identifiée chez 5% et 2% (Passaro A et al., *Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer*, 2021). Tout comme le test d'amplification de MET, des stratégies de NGS ont été développées pour la définition de l'amplification de HER2 et la mesure de l'expression de ce biomarqueur. Les données de résistance sous l'osimertinib provenant du génotypage plasmatique ont identifié une amplification de HER2 chez 5 % des patients dans l'essai AURA3 en 2^{ème} ligne de traitement et chez 2 % des patients dans le cadre de l'étude FLAURA en 1^{ère} ligne de traitement. (Ramalingam, S. S. et al., *LBA50 Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study*, 2018). Des approches combinatoires avec des TKI-EGFR et des traitements ciblés anti-HER2 sont en cours de développement chez les patients atteints de CPNPC muté EGFR qui présente une amplification HER-2.

En résumé, les données d'incidence de ces biomarqueurs spécifiques témoignent de l'apparition de résistance sous TKI-EGFR (voir figure 39). Des combinaisons de traitements ciblant simultanément ces voies de signalisations représentent de nouvelles modalités de traitement pour les patients.

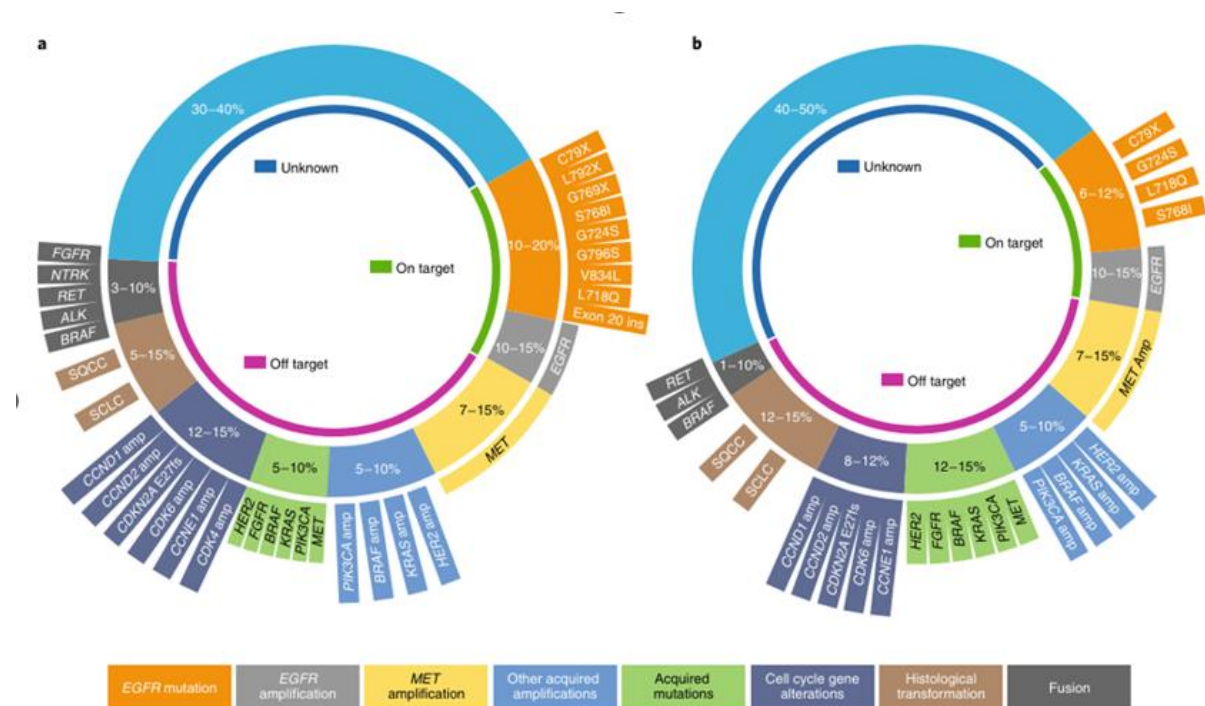


Figure 64. Incidence des mécanismes de résistance après traitement par osimertinib en 1^{ère} ligne de traitement (b) et 2^{ème} ligne de traitement (a) (Passaro A et al., 2021)

3.3.3. Nouvelles thérapies ciblées

L'identification de biomarqueurs de résistance aux traitements standards offre des opportunités de développement de nouvelles thérapies ciblées dans le traitement du CPNPC muté EGFR. En effet, des traitements ciblant ces biomarqueurs sont en cours de développement et devraient être commercialisés dans les prochaines années dans les indications du cancer du poumon muté EGFR.

Parmi les thérapies innovantes en cours de développement, on retrouve :

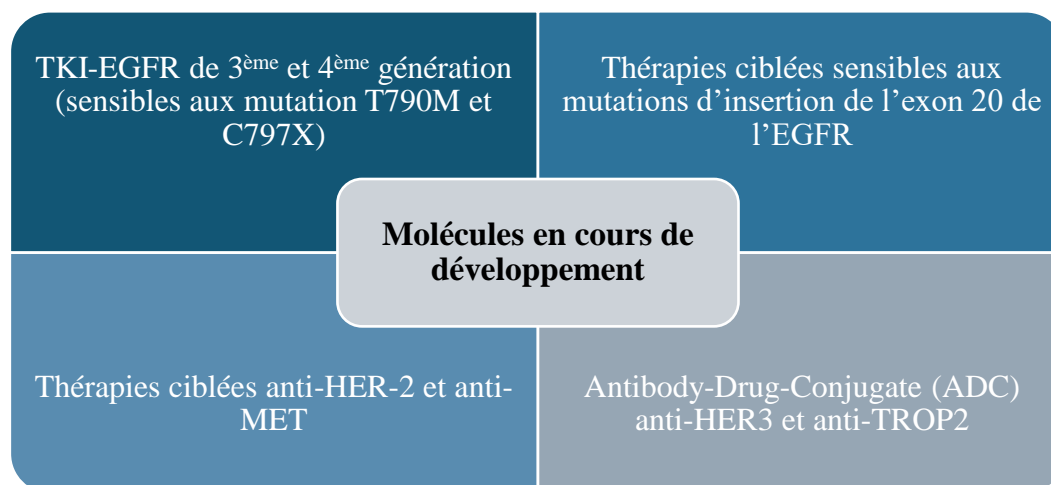


Figure 65. Des molécules prometteuses en cours de développement pour la prise en charge du CPNPC muté EGFR

TKI-EGFR de 3^{ème} génération

Des inhibiteurs de 3^{ème} génération sont en cours de développement pour prouver leur supériorité d'efficacité par rapport à l'osimertinib. Ci-dessous, une liste exhaustive des TKI de 3^{ème} génération en cours d'investigation :

Nom du traitement	Laboratoire exploitant	Route d'administration	Cible thérapeutique	Stade de développement
Furmonertinib	ArriVent Biopharma, Inc.	Voie orale	EGFR	III
Lazertinib	Johnson & Johnson & Yuhan Corporation	Voie orale	EGFR (sensible à T790M et ins. exon 20)	III
CK-101	Fortress Biotech	Voie orale	EGFR	I/II
ZN-e4	Zentalis Pharmaceuticals	Voie orale	EGFR (sensible à T790M)	I/II
H002	RedCloud Bio	Voie orale	EGFR	I/II
Andatinib	Avistone Pharmaceuticals	Voie orale	EGFR (sensible à	I

Nom du traitement	Laboratoire exploitant	Route d'administration	Cible thérapeutique	Stade de développement
			T790M et Exon20ins)	
BBT-207	Bridge Biotherapeutics	Voie orale	EGFR (sensible à C797S)	IND

Tableau 20. Liste des TKI-EGFR de 3^{ème} génération en cours de développement (selon rapport Datamonitor Healthcare, Lung cancer, 2024)

TKI-EGFR de 4^{ème} génération

Des thérapies ciblées de 4^{ème} génération (sensible aux mutations C797S et T790M) sont en cours d'investigation dans des études cliniques. Ci-dessous, une liste exhaustive des TKI de 4^{ème} génération en cours d'investigation :

Nom du traitement	Laboratoire exploitant	Route d'administration	Cible thérapeutique	Stade de développement
TAS3351	Taiho Pharmaceutical	Voie orale	EGFR (sensible à T790M et C797S)	I/II
JIN-A02	J INTS BIO CO.	Voie orale	EGFR (sensible à T790M et C797S)	I/II

Tableau 21. Liste des TKI-EGFR de 4^{ème} génération en cours de développement (rapport Datamonitor Healthcare, Lung cancer, 2024)

Thérapies ciblées sensibles à la mutation ins. Exon20 EGFR

Des thérapies ciblées de 2^{ème} génération sensibles à la mutation ins. Exon 20 de l'EGFR sont en cours d'investigation dans des études cliniques. Ces nouvelles thérapies doivent démontrer une efficacité supérieure par rapport au traitement standard par chimiothérapie doublet de sels de platine. Amivantamab a une AMM en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients adultes CPNPC métastatique avec mutation de type ins. Exon 20 de l'EGFR. Ci-dessous, une liste exhaustive des thérapies en cours d'investigation :

Nom du traitement	Laboratoire exploitant	Route d'administration	Cible thérapeutique	Stade de développement
Sunvozertinib	Dizal Pharmaceutical	Voie orale	EGFR Exon20ins	I/II
Zipalertinib	Taiho Pharmaceutical	Voie orale	EGFR Exon20ins	III
STX-721	Scorpion Therapeutics, Inc.	Voie orale	EGFR Exon20ins	I
ABSK112	Abbisko Therapeutics Co	Voie orale	EGFR Exon20ins	I

Tableau 22. Liste des TKI-EGFR sensibles aux mutations de type insertion de l'exon 20 de l'EGFR en cours de développement (rapport Datamonitor Healthcare, Lung cancer, 2024)

Thérapies ciblées anti-HER2

Des approches combinatoires avec des TKI-EGFR et des thérapies ciblées anti-HER2 sont en développement chez les patients atteints de CPNPC muté EGFR avec amplification HER-2. Parmi les traitements qui ciblent EGFR et HER2 et qui sont investigués dans le cancer du poumon, on retrouve :

Nom du traitement	Laboratoire exploitant	Route d'administration	Cible thérapeutique	Stade de développement
Pyrotinib	Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals	Voie orale	EGFR / HER2	III
Neratinib	Puma Biotechnology	Voie orale	EGFR / HER2	II
ABT-101	Anbogen Therapeutics	Voie orale	EGFR / HER2	I/II
BAY 2927088	Bayer AG	Voie orale	EGFR / HER2	I

Tableau 23. Liste des thérapies ciblées anti-HER2 (par voie orale) en cours de développement (rapport Datamonitor Healthcare, Lung cancer, 2024)

Thérapies ciblées anti-MET

Plusieurs essais cliniques se concentrent sur les traitements ciblant l'amplification de MET, l'un des mécanismes de résistance les plus courants après les traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. Parmi les traitements ciblés qui viennent bloquer le mécanisme de résistance lié à l'amplification MET, on retrouve des **anticorps bispécifique (EGFR / cMET)** venant interagir avec la partie extracellulaire du récepteur MET et également avec la partie extracellulaire de EGFR.

Nom du traitement	Laboratoire exploitant	Route d'administration	Cible thérapeutique	Stade de développement
Amivantamab	Johnson & Johnson	Intraveineuse	EGFR (sensible à Exon20ins) / c-MET	Approuvé
MCLA-129	Merus N.V.	Intraveineuse	EGFR / cMET	I/II
EMB-01	EpimAb Biotherapeutics	Intraveineuse	EGFR / cMET	IND

Tableau 24. Liste des anticorps bispécifiques ciblant EGFR/c-MET en cours de développement (rapport Datamonitor Healthcare, Lung cancer, 2024)

D'autres traitements ciblant uniquement le récepteur du MET sont en cours d'investigation. Ci-dessous, une liste des traitements en cours d'investigation :

Nom du traitement	Laboratoire exploitant	Route d'administration	Cible thérapeutique	Stade de développement
Telisotuzumab Vedotin	AbbVie	Intraveineuse	ADC Cmet	III
REGN5093	Regeneron Pharmaceuticals	Intraveineuse	cMET	I/II
Sym015	Les Laboratoires Servier	Intraveineuse	cMET	I/II
ABBV-400	AbbVie	Intraveineux	ADC cMET	I
MYTX-011	Mythic Therapeutics	Intraveineuse	ADC cMET	I

Tableau 25. Liste des thérapies ciblées ciblant cMET en cours de développement (rapport Datamonitor Healthcare, Lung cancer, 2024)

Il y a également des traitements par voie orale qui viennent interagir avec la partie extracellulaire du récepteur MET, ci-dessous, une liste exhaustive des traitements en cours d'investigation :

Nom du traitement	Laboratoire exploitant	Route d'administration	Cible thérapeutique	Stade de développement
Savolitinib	AstraZeneca	Voie orale	cMET	III
Sitravatinib	Bristol Myers Squibb Company	Voie orale	cMet / RET / VEGF	III
APL-101	Apollomics	Voie orale	cMET	I/II

Tableau 26. Liste des thérapies ciblées ciblant MET (par voie orale) en cours de développement (rapport Datamonitor Healthcare, Lung cancer, 2024)

La combinaison osimertinib et savolitinib est en cours d'investigation dans l'essai de phase III SAFFRON chez les patients atteints de CPNPC métastatique avec mutation de l'EGFR et surexpression et/ou amplification du MET, et ayant progressé sous traitement par osimertinib

De nouveaux composés ciblant des cibles agnostiques sont actuellement évalués dans le contexte de la résistance aux TKI-EGFR. Deux cibles thérapeutiques sont fortement exprimées dans les tumeurs à mutations de l'EGFR : HER3 et TROP-2 .

Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd), un ADC dirigé contre le HER3 et développé par Merck, est en cours de revue par la FDA pour obtenir une indication dans le traitement du cancer métastatique, muté EGFR, en 3^{ème} ligne, suite à une progression par TKI-EGFR et chimiothérapie. Les données en cours d'investigation par la FDA proviennent de l'étude HERTHENA-Lung-01 (Phase II). Une étude de Phase III HERTHENA-Lung-02 est également en cours afin de venir étudier HER3-DXd en 2^{ème} ligne de traitement après progression sous un TKI-EGFR de 3^{ème} génération.

Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd), un ADC dirigé contre TROP-2 et co-développé par Astrazeneca et Daiichi Sankyo, a montré des résultats encourageants dans le CPNPC et une étude de phase III TROPION-Lung14 va être initiée en 2024 pour venir étudier la combinaison osimertinib + Dato-DXd en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients muté EGFR.

4. Accès au marché de Rybrevant® en France et enseignements à tirer

4.1. Réglementation d'accès au marché des médicaments en France

Pour accéder au marché en France et ainsi être disponible auprès des patients, un traitement doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivré par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en France ou par l'Agence européenne du Médicament (EMA). Cette autorisation confirme l'efficacité, la sécurité d'emploi et la qualité du traitement dans une indication. Cette autorisation d'AMM est valable pour tous les pays européens. Le produit ayant obtenu une AMM est ainsi utilisé, dans son indication donnée, selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) validé par l'autorité de santé concernée. Afin d'accéder au marché aux États-Unis ou en Asie, des AMM délivrés par les autorités de santé responsables dans ces pays (comme la FDA aux États-Unis) doivent être obtenues.

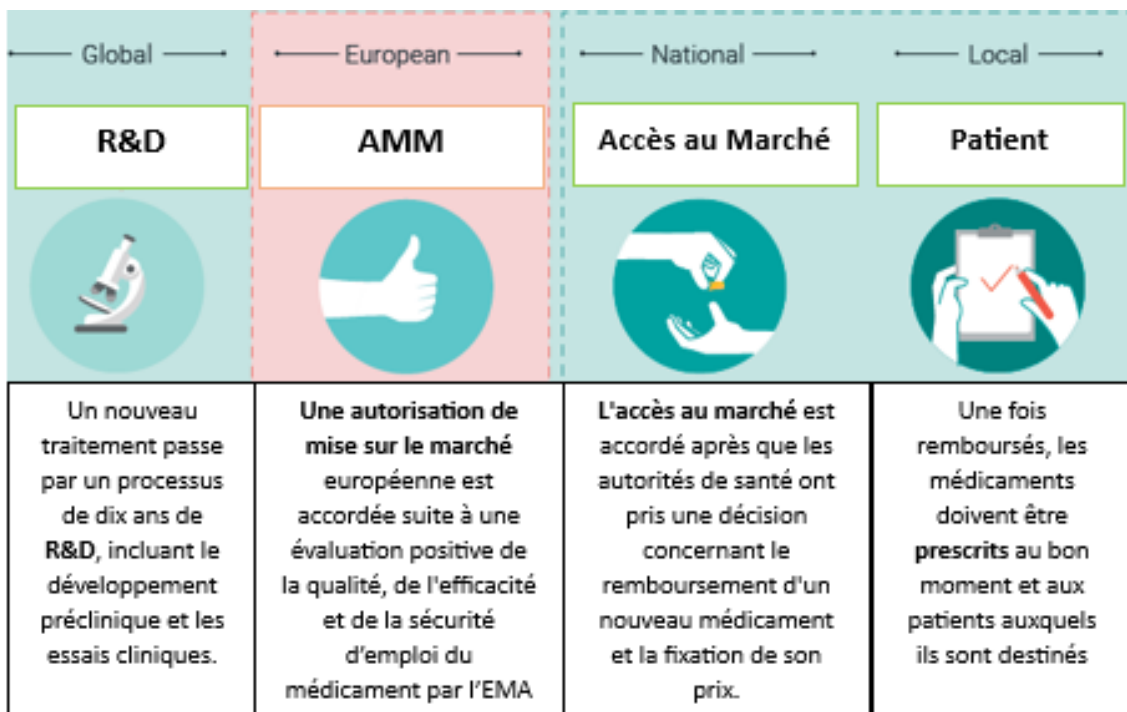


Figure 66. Aperçu du processus de développement d'un médicament depuis la R&D jusqu'à la mise à disposition auprès des patients

4.1.1. Évaluation du dossier par la HAS

Afin d'accéder au remboursement et à la fixation d'un prix d'un médicament en France, l'établissement exploitant, ayant obtenu l'AMM au préalable, doit soumettre un dossier de demande de remboursement auprès de la Commission de la Transparence (CT), commission sous-jacente à la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette dernière est composée de 22 membres titulaires (composé de médecins, pharmaciens, méthodologistes et épidémiologistes) et a pour mission principale de donner un avis sur la valeur clinique du médicament.

Le dossier technique (aussi appelé « Note d'Intérêt Thérapeutique ») est d'abord soumis auprès du Service d'Évaluation du Médicament (SEM) de la HAS. Un modèle est disponible sur le site de cette dernière. L'industriel doit entre autres fournir des informations sur : - le contexte, la pathologie, le besoin médical, la place dans la stratégie thérapeutique - les comparateurs cliniquement pertinents - l'indication évaluée au niveau international - les données disponibles (efficacité et tolérance) - les informations administratives et réglementaires - les revendications (SMR et ASMR). L'industriel est tenu de présenter un dossier exhaustif reprenant l'ensemble des nouvelles données existantes (données études cliniques ou données de vie réelle) ayant été produites depuis la dernière évaluation. Ces données fournies doivent répondre à un certain nombre de critères de qualités, notamment de démonstration, comme le précise la CT dans sa doctrine (Doctrine de la commission de la transparence de février 2023). Un chef de projet du SEM prend alors en charge l'étude de ce dossier. Il analyse les études qui lui sont présentées, extrait les informations qui lui semblent pertinentes et peut également procéder à une revue de la littérature. Une fois ce travail réalisé, il présente une synthèse à la Commission appelée "projet d'Avis". Celui-ci est ensuite étudié et débattu en plénière.

Une fois adopté, la Commission transmet le projet d'Avis à l'entreprise qui peut, s'il n'est pas conforme à ses attentes, demander à passer en audition orale devant la Commission afin d'y défendre ses arguments.

Dans tous les cas, un Avis est rendu et transmis au ministère des Solidarités et de la Santé, au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et à l'UNCAM qui utiliseront cet Avis en vue d'établir un taux de remboursement et un prix (voir figure 42 ci-dessous).

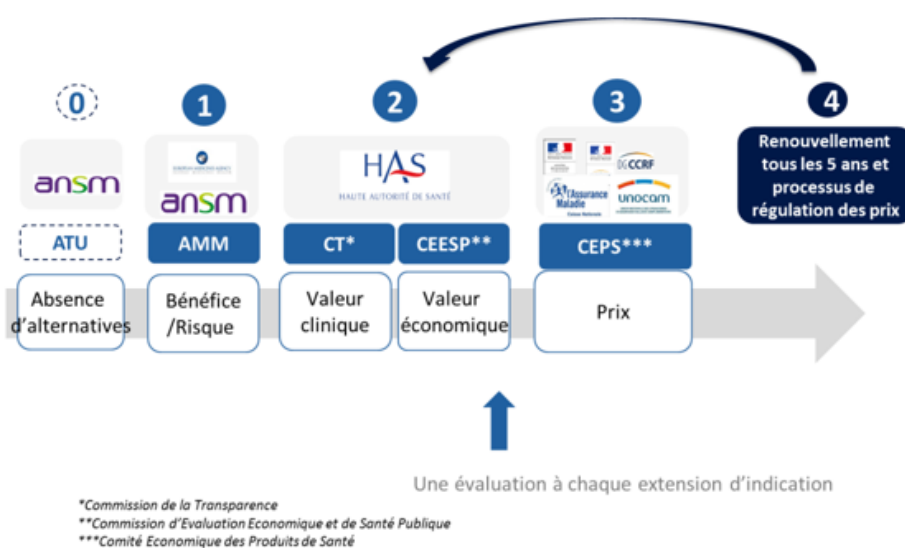


Figure 67. Aperçu du processus d'évaluation et des différentes parties prenantes impliquées dans l'accès au marché en France

Plusieurs modalités de revue par la HAS sont possibles :

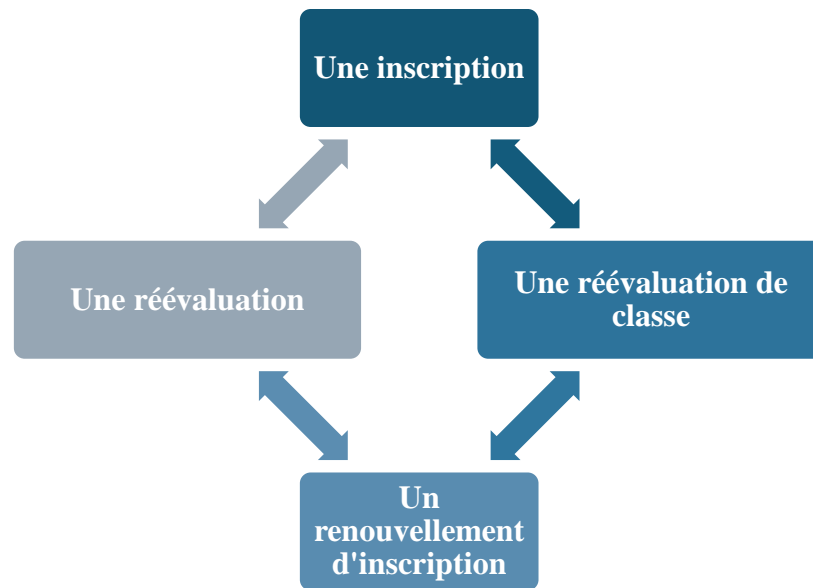


Figure 68. Modalités des évaluations effectuées par la HAS

En effet, la soumission de dossier peut avoir lieu dans le cadre d'une "Inscription", d'une "réévaluation de classe" (tous les traitements de la classe sont alors appelés) ou bien dans le cadre du renouvellement d'inscription qui est prévu tous les 5 ans pour les produits inscrits sur la liste de remboursement en ville. Le laboratoire peut également demander à être réévalué si de nouvelles données cliniques sont en mesure de modifier le niveau d'ASMR du produit.

La HAS détermine de fait le caractère innovant de chaque produit, au regard de critères qu'elle précise dans sa doctrine : « la nouveauté du mécanisme d'action dans l'indication concernée ; et l'existence d'un besoin médical insuffisamment couvert ; et la réponse au besoin médical grâce à une efficacité supplémentaire démontrée et cliniquement pertinente pour les patients ». Ce sont ici des critères cumulatifs, la seule nouveauté ne suffisant pas à caractériser une innovation. Cet avis de la Commission de la Transparence est déterminant pour l'inscription au remboursement du produit ainsi que pour son maintien sur le marché français. En effet, d'après l'article R163-18 du Code de la sécurité sociale, l'avis de la Commission de la Transparence comporte :

- Un avis sur le bien-fondé de la prise en charge du médicament en France (inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux (ville) et agréés aux collectivités (hôpital))
- Une comparaison du médicament à la prise en charge thérapeutique en vigueur
- Un avis sur les conditions dans lesquelles le médicament doit être prescrit et utilisé (durées de traitement, posologie, établissements)
- Une estimation du nombre de patients relevant de l'indication thérapeutique selon les données épidémiologiques. Cette population cible sera importante par la suite dans la négociation de prix avec le CEPS
- La commission peut indiquer le type de données manquantes qui devront être présentées au cours de la prochaine réévaluation du produit.

La valeur clinique du médicament évaluée par la CT est exprimée à l'aide de deux critères : - le Service Médical Rendu (SMR, sur 4 niveaux) ; - l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR, sur 5 niveaux). Cette appréciation de la valeur clinique du médicament permet de déterminer si le médicament peut être inscrit ou non sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux (ville) et agréés aux collectivités (hôpital). Concernant le SMR, le niveau de SMR déterminera le taux de remboursement pris en charge par l'assurance maladie :

SMR important	SMR modéré	SMR faible	SMR insuffisant
<ul style="list-style-type: none"> • Remboursement à 65% ou 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • Remboursement à 30% 	<ul style="list-style-type: none"> • Remboursement à 15% 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de remboursement

Figure 69. Niveaux de SMR et taux de remboursement

Ce niveau de SMR est très important, car il conditionne que le traitement sera remboursé ou non et si le produit sera prescrit par les médecins ou non. En effet, les laboratoires cherchent à obtenir un niveau de SMR important afin de s'assurer que le produit sera prescrit étant donné que celui-ci est remboursé.

Concernant l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), il compare le médicament à la prise en charge actuelle (ses comparateurs cliniquement pertinents) en tenant compte du besoin médical et de l'existence d'alternatives ; et va avoir un impact sur la négociation et la fixation de prix entre l'industriel et le CEPS. Cette appréciation est un instantané dans un environnement qui peut évoluer. Elle peut être qualifiée de :

ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV	ASMR V
<ul style="list-style-type: none"> • Majeure 	<ul style="list-style-type: none"> • Importante 	<ul style="list-style-type: none"> • Modérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Mineure 	<ul style="list-style-type: none"> • Inexistante, absence de progrès thérapeutique

Figure 70. Niveaux de ASMR

D'après la doctrine de la HAS (32) : « L'ASMR étant une approche relative, la première étape d'appréciation de la qualité de la démonstration présuppose que : une comparaison soit disponible ; un comparateur cliniquement « pertinent » soit identifié ; les données disponibles permettent d'apprécier l'apport du médicament par rapport à ce comparateur ». De plus, la HAS prend certains critères en compte relatif à la méthodologie des études cliniques menées et la qualité des données qui lui sont transmis. En effet, les Essais Cliniques Randomisés (ECR) en double aveugle sont considérés par la HAS comme le gold standard en termes de qualité de démonstration. À l'heure d'aujourd'hui, les experts considèrent que seules la randomisation et la comparaison en double aveugle garantissent la similitude des groupes comparés tout au long de l'étude et permettent donc d'attribuer les différences observées au médicament étudié dans un schéma thérapeutique donné. En revanche, si la comparaison directe au sein d'un essai clinique randomisé n'est pas possible, l'industriel peut déposer une comparaison indirecte établie selon des protocoles validés par la HAS ainsi que des données de vie réelle. Une fois cet avis de la HAS donné, ainsi que le prix et le taux de remboursement fixé, celui-ci est publié

dans le Journal officiel. Les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé se retrouvent face à face au cours de négociations afin de trouver un compromis et permettre l'accès du traitement au plus grand nombre de patients, tout en fixant un prix raisonnable et jugé « cliniquement raisonnable » au vu des compétiteurs préexistants.

Parcours d'accès d'un médicament en France

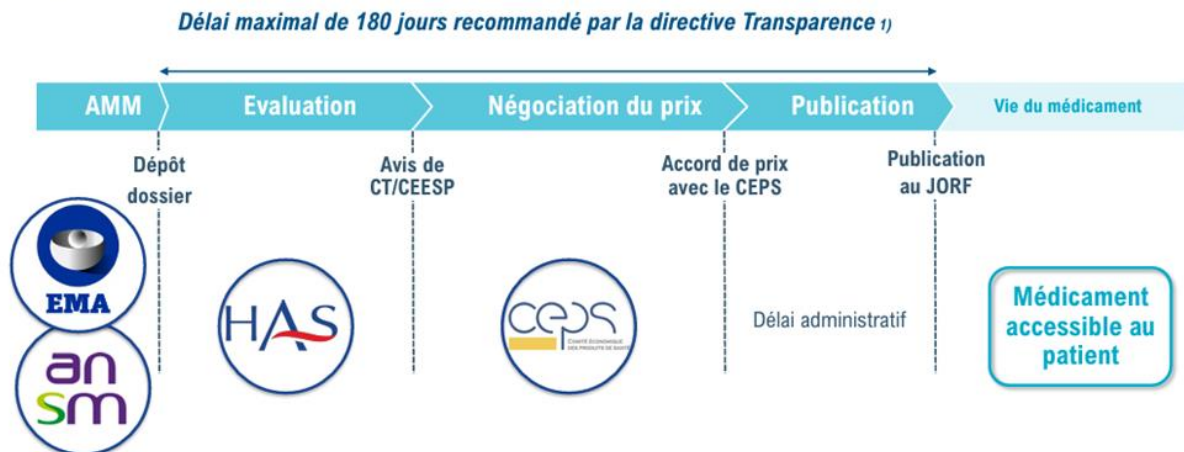


Figure 71. Les étapes d'accès au marché d'un médicament en France

Pour les molécules onéreuses en France (comme certaines chimiothérapies et traitements ciblés), la liste en sus permet la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques en sus des tarifs d'hospitalisation. En effet, pour chaque séjour d'un patient, les hôpitaux reçoivent de l'assurance maladie un paiement forfaitaire global qui comprend notamment le coût des médicaments administrés lors de ce séjour. Dans certains cas, la prise en charge du patient nécessite la prescription de médicaments innovants et coûteux (comme la prescription de thérapie ciblée comme Rybrevant®). Les molécules de la liste en sus doivent être utilisées à l'hôpital et leur coût doit dépasser de 30% le montant du séjour hospitalier au cours duquel il est administré, ce qui est constant pour les thérapies ciblées par voie intraveineuse. De plus, comme expliqué précédemment, le niveau de ASMR, permet d'évaluer l'apport du nouveau médicament par rapport aux traitements déjà existants (et notamment de celles qui peuvent être prises en charge par les tarifs hospitaliers). Si celui-ci est jugé comme majeur (I), important (II), modéré (III), le médicament est inscrit sur la liste en sus et il est remboursé à 100% à l'hôpital. C'est également le cas des médicaments avec un niveau mineur d'ASMR (IV) en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ainsi, il est important pour le laboratoire exploitant d'obtenir un ASMR I-III voir IV afin que le médicament soit inscrit sur la liste en sus et pris en charge à 100% à l'hôpital en « sus » des tarifs des séjours hospitaliers. Les médecins peuvent alors prescrire le traitement sans que l'établissement de santé voie leur budget global être impacté. Dans le cas de Rybrevant®, pour l'indication de 2^{ème} ligne de traitement dans le CPNPC métastatique avec mutation d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, la HAS a émis un avis défavorable en juin 2022 à la prise en charge de ce traitement par l'assurance maladie, conditionné par un niveau de SMR insuffisant. Cela signifie que le produit n'est pas agréé aux collectivités et celui-ci n'est pas remboursé par l'assurance maladie. En revanche, une réévaluation a été effectuée en avril 2023 et Rybrevant® a obtenu un SMR faible dans cette même indication. Grâce à cet avis favorable et l'attribution d'un ASMR V, le traitement n'est pas inscrit sur la liste en sus, mais peut faire l'objet d'une délivrance par l'hôpital (impact sur le budget de l'hôpital, car pas de remboursement). En

revanche, du côté de l'assurance maladie, les exigences sont de plus en plus importantes quant aux critères d'évaluation du niveau de SMR et ASMR afin de limiter l'accès aux molécules les plus innovantes et ainsi limiter la dette de la sécurité sociale.

Cependant, l'évaluation des médicaments en Europe doit être alignée suivant un cadre européen. À ce jour, chaque pays de l'UE effectue des évaluations cliniques des mêmes médicaments de manière indépendante, entraînant une duplication des efforts et une mobilisation parfois inutile des ressources.

Health Technology Assessment Regulation (HTAR)

Depuis janvier 2022, la « Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment » a été instaurée dans le but d'améliorer l'accès des patients de l'Union européenne aux technologies innovantes en santé, telles que les médicaments. La réglementation sur l'évaluation des technologies de la santé (HTAR) vise à améliorer la disponibilité des « technologies innovantes » ou médicaments pour les patients de l'UE, à garantir une utilisation efficace des ressources et à renforcer la qualité des évaluations à travers l'Union européenne. Elle vise également à réduire la duplication des efforts pour les autorités nationales d'évaluation et l'industrie, à faciliter les opérations pour les industriels, et à assurer la durabilité à long terme de la coopération en matière d'évaluation au sein de l'UE. Bien que cette nouvelle réglementation ait été adoptée en janvier 2022, elle entrera en vigueur de manière progressive après une période de trois ans, à partir de janvier 2025. Cette période intérimaire sera utilisée pour établir la structure de gouvernance et développer les méthodes et les processus pour l'application du règlement sur les ETS. Le règlement mobilisera plusieurs comités composés des différents États membres européens :

- Un comité pour les Évaluations Cliniques Communes (ECC) : chargé d'évaluer l'efficacité clinique relative, à mener en parallèle de l'examen de l'EMA pour les médicaments.
- Un comité pour les Consultations Scientifiques Communes (CSC) : fournissant des conseils sur les évaluations des médicaments dans les phases précoces de développement (Phase II ou III).
- Un comité pour l'identification des Technologies de Santé Émergentes (également connu sous le nom de « Surveillance de l'Horizon ») : un système pour signaler les technologies innovantes futures.

En parallèle, un réseau de parties prenantes, comprenant des associations de patients, des industriels et des professionnels de santé, participera activement au dialogue avec les comités des États membres sur l'évaluation des technologies de santé. En termes de bénéfices attendus pour les agences d'évaluation nationales et pour les industriels, le règlement devrait se concentrer sur l'amélioration de l'efficacité, de la rapidité et de la qualité des évaluations des technologies de santé. Cela implique de réduire la charge de travail et d'éviter la duplication entre les États membres, tout en maintenant des processus de décision locaux rapides pour faciliter un accès plus rapide des patients à l'innovation (Directives Regulation (EU) 2021/2282, 2021). Sur le plan économique, les économies liées aux évaluations cliniques communes (ECC) pourraient atteindre jusqu'à 2 670 000 euros par an pour les agences d'évaluation (comme la

HAS) selon l'analyse d'impact effectuée par la Commission européenne. Pour l'industrie, l'impact économique principal réside dans les bénéfices attendus en termes de prévisibilité, favorisant ainsi l'innovation et l'efficacité opérationnelle.

Concernant la méthodologie à employer pour mener les évaluations cliniques communes (ECC), elle suit les recommandations publiées par le Groupe de coordination *Guidance on outcomes for joint clinical assessments* le 10 juin 2024 :

- Suffisamment flexible, régulièrement révisée et mise à jour, afin d'évoluer avec les avancées scientifiques et les pratiques cliniques en Europe. Elle doit intégrer les preuves issues d'essais utilisant des conceptions non traditionnelles lorsque les essais randomisés contrôlés (ERC) ne sont pas réalisables dans le contexte clinique (par exemple, les études observationnelles).
- Doit inclure la revue des données de vie réelle, jouant un rôle crucial pour combler les lacunes de données dans le cadre des essais cliniques traditionnels.
- Doit inclure une diversité d'objectifs au-delà des mesures traditionnelles d'efficacité telle que la survie globale (OS). Il est essentiel de reconnaître que la démonstration d'un bénéfice de survie globale peut ne pas être possible dans tous les essais cliniques, et des approches adaptées doivent être développées pour y remédier.
- L'utilisation de critères de jugement intermédiaires (« surrogate endpoints » en anglais) pour les médicaments innovants devrait devenir de plus en plus pertinente, en particulier en raison des défis liés à l'obtention de données de survie globale ou de résultats finaux dus à un suivi très prolongé, surtout dans les stades précoces de la maladie (comme le cancer localisé de la prostate).
- Les objectifs pertinents pour les patients, tels que les résultats rapportés par les patients (PRO), devraient être systématiquement inclus et mis en avant dans l'évaluation globale.

Il devrait y avoir une opportunité continue pour les fabricants de demander des Consultations Scientifiques Communes (CSC), plutôt que de se contraindre aux périodes d'appel fixe actuellement en vigueur. Cela permettrait aux entreprises de poursuivre leurs plans de développement de manière optimale et de demander des conseils au moment le plus opportun, plutôt que de devoir accélérer ou ralentir le développement pour s'aligner sur des délais d'appel ouverts fixés de manière quelque peu arbitraire.

À partir de janvier 2025, les ECC seront obligatoires pour les médicaments contre le cancer et les thérapies avancées (ATMP), suivis des médicaments orphelins en 2028 et de tous les autres médicaments approuvés au niveau central à partir de 2030. En revanche, le règlement ne s'appliquera pas aux produits disposant d'une autorisation de mise sur le marché avant janvier 2025.

4.1.2. Une réglementation restrictive

Cependant en France, l'accès au marché des traitements anticancéreux innovants est souvent trop long et le dispositif national d'évaluation en place est considéré comme trop restrictif par rapport aux autres pays européens. Les délais de mise à disposition des traitements aux patients, après obtention de leur AMM, demeurent longs et sont préjudiciables aux patients comme aux

entreprises. En effet, selon la Fédération européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques (EFPIA), le délai entre la date d'autorisation de mise sur le marché et la date de disponibilité pour les patients (c'est-à-dire lorsque les produits accèdent à la liste de remboursement) est estimé en moyenne à 548 jours entre 2018 et 2021 en France (voir figure 47 ci-dessous.). Cette estimation est basée sur 46 traitements anticancéreux ayant obtenu une AMM par l'EMA pendant cette période. La France se place en 17^{ème} position derrière l'Allemagne (1^{er}), l'Angleterre (5^{ème}), la Suisse (8^{ème}) et l'Italie (15^{ème}). Cela s'explique par un processus de négociation en France trop long et qui souligne une certaine inefficacité.

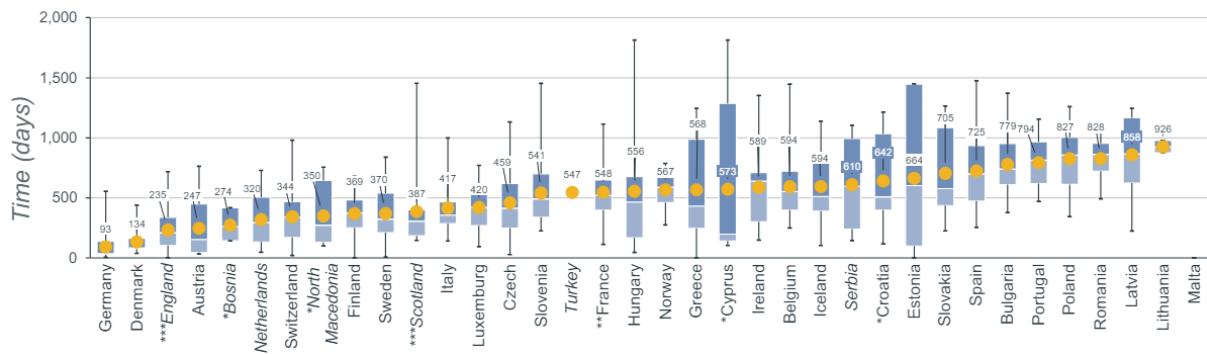


Figure 72. Les délais de disponibilités dans les pays européens des 46 traitements anticancéreux ayant obtenu une AMM entre 2018 et 2021. Selon l'enquête 2023 menée par l'EFPIA (W.A.I.T indicator)

Le constat est inquiétant : un tiers des médicaments ayant reçu une AMM européenne entre 2018 et 2021 ne sont pas disponibles pour les patients français à la fin de l'année 2022, selon l'enquête 2023 menée par l'EFPIA. En comparaison, l'Allemagne dispose de la quasi-totalité des produits ayant une AMM européenne à cette même date, grâce à un dispositif d'évaluation national beaucoup plus permissif. Alors que la moyenne des pays européens se situe à 50 %, la France fait légèrement mieux, mais des efforts restent nécessaires pour améliorer considérablement l'accès aux médicaments innovants en cancérologie (voir figure 48 ci-dessous).



Figure 73. Les taux de disponibilités dans les pays européens des 46 traitements anticancéreux ayant obtenu une AMM entre 2018-2021. Selon l'enquête 2023 menée par l'EFPIA (W.A.I.T indicator)

De plus, l'obtention d'une ASMR de I à III, permettant une inscription à la liste en sus et la fixation d'un prix élevé par le laboratoire exploitant, reste un événement rare malgré un

bénéfice thérapeutique souvent démontré dans une ou plusieurs études randomisées comparatives. Un grand nombre de thérapies ciblées n'ont pas les données suffisantes (données précoces) et la méthodologie requise (ECR, double aveugle, etc...) pour obtenir un ASMR IV suffisant pour être inscrit sur la liste en sus. Malgré le bénéfice clinique et le besoin médical présent, ces défauts méthodologiques, qui s'expliquent par la conduite d'un programme clinique international et qui ne tiennent pas compte des spécificités françaises, peuvent entraîner un niveau d'ASMR insuffisant (V) et ainsi bloquer l'accès du traitement aux patients. Alors que certains pays appliquent immédiatement les décisions européennes, la France se perd dans des procédures administratives complexes. En effet, la Commission de la Transparence (CT) de la HAS rend un avis fondé sur des critères cliniques et propose une classification basée sur le SMR et l'ASMR tandis que la Commission de l'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS rend un avis fondé sur des critères médico-économiques. Forts de ces différents avis, les ministères de la Santé et de la Sécurité Sociale décident finalement du remboursement et du prix de l'innovation avec ces évaluations non concluantes. De plus, la méthodologie des études cliniques ainsi que les exigences demandées par la HAS peuvent être perçues par la communauté scientifique comme étant inappropriées au contexte de recherche actuelle. En effet, la HAS demande de conduire des essais cliniques randomisés en comparant le traitement aux traitements comparateurs utilisés en pratique courante. Or, cela soulève tout d'abord des problèmes éthiques, car il est difficile de proposer à des patients un traitement par chimiothérapie dont on sait qu'il est moins efficace et plus toxique que la thérapie ciblée. De plus, cela peut soulever également des problèmes de faisabilité, car il est impossible de mener dans un délai raisonnable des essais randomisés qui nécessitent des centaines de patients pour une pathologie qui ne concerne parfois que 1 à 2 % d'entre eux.

Les conséquences de ces refus de remboursements peuvent entraîner :

Les patients ne peuvent pas accéder à des molécules dont la communauté médicale pense qu'il s'agit du traitement le plus efficace dans leur situation.

Les médecins oncologues se retrouvent dans l'incapacité d'exercer pleinement leur métier et leur libre arbitre dans le choix des options de traitements à disposition. Les médecins ayant utilisés ces molécules précocement dans des essais cliniques et ayant pu constater leur efficacité, ne peuvent plus utiliser ces traitements en pratique courante.

Renforce les inégalités face à la maladie puisque certains patients fortunés pourront traverser les frontières pour accéder à ces molécules en les payant tandis que les moins fortunés dépendant de la sécurité sociale et n'auront aucun moyen d'y avoir accès.

Ralentis les investissements et l'innovation en France face à cet environnement réglementaire trop restrictif.

Figure 74. Exemples des conséquences de refus de remboursement des médicaments

4.2. Accès précoce

4.2.1. Une solution prometteuse

Pour améliorer les délais d'accès trop longs des traitements pour les patients, la réforme de l'accès précoce, entrée en vigueur au 1^{er} juillet 2021, a remplacé l'ancien système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). L'accès précoce concerne des médicaments innovants (comme les immunothérapies et les thérapies ciblées) et consiste à les autoriser et à les financer à une phase précoce de leur développement (pré-AMM) ou dans l'attente de leur inscription au remboursement (post-AMM), et ce jusqu'à ce qu'ils intègrent le régime de droit commun d'autorisation et de remboursement des produits de santé. L'accès précoce est autorisé par la HAS, après avis de l'ANSM, pour les médicaments sans AMM (pré-AMM) dans une indication considérée. Dans le cas où l'AMM est déjà obtenue au niveau européen, seule la HAS autorise l'accès précoce (sans avis de l'ANSM). Une autorisation d'accès précoce est délivrée pour un an maximum et peut être renouvelée. L'accès précoce permet au laboratoire exploitant du médicament de mettre à disposition plus rapidement son traitement aux patients (jusqu'à 1 an avant l'obtention de l'AMM). Cela permet au laboratoire de collecter des données de vie réelle de son produit qui peut être utilisé par la suite dans les dossiers de soumission d'AMM auprès des autorités de santé. Cela permet aussi une première utilisation du médicament par les médecins et les patients.

Après deux ans de mise en œuvre, la HAS a présenté un bilan positif de son dispositif d'autorisation d'accès précoce. Entre 2021 et 2023, les laboratoires pharmaceutiques ont soumis un total de 164 demandes, réparties en 76 demandes pré-AMM et 88 post-AMM. Au 1er juillet 2023, la HAS avait rendu 125 décisions, comprenant 49 pré-AMM et 76 post-AMM, ce qui a conduit à l'octroi d'une autorisation d'accès précoce dans 78% des cas (98 sur 125 décisions). En ce qui concerne la cancérologie, la HAS a émis 62 avis, représentant la moitié de toutes ses décisions. Parmi ces avis, 49 étaient favorables à des autorisations d'accès précoce, ce qui représente 79% des autorisations accordées dans le domaine de la cancérologie. Ces résultats soulignent l'efficacité et la pertinence du processus d'accès précoce mis en place par la HAS pour répondre aux besoins médicaux urgents. De plus, le délai d'évaluation jusqu'à la décision du Collège de la HAS sur l'octroi ou non de l'accès précoce est inférieur au délai réglementaire, avec un délai médian de 77 jours quelle que soit l'issue de la décision (octroi ou refus d'accès précoce). Cela est bien meilleur que le délai moyen hors accès précoce (548 jours en moyenne en France).

Pour tous les produits bénéficiant d'un accès précoce entre 2021 et 2023 et ayant ensuite obtenu le remboursement par le droit commun au 1er juillet 2023, les médicaments étaient disponibles en moyenne 9 mois (293 jours) avant d'être inclus dans les listes de remboursement. En d'autres termes, l'accès précoce a permis aux patients en France d'avoir accès au traitement près d'une année plus tôt, en moyenne, pour l'ensemble des traitements concernés sur la période mentionnée (Rapport HAS- *Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif*, Octobre 2023).

4.2.2. Limites de l'accès précoce

En revanche, bien que ce dispositif dérogatoire permette un accès immédiat au médicament, celui-ci reste limité en termes d'indications et de nombre de patients concernés. En effet, 20% des médicaments ayant bénéficié d'un accès précoce ont obtenu par la suite une ASMR V, ce

qui les expose à des difficultés, voire des impasses d'accès (pas d'inscription sur la liste en sus des médicaments onéreux). De plus, en pratique courante, les médecins et pharmaciens font face à une intensification du recueil de données du traitement tout au long de son accès dérogatoire. La collecte de ces données nécessite des plateformes informatiques pour chaque traitement ce qui entraîne des difficultés majeures pour les pharmacies et équipes cliniques des établissements de santé qui doivent gérer une multitude d'habilitations, identifiants et mots de passe. Certaines pharmacies vont jusqu'à utiliser plusieurs dizaines de plateformes de recueil des données des médicaments en accès précoce. Cependant, la HAS est au courant de ces problèmes d'intensification du recueil de données des traitements en accès précoce et a mis en place des actions d'améliorations depuis 2022 afin d'optimiser et de simplifier ce recueil de données qui pose des difficultés au sein des établissements de santé (selon rapport HAS d'Octobre 2023).

4.3. Accès au marché de Rybrevant® en France

Rybrevant® (amivantamab), développé par Johnson&Johnson, est un anticorps bispécifique ciblant les récepteurs de l'EGFR et le récepteur MET. En cours de développement dans plusieurs indications du CPNPC muté EGFR, il suscite un vif intérêt au sein de la communauté médicale mondiale. Ce traitement, initialement mis au point par Genmab grâce à la technologie DuoBody de production d'anticorps bispécifique, est étudié à la fois en monothérapie, en combinaison avec la chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine/cisplatine), ainsi qu'en combinaison avec un TKI-EGFR de 3^e génération, le lazertinib.

Ce traitement est déjà approuvé dans plusieurs régions du monde, dont les États-Unis, l'Europe, le Royaume-Uni et le Brésil, et notamment en France, pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC avancé présentant des mutations activatrices du gène de l'EGFR de type insertion de l'exon 20, après échec d'un traitement de chimiothérapie à base de sels de platine. Cette approbation initiale aux États-Unis en mai 2021 a été obtenue dans le cadre d'une revue prioritaire du dossier réglementaire sous la désignation « Accelerated Approval », basée sur les données de l'étude de phase I/II CHRYSALIS. En Europe, l'EMA (CHMP) a émis un avis favorable pour une AMM conditionnelle pour Rybrevant® le 14 octobre 2021, quelques mois après l'approbation de la FDA.

Le développement clinique de Rybrevant est en cours à l'échelle mondiale. Ce traitement est actuellement étudié dans plusieurs indications, à la fois pour les mutations communes de l'EGFR et les mutations non communes (insertion de l'exon 20). Ce traitement fait actuellement l'objet d'investigations cliniques pour plusieurs indications dans les stades avancés de la maladie, y compris les stades localement avancés (stade III) et les stades métastatiques (stade IV). Après avoir obtenu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en 2021, l'accès au marché pour Rybrevant® représente un défi majeur pour le laboratoire, qui doit répondre simultanément aux attentes en termes de prix et de remboursement des autorités nationales. À ce jour, il n'existe pas de consensus européen permettant de centraliser et d'homogénéiser le processus de revue des dossiers cliniques. Les disparités entre chaque pays en termes de réglementation et de critères pour évaluer la valeur innovante d'un produit et son intégration dans le système de santé actuel sont trop importantes.

Par conséquent, le laboratoire doit élaborer en amont une stratégie d'accès au marché qui réponde aux attentes et aux exigences des différents systèmes d'évaluation nationaux. La stratégie de développement clinique et les décisions concernant l'accès au marché doivent être

alignées afin que les données soient disponibles de manière appropriée pour enrichir les dossiers soumis aux autorités nationales.

Les avis émis par la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi que la stratégie d'accès au marché de ce produit révèlent certaines contraintes de la réglementation actuelle et soulignent la nécessité pour le laboratoire d'adapter sa stratégie en conséquence. En alignement avec le plan de développement clinique de Rybrevant® et l'examen des différentes demandes d'autorisation d'accès précoce et des avis octroyés par la HAS, plusieurs enseignements peuvent être tirés concernant l'accès au marché de ce produit en France.

Dans cette partie, une revue de Rybrevant® et de son plan de développement clinique dans le CPNPC sera présentée, suivie d'une analyse de l'accès au marché du traitement en France, notamment des différents avis de la HAS. Enfin, les leçons pouvant être tirées de l'accès au marché de ce produit, telles que la nécessité d'une plus grande flexibilité dans la méthodologie de conduite des études cliniques et l'adaptation de la réglementation, seront discutées.

4.3.1. Mécanisme d'action et indication thérapeutique

Amivantamab est un anticorps bispécifique humain EGFR-MET de type Immunoglobuline G1 (IgG1) qui agit en se liant aux domaines extracellulaires de l'EGFR et du MET. Ce traitement possède une activité de ciblage des cellules immunitaires, dirigée spécifiquement vers les tumeurs présentant des mutations de l'EGFR, telles que les insertions de l'exon 20 du gène de l'EGFR et d'autres mutations communes. En perturbant les fonctions de signalisation de l'EGFR et du MET, cet anticorps bispécifique bloque la liaison des ligands et accélère la dégradation de ces récepteurs, entravant ainsi la croissance et la progression tumorale. La présence d'EGFR et de MET à la surface des cellules tumorales permet la destruction de ces cellules cancéreuses par les cellules effectrices du système immunitaire, telles que les cellules NK (Natural Killers) et les macrophages, grâce aux mécanismes de cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps (ADCC) et de trogocytose, respectivement. Les études précliniques ont révélé que l'amivantamab est efficace contre les tumeurs présentant diverses mutations activatrices de l'EGFR, telles que les délétions dans l'exon 19, la substitution L858R, et les mutations d'insertion de l'exon 20. Il cible également les mutations de résistance aux TKI-EGFR, comme T790M et C797S, ainsi que l'activation de la voie MET (amplification de MET) (Brazel D et al., *The development of amivantamab for the treatment of non-small cell lung cancer*, 2023).

Les données précliniques suggèrent que l'amivantamab possède au moins 3 mécanismes potentiels d'action pour inhiber les tumeurs présentant une signalisation anormale de l'EGFR et du MET, comprenant 1) l'inhibition de la signalisation dépendante des ligands, 2) la régulation à la baisse des niveaux d'expression de l'EGFR et du MET, et 3) l'initiation de l'ADCC (Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps) RCP EMA Rybrevant, 2022.

Ci-dessous, un schéma récapitulatif du mécanisme d'action de Rybrevant® :

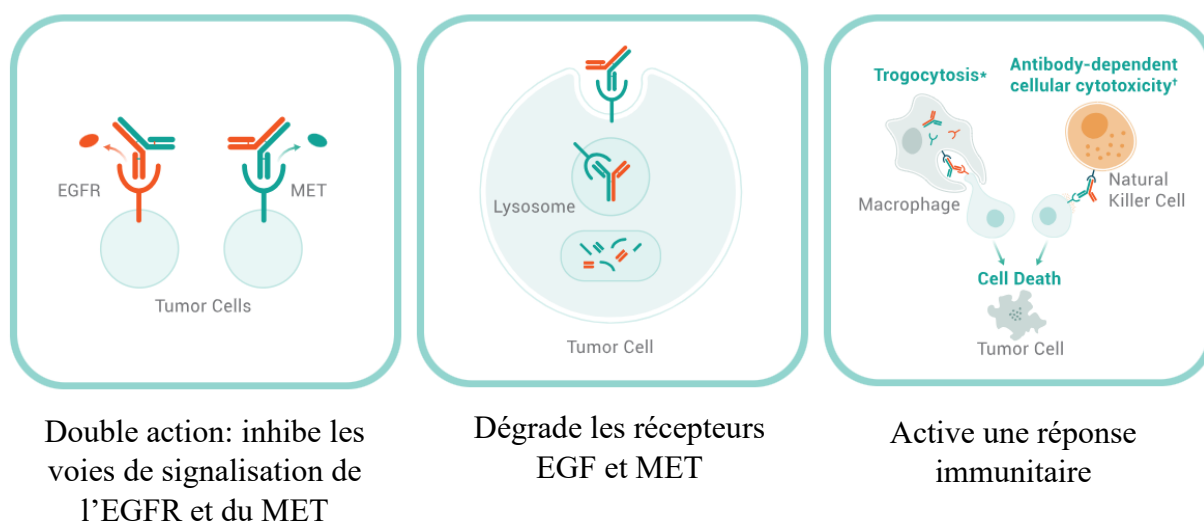


Figure 75. Mécanisme d'action de Rybrevant®, anticorps bispécifique ciblant les voies de signalisation EGFR et MET

4.3.2. Aperçu du plan de développement clinique

Amivantamab est en cours de développement dans le CPNPC sur la base de l'hypothèse que en ciblant le domaine extracellulaire de chaque récepteur, cet anticorps bispécifique démontrerait une activité contre les tumeurs résistantes aux TKI-EGFR, soit par résistance primaire (mutation de type insertion de l'exon 20), soit via les deux mécanismes de résistance les plus fréquents aux thérapies actuelles ciblant l'EGFR: 1) les mutations secondaires/tertiaires (T790M et C797S) de l'EGFR et 2) l'amplification ou la mutation du MET (Brazel D et al., *The development of amivantamab for the treatment of non-small cell lung cancer*, 2023).

La figure 51 ci-dessous donne un aperçu du programme de développement clinique de l'amivantamab en monothérapie et combinaison avec le lazertinib, qui comprend notamment 5 études en cours : une étude de phase I CHRYSALIS, une étude de phase I/Ib CHRYSALIS-2, et 3 études de phase III PAPILLON, MARIPOSA-2 et MARIPOSA. Rybrevant® a reçu une AMM en Europe grâce aux résultats cliniques de l'étude en monobras de Phase I CHRYSALIS. De plus, un avis positif du CHMP en avril 2024 a été donné pour Rybrevant® en association avec la chimiothérapie pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CPNPC avancé présentant des mutations activatrices du gène de l'EGFR de type insertion de l'exon 20. Cet avis positif se base sur les résultats de l'étude de Phase III PAPILLON. Le laboratoire a annoncé le 6 septembre 2023 des résultats cliniques positifs de l'étude de phase III MARIPOSA-2 (Passaro A et al., *Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study*, 2024). Un dossier de demande d'AMM a été soumis à l'EMA et une date d'obtention d'AMM est attendue en juillet 2024. Concernant l'étude de phase III MARIPOSA dans l'indication de 1^{ère} ligne de traitement en comparaison avec l'osimertinib, des données préliminaires ont été présentées à l'ESMO en 2023. Une demande d'AMM dans cette indication est actuellement en cours d'instruction.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	AMM européenne
CBNPC – Insertion de l'exon 20 de l'EGFR		
CHRYSALIS	Phase I, étude de l'amivantamb, un anticorps bispécifique humain ciblant l'EGFR et le cMet, chez des participants atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé.	AMM conditionnelle obtenue en décembre 2021
CHRYSALIS-2	Phase I, étude du lazertinib en monothérapie ou en association avec l'amivantamab chez des participants atteints d'un CPNPC muté EGFR	
PAPILLON	En 1^{ère} ligne de traitement Phase III randomisée, comparative, en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité de l'amivantamab associé à un traitement par carboplatine-pemetrexed versus carboplatine-pemetrexed en 1 ^{ère} ligne chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique ayant une insertion de l'exon 20 du gène de l'EGFR	Demande déposée en Octobre 2023- en cours d'instructions
CBNPC – Mutations communes de l'EGFR		
MARIPOSA-2	Dès la 2^{ème} ligne de traitement Phase III randomisée comparative, en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité de l'amivantamab en association au lazertinib et à une chimiothérapie à base de sels de platine versus chimiothérapie à base de sels de platine en monothérapie chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules et présentant une mutation commune du gène de l'EGFR (exon19/L858R) et en échec à un traitement par osimertinib	Demande déposée en Novembre 2023 - en cours d'instruction
MARIPOSA	En 1^{ère} ligne de traitement Phase III randomisée évaluant la combinaison thérapeutique d'AMIVANTAMAB et de lazertinib par rapport à l'osimertinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation commune du gène de l'EGFR (exon19/L858R)	Demande déposée en Février 2024 - en cours d'instruction

Figure 76. Aperçu du plan de développement clinique de Rybrevant® dans le cancer du poumon muté EGFR

L'ensemble de ces études sont conduites dans de nombreux pays européens dont la France. Des médecins spécialistes participent à la conduite de ces essais cliniques en France et collaborent avec les équipes de Johnson&Johnson pour s'assurer de la bonne conduite des études cliniques dans les différents hôpitaux.

4.3.3. Avis de la HAS et autorisations d'accès précoce

En parallèle du plan de développement clinique, des demandes d'autorisations d'accès précoce en France ont été effectuées par le laboratoire afin de permettre l'accès de Rybrevant® aux patients de manière plus rapide (en attendant les négociations et l'inscription du traitement en droit commun). Ces demandes peuvent être faites dans les différentes indications investiguées

suivant le plan de développement clinique. Il en va dans l'intérêt des patients et du laboratoire de l'accès par l'accès précoce du produit pour permettre le recours immédiat aux traitements par les patients. Dans l'indication des mutations non communes de type insertions de l'exon 20 de l'EGFR et en deuxième ligne de traitement, une autorisation d'accès précoce post-AMM a été obtenue le 28 avril 2022 (décision publiée par la HAS le 2 mai 2022). Dans l'indication des mutations non communes de type insertions de l'exon 20 de l'EGFR et en première ligne de traitement, une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été obtenue le 13 mars 2024 (décision publiée le 21 mars 2024 et disponible sur le site de la HAS) (voir figure 52 ci-dessous).

Pour les indications des mutations communes de l'EGFR, suivant la disponibilité des données des études cliniques de Phase III (MARIPOSA et MARIPOSA-2) et les décisions du laboratoire, des demandes d'autorisation d'accès précoces peuvent être faites par le laboratoire.



Figure 77. Résumé des avis de la HAS et des autorisations d'accès précoce pour Rybrevant® en France (période 2022 – 2024)

4.3.3.1. Première autorisation d'accès précoce octroyée par la HAS

Le 30 juin 2021, l'ANSM a accordé une ancienne Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour l'amivantamab en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de CPNPC métastatique avec des mutations d'insertions de l'exon 20 de l'EGFR, après échec d'une chimiothérapie à base de platine. Cette ATU a débuté le 3 septembre 2021 et a été précédée par des ATU nominatives accordées par l'ANSM pour des patients atteints de NSCLC métastatique avec des mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, après échec d'une chimiothérapie à base de platine. Cet ATU de cohorte fait référence à l'ancien accès dérogatoire en France maintenant remplacé par l'Accès Précoce. Ci-dessous une explication du fonctionnement de l'ATU.

Définition

L'ATU de cohorte permet l'usage exceptionnel des médicaments pour lesquels l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées à la suite des essais cliniques réalisés en vue de l'obtention de l'AMM.

Elle s'adresse à un groupe ou sous-groupes de patients répondant aux critères de cette ATU, et qui seront traités et surveillés selon des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

L'ATU de cohorte est délivrée suite à la demande du titulaire des droits d'exploitation et se déroule, en temps normal, peu de temps avant l'AMM lorsque les données sont suffisamment robustes, et que l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et du rapport bénéfice/risque a déjà commencé ou est sur le point d'être réalisée.

En effet, le laboratoire pharmaceutique pour pouvoir soumettre une demande d'ATU de cohorte auprès de l'ANSM, a l'obligation de déposer une demande d'AMM ou de s'engager à la déposer dans un délai fixé, ce qui signifie que l'ATU de cohorte intervient à un stade avancé du développement clinique et qu'elle concerne uniquement les médicaments pour lesquels le rapport bénéfice/risque est présumé positif.

Ces ATU de cohorte permettent d'anticiper l'AMM et de permettre à un grand nombre de patients de recevoir un médicament prometteur en attendant l'AMM et la fin des procédures d'accès au marché comme on le verra plus loin grâce à la phase dite de post-ATU.

Figure 78. Définition de l'ancienne ATU de cohorte

Par la suite, Johnson&Johnson a demandé une autorisation d'accès précoce à la HAS le 9 janvier 2022. Une autorisation d'accès précoce a été accordée par la HAS le 28 avril 2022 (décision publiée le 2 mai 2022) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion de l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine et en situation de dernier recours ». Le Collège de la HAS a accordé une autorisation en se basant sur l'avis de la Commission de la Transparence (CT), qui a évalué quatre critères pour cette décision. La CT a considéré que trois des quatre critères d'éligibilité étaient remplis pour octroyer l'accès précoce :

- Le caractère grave, rare et invalidant de la maladie : ce critère a été souligné notamment par les appels à contributions des associations de patients Patients en Réseau et DeL'Air !. Selon le rapport de l'avis de la HAS, il est mentionné « La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Le caractère invalidant de cette maladie a été corroboré par les associations de patients qui font état de l'altération de leur vie personnelle, sociale, affective ainsi que professionnelle ».
- Le besoin médical non couvert : il n'existe pas de traitements disponibles pour cette condition. Selon le rapport de l'avis de la HAS, il est mentionné « Il n'existe pas de

traitement approprié dans l'indication considérée : les données d'efficacité actuellement disponibles du traitement en 2ème ligne par chimiothérapie ne permettent pas d'écarter une perte de chance pour le patient d'être traité par chimiothérapie ».

- Les données précoces d'efficacité et le caractère innovant du produit : les données préliminaires montrent un taux de réponse objective (ORR) significatif, soulignant l'innovation du produit. Selon le rapport de l'avis de la HAS, il est mentionné « Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant : nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la mutation EGFR par insertion de l'exon 20, les résultats d'efficacité disponibles, bien que préliminaires, soutiennent un taux de réponse significatif. Toutefois, son apport thérapeutique ne peut être quantifié à l'égard de la prise en charge actuelle du fait de l'absence de comparaison directe ».
- Désaccord sur le caractère indolent de la maladie

Cependant, le Collège de la HAS a accordé l'accès précoce en désaccord avec l'avis de la CT sur deux points :

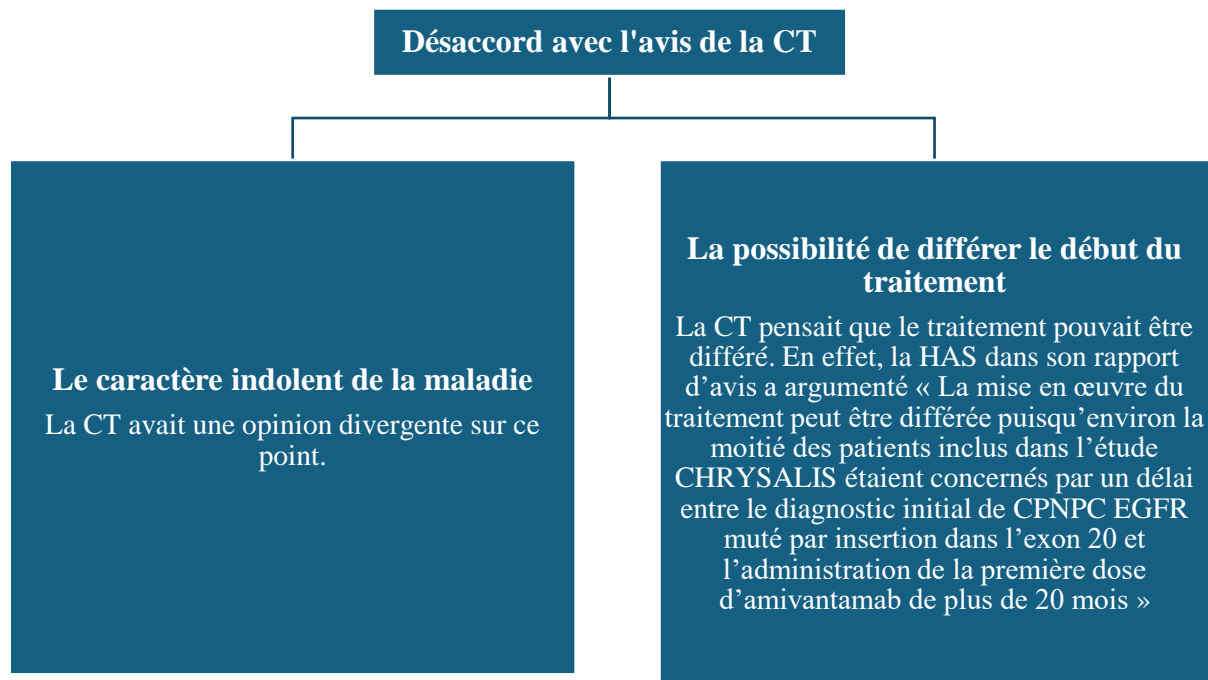


Figure 79. Raisons du désaccord entre le collège de la HAS et l'avis de la CT

Une telle divergence entre l'avis de la Commission de Transparence et la décision du Collège de la HAS est rare. D'un point de vue réglementaire, le Collège de la HAS est libre de sa décision et peut aller à l'encontre de l'avis instructif de la CT. Cependant, la plupart du temps, le collège de la HAS suit l'avis de la CT. Il existe donc une contradiction notable entre le Collège de la HAS et la CT. La Commission de Transparence a donné un avis défavorable au remboursement du traitement, jugeant le Service Médical Rendu (SMR) insuffisant, en s'appuyant sur les données disponibles qui incluent les données de l'étude clinique CHRYSALIS, les données d'évidence issues de comparaisons indirectes, et le soutien des principaux leaders d'opinion (KOL). La CT a déterminé que le médicament n'a pas de place

dans la stratégie thérapeutique, étant donné l'« impossibilité de déterminer la quantité d'effet de ce traitement en raison de l'absence de comparaison directe et de la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie ». Toutefois, les autorités n'ont pas suivi cet avis de la CT, et l'autorisation d'accès précoce a été octroyée. Le Collège de la HAS a approuvé l'accès précoce.

Si l'avis de la CT avait été suivi, les conséquences pour l'accès au marché auraient été les suivantes :

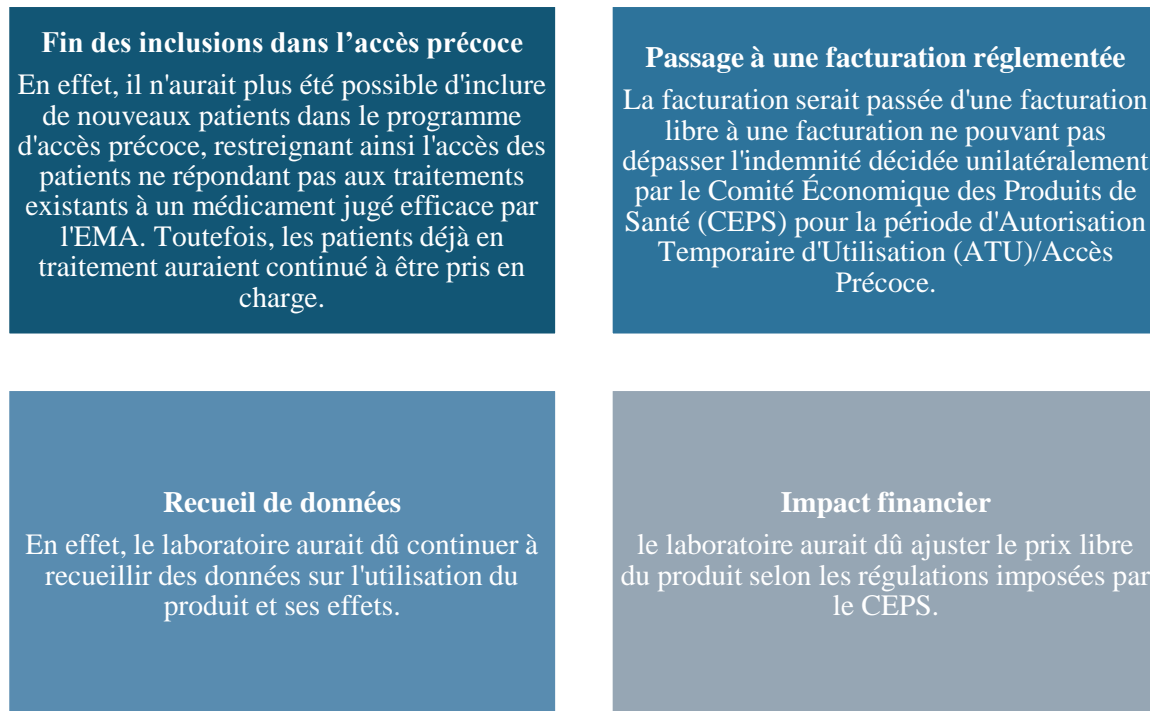


Figure 80. Potentielles conséquences du refus de l'accès précoce de Rybrevant

Cette décision et ses implications montrent la complexité et l'importance des évaluations effectuées par la HAS dans l'accès aux traitements innovants en France.

4.3.3.2. Malgré une réévaluation positive, absence de prise en charge par l'assurance maladie

En décembre 2022, une réévaluation a été effectuée, et l'avis favorable a été rendu le 5 avril 2023. Les critères d'évaluation et les modalités ont abouti à un Service Médical Rendu (SMR) faible et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau V. Cela signifie que le produit n'est pas éligible à l'inscription sur la liste en sus (et donc non remboursé), mais il est inscrit sur la liste intra-GHS (impact sur le budget des hôpitaux).

Changements par rapport à la demande initiale

Les données finales de la période ATU déposées montrent des résultats similaires à ceux de l'avis initial. Les données mises à jour de la survie globale (OS) de l'étude CHRYSALIS au 23 septembre 2022, avec un suivi médian de 31,3 mois, suggèrent une médiane de survie globale d'environ 23 mois, bien que cette analyse ne soit pas prévue au protocole. Aucune nouvelle

donnée de tolérance n'a été rapportée, et il n'y a pas eu de modifications des conclusions précédentes sur le profil de tolérance. Les données de comparaison indirecte de l'étude CATERPILLAR, en raison de contraintes méthodologiques, n'ont permis de tirer aucune conclusion formelle.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Malgré le faible niveau de preuve des données fournies et en attendant de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission de Transparence considère que Rybrevant®, en monothérapie, est une option de traitement. Toutefois, compte tenu de l'absence de données comparatives de qualité méthodologique acceptable, la place de Rybrevant® par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, telles que la chimiothérapie, ne peut être précisée.

SMR et ASMR

Le SMR a été jugé faible pour plusieurs raisons et l'ASMR a été évalué de niveau V, indiquant qu'il n'y a pas de progrès dans la stratégie de prise en charge. Les raisons incluent :

SMR Faible	ASMR V
<ul style="list-style-type: none">• Le faible niveau de preuve des données et en attendant de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que Rybrevant® (amivantamab), en monothérapie, est une option de traitement.• L'absence de données comparatives de qualité méthodologique acceptable, la place de Rybrevant® par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles (chimiothérapie) ne peut être précisée.	<ul style="list-style-type: none">• La qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de RYBREVANT, fondée sur des données d'une étude de phase I/II non comparative.• L'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement, en raison de l'absence de comparaison directe et de la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, bien qu'une comparaison directe avec une alternative thérapeutique disponible aurait été possible.• Le profil de tolérance, marqué par une incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 chez 41,8 % des patients.• Le besoin médical mis en avant notamment par les experts.

Figure 81. Raisons du SMR faible et ASMR V

Conséquences pour l'accès au marché

Cet avis de la HAS met fin à l'accès précoce de Rybrevant® dans cette indication en France. L'inscription sur la liste intra-GHS rend le produit disponible pour les patients sur le budget des hôpitaux, ce qui limite considérablement l'accès en raison du coût élevé du traitement. Cela crée des inégalités territoriales d'accès selon les budgets des hôpitaux étant donné que les patients sont présents sur tout le territoire français. La fin de l'accès précoce entraîne également une réduction de la quantité de données d'utilisation en conditions réelles qui sont collectées.

Cela s'illustre par la différence entre le nombre de demandes d'accès précoce pour Rybrevant® et le nombre de patients ayant reçu le traitement depuis la fin de l'accès précoce.

4.4. Enseignements à tirer

La disparité des réglementations et des exigences des autorités réglementaires à travers le monde crée des défis pour les laboratoires pharmaceutiques, les groupes scientifiques ainsi que pour les patients. En France, la réglementation est souvent considérée comme trop restrictive par les médecins, avec des critères d'évaluation qui semblent parfois en décalage avec les besoins médicaux pressants des patients en situation d'échec thérapeutique. Pour répondre à ces besoins urgents, le recours à l'accès précoce de certaines thérapies innovantes est proposé, bien que ce processus puisse être limité à certaines populations de patients et présente des défis logistiques pour les établissements hospitaliers.

Dans ce contexte, l'adaptation aux exigences des autorités réglementaires par l'industriel ainsi que la flexibilité de la réglementation d'accès au marché, compte tenu de l'évolution de la science, des pratiques médicales et des besoins des patients, est désormais cruciale pour le bien de l'innovation. Pour être conformes aux exigences réglementaires, les laboratoires pharmaceutiques doivent non seulement s'efforcer de répondre aux normes réglementaires, mais également de planifier des essais cliniques robustes et de collecter des preuves cliniques solides pour appuyer l'efficacité et la sécurité de leurs traitements dans des fenêtres de temps limitées. De plus, la collecte de données pertinentes issues de la pratique clinique peut fournir des informations essentielles sur l'utilisation réelle des médicaments et leur impact sur les patients, mais celle-ci n'a peu d'impact auprès des agences réglementaires. Enfin, l'importance des associations de patients et des groupes scientifiques ne peut être sous-estimée dans l'évaluation et la promotion de l'accès aux traitements novateurs. Leur contribution à la sensibilisation, à la collecte de données et à la défense des intérêts des patients peut influencer les décisions des autorités réglementaires et contribuer à garantir un accès équitable aux traitements innovants.

L'expérience d'accès au marché de Rybrevant® en France, dans l'indication très spécifique du CPNPC avec mutation d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, illustre les défis complexes auxquels sont confrontés les acteurs de la recherche, tout en soulignant l'importance de l'adaptation, de la collaboration et de l'engagement communautaire dans ce processus. Au travers de la section ci-dessous, une revue des leçons tirées de l'accès au marché de Rybrevant en France est présentée.

4.4.1. Planifier des essais cliniques robustes et collecter des preuves cliniques solides

Pour répondre aux exigences de la HAS, les études cliniques doivent comporter certaines spécificités :

- Essais contrôlés randomisés (ECR) : Ces essais sont le standard de référence pour établir l'efficacité d'un traitement.

- Comparateur approprié : Un comparateur pertinent est essentiel pour mesurer de manière significative l'effet du traitement.
- Critères de jugement (« primary endpoint ») bien définis et pertinents : Ces critères doivent être clairs, pertinents et refléter des résultats cliniquement significatifs.
- Taille d'effet cliniquement et statistiquement significative : L'effet observé doit être suffisamment important pour être à la fois cliniquement utile et statistiquement valide.
- Durée adéquate de l'étude : L'étude doit être suffisamment longue pour observer les effets cliniques pertinents.
- Implication des médecins français : Pour un accès au marché en France, il est crucial d'impliquer des médecins français afin d'obtenir des données pertinentes sur la place du produit dans la pratique locale.

Ces données cliniques « robustes » ne sont pas disponibles tôt dans un programme de développement clinique, mais ces données seront disponibles à un moment donné qui permettra de débloquer l'accès et d'apporter l'évidence requise par la HAS. Dans le cas de Rybrevant®, à la suite de la disponibilité des données de l'étude de Phase III Papillon (étude comparative) en septembre 2022, des données plus matures démontrant une amélioration de la médiane de survie globale ont été apportées. Bien que l'analyse des données de la médiane de survie globale n'était pas prévue dans le protocole de l'étude PAPILLON à ce moment-là, cela a permis l'obtention d'un avis favorable par la HAS lors de la réévaluation du dossier (mais ASMR V). Il est donc crucial d'anticiper les « data readout » pour permettre de décoincer l'accès. C'est pourquoi la HAS rappelle l'importance du plan de développement clinique disponible au moment de la demande dans les procédures d'accès précoce. Ce plan de développement doit ainsi démontrer, au moment de la demande effectuée, la mise à disposition de données solides établissant à terme la place dans la stratégie thérapeutique du produit concerné, comme dans le cadre des procédures de droit commun.

4.4.2. Collecter des données pertinentes issues de la pratique clinique

Pour les laboratoires, il est crucial de collecter des données de vie réelle du produit, et notamment durant la période d'accès précoce. Ces données offrent des informations stratégiques sur l'utilisation du produit et permettent d'identifier des axes d'amélioration potentiels quant à son utilisation en France et dans le monde. Cependant, ces données ont souvent peu d'impact dans le dossier d'évaluation de la HAS, sauf en cas d'issues défavorables pouvant nuire à l'évaluation. En outre, les données issues de comparaisons indirectes avec des bras de contrôle externe ont également peu de poids dans les dossiers d'évaluation. Selon la doctrine de la HAS, les comparaisons indirectes doivent être formalisées lors de la rédaction des protocoles d'études cliniques. Or, dans le cas de Rybrevant®, ces comparaisons indirectes n'étaient pas incluses. En général, les agences d'évaluation, y compris la HAS, rejettent ces comparaisons indirectes. Par exemple, les données des comparaisons indirectes Chenille et Caterpillar pour Rybrevant® ont été ignorées en raison de faiblesses méthodologiques identifiées par la HAS.

4.4.3. L'importance des associations de patients et des groupes scientifiques dans l'évaluation

Les associations de patients, Patients en Réseau et De l'Air!, ont été sollicitées lors des différentes évaluations menées par la HAS concernant Rybrevant®. Leur participation a renforcé la transmission d'informations sur la maladie, l'expérience d'utilisation du produit, et permet d'alerter sur les besoins médicaux non satisfaits. Cependant, selon la doctrine de la HAS, il est difficile d'évaluer précisément l'impact des informations transmises par les associations de patients sur l'issue de l'évaluation. Ces dernières années, malgré des besoins médicaux urgents comblés par ces thérapies ciblées, de nombreux avis défavorables ont été émis par la HAS pour des traitements du cancer du poumon. Les médecins ont vivement réagi contre ces décisions concernant les traitements Xalkori® (crizotinib) et Rozlytrek® (entrectinib) pour les patients atteints d'un réarrangement de ROS1, ainsi que Retsevmo® (selpercatinib) et Gavreto® (praseltinib) pour les patients atteints d'une fusion positive de RET, en envoyant plusieurs lettres au ministère de la Santé et à la HAS pour souligner l'importance cruciale de l'accès à ces traitements.

4.4.4. S'adapter aux exigences et à une évolution de la réglementation

Les exigences de la HAS en France laissent peu de place aux écarts en termes de méthodologie des études cliniques. Par exemple, les données cliniques issues des études à bras unique ne permettent pas de déterminer la quantité d'effet d'un traitement en raison de l'absence de comparaison directe, ce qui constitue une faiblesse méthodologique pour laquelle la HAS est intransigeante. De plus, les données issues des études observationnelles et des comparaisons indirectes sont très peu prises en compte par la HAS. La méthodologie d'évaluation pour les comparaisons indirectes doit être revue afin qu'elle soit perçue positivement par les autorités. Il s'agit d'un axe d'amélioration pour lequel une solution sera apportée dans la nouvelle réglementation européenne (HTAR). Concernant les modalités d'autorisation sous l'accès précoce, la HAS souligne dans sa doctrine l'importance que "le plan de développement clinique soit disponible au moment de la demande dans les procédures d'autorisation d'accès précoce". Ce plan de développement doit prévoir, au moment de la demande, la mise à disposition de données solides établissant à terme la place dans la stratégie thérapeutique du produit concerné, comme dans le cadre des procédures en droit commun. La Commission de la Transparence continuera à émettre des avis scientifiques et à exiger une méthodologie rigoureuse, précisant, le cas échéant, quand elle estime que les données disponibles ne sont pas suffisantes pour fournir une évaluation complète. Pour Rybrevant®, les données de l'étude non comparative (à bras unique) de phase I/II CHRYSALIS, qui ont permis l'octroi de l'AMM en Europe, n'ont pas convaincu la Commission de la Transparence pour l'octroi d'un avis précoce. Cela est dû à des données jugées immatures et à une faiblesse méthodologique. Malgré le soutien de certains KOL et la demande de recours du laboratoire Johnson&Johnson, un SMR insuffisant a quand même été octroyé. Bien que les données soient immatures et la méthodologie non adéquate, il est crucial d'envisager le dépôt des demandes d'autorisations d'accès précoce et de remboursement, en respectant le compromis entre 'accès précoce / données limitées' et 'accès

tardif / données solides'. Il est également essentiel d'anticiper la présentation des données pour faciliter l'accès. En cohérence avec le plan de développement clinique et les opportunités commerciales, l'équipe chargée de l'accès au marché doit déposer les demandes nécessaires et anticiper les avis de la Commission de la Transparence et d'autres instances réglementaires. Cependant, cette approche sera amenée à évoluer avec l'introduction de la nouvelle réglementation européenne en vigueur à partir de 2025.

5. Conclusion et perspectives

La prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules muté EGFR en France a fait l'objet d'une analyse approfondie dans cette thèse. À travers une exploration détaillée des données épidémiologiques, du parcours de soin au moment du diagnostic, de l'accès aux techniques de séquençage génétique pour la détection des mutations de l'EGFR, ainsi qu'une revue des recommandations médicales et diagnostiques actuelles, plusieurs enjeux et perspectives ont été mis en lumière. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) est une maladie complexe qui touche une large portion de la population (50000 nouveaux cas par an), avec des besoins médicaux non satisfaits malgré les efforts continus pour développer de nouveaux traitements et améliorer l'accès aux soins et aux diagnostics innovants. Les données épidémiologiques montrent une incidence et une mortalité qui tendent à ralentir par rapport aux décennies précédentes, notamment en Europe. Cependant, malgré les efforts de santé publique tels que les politiques antitabac, le cancer du poumon reste souvent diagnostiqué à un stade tardif, avec un pronostic très défavorable. La nature asymptomatique des stades précoces de la maladie rend sa détection très difficile. Il est donc crucial d'améliorer le diagnostic et de prendre en charge la maladie plus rapidement pour augmenter les chances de survie des patients.

Les professionnels de santé, tels que le pharmacien, le médecin spécialiste et le médecin traitant, ont un rôle essentiel dans ce processus. Comme souligné dans cette thèse, les hôpitaux sont surchargés, et la médecine de ville peut jouer un rôle décisif pour alléger cette surcharge. Des parcours de soin dédiés et adaptés aux patients, comme les projets « Oncolink », « Picto » ou « InstaDiag », ont montré leur utilité chez les patients sous traitements anticancéreux oraux, malgré certains obstacles financiers, logistiques et technologiques limitant leur pleine utilisation. La collaboration entre la médecine hospitalière et la médecine de ville est un enjeu de santé publique majeur faisant partie des plans de santé et des priorités nationales, et des solutions doivent être trouvées pour améliorer la prise en charge des cancers comme le cancer du poumon. En plus des professionnels de santé, les associations de patients et les sociétés savantes ont un rôle important à jouer dans l'amélioration de la prise en charge, en rendant le patient acteur de sa maladie et en l'informant des progrès scientifiques. Ces groupes ont une forte présence auprès des patients et de leur famille et participent à certaines décisions cruciales. Bien que leur rôle auprès d'instances telles que la HAS, notamment au cours des évaluations des dossiers de remboursement, ne soit pas très clair, leur implication future continuera de croître, notamment avec l'implémentation de nouvelles directives européennes (HTAR). Les instances françaises, telles que la HAS et l'ANSM, ont aussi un rôle crucial à jouer. La HAS a récemment modifié son avis sur l'intérêt de la mise en place d'un dépistage organisé de la maladie suite aux résultats concluants d'études internationales. Cette mesure nationale peut

considérablement améliorer le diagnostic précoce et la prise en charge rapide de la maladie, offrant ainsi des options supplémentaires aux patients en traitant la maladie à un stade plus précoce.

Le diagnostic précoce est essentiel, et l'offre de soins aujourd'hui doit également évoluer, notamment en intégrant la médecine de précision qui présente de nombreux avantages. Les progrès du séquençage génétique ont permis une meilleure compréhension de la maladie et la caractérisation des mécanismes de résistance. De nouvelles mutations continueront d'être découvertes, permettant le développement de nouvelles thérapies ciblées et offrant de nouvelles options thérapeutiques. La caractérisation des sous-populations de patients en fonction des caractéristiques biologiques des tumeurs guidera les décisions thérapeutiques. Avec les progrès scientifiques, marqués par le développement des ADC et de la médecine interventionnelle dans le cancer du poumon (combinant des procédures chirurgicales/interventionnelles et la délivrance de traitements directement au site de la tumeur), les médecins vont intégrer ces nouveaux traitements dans leur pratique médicale.

Bien que le développement de nouveaux traitements soit prometteur, la réglementation actuelle en matière d'accès au marché des nouveaux traitements et des tests de diagnostic limite certains aspects. La mutation de l'EGFR, de type insertion de l'exon 20, est très peu détectée actuellement, en raison d'un accès limité aux tests de diagnostic innovants. Malgré les plans cancer successifs qui ont renforcé le maillage du diagnostic innovant, de nombreux hôpitaux n'ont pas recours à ces technologies faute d'expertise et de couverture financière adéquate. Une révision de la réglementation est ainsi nécessaire. L'expérience d'accès au marché en France de Rybrevant® souligne les défis liés à l'implémentation de la médecine de précision en France et à la réglementation d'accès au marché considéré comme trop restrictive. Cela va à l'encontre des efforts d'améliorer la prise en charge du CPNPC muté EGFR en permettant le développement de nouvelles thérapies ciblées. Malgré un besoin médical urgent et l'absence de traitements ciblés pour les mutations de type insertion de l'exon 20 de l'EGFR, le traitement n'a pas pu être mis à disposition pour tous les patients.

Des défis subsistent quant à l'adéquation des critères français avec la conduite des programmes cliniques et des études internationales, qui sont réalisés par la plupart des laboratoires pharmaceutiques en cancérologie. La méthodologie basée sur des critères trop stricts ne s'adapte pas aux cas des maladies rares ou graves sans traitements disponibles. Cependant, l'accès précoce en France permet un accès environ un an avant l'autorisation en droit commun, bien que cet accès dérogatoire présente des inconvénients limitant souvent l'utilisation du produit. La nouvelle réglementation européenne d'accès au marché, effective à partir de janvier 2025, semble adopter une méthodologie d'évaluation plus flexible et prenant en compte certains inconvénients rencontrés par les laboratoires. Ces changements sont essentiels pour adapter la prise en charge du CPNPC muté EGFR et répondre aux besoins des patients de manière optimale.

Il serait pertinent d'évaluer l'impact des filières dédiées au diagnostic du cancer du poumon, en cours d'expérimentation, par rapport à la prise en charge actuelle. Il est évident qu'il faut renforcer la coordination entre les différents professionnels de santé pour optimiser le parcours de soins des patients. Le dépistage organisé du cancer du poumon en France sera implémenté à la suite des résultats des phases pilotes en cours, visant à démontrer son efficacité et un réel

intérêt chez les populations à risque identifiés. Des études cliniques de phase III fourniront des données pour élargir les options thérapeutiques dans la prise en charge du CPNPC muté EGFR, notamment avec l'introduction de Rybrevant® dans l'indication des mutations communes, en complément de l'osimertinib®. L'enjeu repose sur l'identification des sous-types de populations, qui répondent mieux à l'un des traitements, en fonction des caractéristiques biologiques de la tumeur et des caractéristiques cliniques des patients. Des traitements ciblant les mécanismes de résistance dans le CPNPC muté EGFR, tels que les voies MET et HER2, élargiront les options de traitements disponibles. Cela permettra le développement de nouvelles thérapies ciblées adaptées aux différentes mutations retrouvées dans le cancer du poumon.

6. Annexes

6.1. Annexe 1 : questionnaire

5/22/24, 8:02 PM

Questionnaire de Thomas - Prise en charge du CPNPC muté EGFR en France

Questionnaire de Thomas - Prise en charge du CPNPC muté EGFR en France

Questionnaire à destination des médecins (oncologues, pneumo-oncologues, pneumologues, chirurgiens, médecins généraliste) spécialisés dans la prise en charge des patients atteints de cancer du poumon.

Ce questionnaire a pour objectif de recueillir les avis des médecins afin de mieux comprendre les limites et les difficultés rencontrées dans la prise en charge des patients atteints de cancer du poumon muté EGFR en France. L'objectif de ce questionnaire est aussi de mettre en évidence des solutions potentielles pour améliorer cette prise en charge.

Le questionnaire se concentre principalement sur le diagnostic de la maladie, depuis la suspicion initiale jusqu'à l'orientation vers un médecin spécialiste, sur les examens du diagnostic ainsi que sur la détection de la mutation EGFR.

Les données recueillies au travers de ce questionnaire seront utilisées pour compléter ma thèse de Pharmacie, que je vais soutenir à la Faculté de Pharmacie de Marseille. Ces informations m'aideront à répondre à la problématique suivante : *Comment améliorer la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules métastatique muté EGFR en France ?*

Je vous remercie sincèrement pour votre aide

Renseignements du répondant

Nom, spécialité médicale, établissement et nombre de patients

1. Quel est votre nom ?

2. Quelle est votre spécialité médicale ?

3. Quel est votre établissement ?

4. Combien de patients atteints de CPNPC suivez-vous dans votre établissement depuis le début de l'année ?

5. Parmi ces patients, combien sont atteints d'une forme métastatique mutée EGFR ?

<https://forms.office.com/Pages/DesignPageV2.aspx?prevorigin=Marketing&origin=NeoPortalPage&subpage=design&id=M0vJOjWRIUjVAur9plkq...> 1/9

Questionnaire

35 questions à répondre en moins de 20 minutes

6. Pensez-vous que le retard dans le diagnostic du cancer du poumon ait un impact négatif sur la prise en charge du patient ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

7. Si vous êtes plutôt d'accord, est-il d'autant plus vrai chez les sujets atteints d'un cancer du poumon à un stade avancé (stade III, IV) ?

- D'accord
- Neutre
- Pas d'accord

8. Selon vous, à partir de quel délai de retard dans le diagnostic du cancer du poumon observe-t-on un impact significatif sur le pronostic de la maladie ?

- Moins de 1 mois
- 1 à 3 mois
- 3 à 6 mois
- 6 mois et plus
- Le retard dans le diagnostic n'a pas d'impact sur le pronostic de la maladie

9. Selon vous, quelles sont les principales raisons qui motivent à faire un diagnostic du cancer du poumon ?

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Ni d'accord, ni pas d'accord	Pas vraiment d'accord	Pas du tout d'accord
Présence de symptômes révélateurs de la maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Recommandation du médecin de faire un dépistage car patient à risque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Détection de manière fortuite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Parmi les patients qui présentent des symptômes de la maladie (hémoptysie aiguë significative, obstruction des voies aériennes, signes neurologiques...), combien sont finalement diagnostiqués avec un cancer du poumon ?

- Moins de 10 %
- 10 à 25 %
- 25 à 50 %
- 50 % et plus

11. Pensez-vous que les patients négligent leurs symptômes et retardent de consulter leur médecin en temps opportun ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

12. Dans quel délai un patient est-il adressé et obtient-il un rendez-vous au sein de votre hôpital pour une consultation initiale ?

- En moins de 1 semaine
- En 1 à 2 semaines
- En 2 à 3 semaines
- En 1 mois et plus

13. Selon vous, est-ce que le délai moyen d'adressage du patient dans votre hôpital est optimal ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

14. Comment ce délai moyen d'adressage du patient vers un hôpital peut-il être amélioré ?

15. Pensez-vous que les médecins généralistes aient un rôle important à jouer pour accélérer le diagnostic de la maladie et orienter les patients vers un spécialiste ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

16. Selon vous, quelles sont les difficultés auxquelles les médecins généralistes font face au moment du diagnostic ?

17. Comment le dépistage individuel par le médecin généraliste peut-il être amélioré ?

18. Observez-vous des inégalités d'accès aux soins chez les patients ?

- Oui
- Non

19. Selon vous, est-ce que les propositions suivantes sont efficaces pour accélérer le diagnostic de la maladie ?

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Ni d'accord, ni pas d'accord	Pas vraiment d'accord	Pas du tout d'accord
Une meilleure éducation des patients sur la détection des symptômes de la maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un meilleur suivi des symptômes des patients en ville	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La mise en place d'un dépistage organisé de la maladie chez les patients à risque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

20. Parmi les propositions citées ci-dessus, pouvez-vous classer les propositions (de haut en bas) en fonction de leur niveau d'efficacité selon vous

Une meilleure éducation des patients sur la détection des symptômes de la maladie

Un meilleur suivi des symptômes des patients en ville

La mise en place d'un dépistage organisé de la maladie chez les patients à risque

21. Avez-vous des recommandations pour détecter plus tôt la maladie ?

22. Dans votre pratique courante, quel est le délai moyen pour effectuer les imageries et recevoir les résultats lors du bilan d'extension initial ?

- Moins de 1 semaine
- 1 à 2 semaines
- 3 à 4 semaines
- Plus de 1 mois

23. Est-ce que ce délai d'attente est optimal selon vous ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

24. Si pas d'accord, est-ce que cela peut être la raison d'un retard dans le diagnostic ?

- D'accord
- Neutre
- Pas d'accord

25. Est-ce que l'interprétation des images est selon vous un problème et peut être la raison d'un retard dans le diagnostic ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

26. Pensez-vous qu'un retard dans le diagnostic de la maladie peut s'expliquer par des difficultés de prélèvement des biopsies ou une indisponibilité des spécialistes à prélever ces biopsies ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

32. Pensez-vous que la réalisation d'un « single-gene test » pour détecter une mutation de l'EGFR soit cliniquement utile à ce jour ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

33. Si plutôt d'accord, dans quel cas selon vous ?

34. En combien de temps avez-vous les résultats du screening moléculaire ?

- En moins de 1 semaine
- En 1 à 2 semaines
- En 2 à 3 semaines
- Au-delà de 3 semaines

35. Pensez-vous que le délai d'obtention des résultats de détection de la mutation de l'EGFR soit optimal pour débiter un traitement ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

36. Est-ce que l'augmentation de la fréquence hebdomadaire de réalisation de test NGS peut être une solution pour accélérer la disponibilité des résultats ?

- D'accord
- Neutre
- Pas d'accord

37. Quelles sont les principales raisons pour lesquelles vous n'avez pas recours ou un accès limité au NGS ?

- Niveau de financement insuffisant
- Difficulté à obtenir du matériel tumoral en quantité suffisante
- Complexité des modalités de tarification
- Pas d'intérêt clinique
- Délai d'obtention des résultats trop long

38. Pensez-vous que la biopsie liquide soit une bonne alternative au prélèvement tissulaire ?

- D'accord
- Neutre
- Pas d'accord

39. Dans quel cas la biopsie liquide est cliniquement utile selon vous ?

40. Selon vous, est-ce que certains patients pourraient avoir une meilleure prise en charge dans les centres de lutte contre le cancer ?

- Pas du tout d'accord
- Pas vraiment d'accord
- Ni d'accord, ni pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord

41. Si plutôt d'accord, quels types de patients ?

This content is neither created nor endorsed by Microsoft. The data you submit will be sent to the form owner.



6.2. Annexe 2 : classification par stade

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0		Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c
	T3 N0 M0		

6.3. Annexe 3 : classification TNM 8^{ème} édition

1. Classification TNM 8^{ème} édition

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.	
T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).	
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes	

Bibliographie

- Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020, INCA, 2023
- Arbour et al., Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review, 2019
- Arcila ME et al., Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas, 2012
- Blum TG, Morgan RL, Durieux Vérie, et al. European Respiratory Society Guideline on various aspects of quality in lung cancer care, 2022
- Brazel D et al., The development of amivantamab for the treatment of non-small cell lung cancer, 2023
- C Swanton, Mechanism of action and an actionable inflammatory axis for air pollution induced non-small cell lung cancer: Towards molecular cancer prevention, 2022
- Catherine Hill, Agnès Laplanche, Tabagisme et mortalité : aspects épidémiologiques, 2003
- Chunyan Shi et al, Immunotherapy for EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer: Current status, possible mechanisms and application prospects, 2022
- Clarisse Audigier Valette, Etat des lieux 2022 des pratiques de NGS en oncologie, 2022
- Communiqué de Presse de la HAS- Dépistage du cancer du poumon : la HAS recommande l'engagement d'un programme pilote, 2022
- Dai, X., Gil, G.F., Reitsma, M.B. et al. Health effects associated with smoking: a Burden of Proof study. Nat Med 28, 2022
- Difficultés dans le parcours de soins et préférences des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe, Assoc. LUCE, 2022
- Duma et al, Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment, 2019
- G Defossez et al., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Réseau Francim, 2019
- Goss et al., Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016; Yang et al., 2017

- Harry J. de Koning, Carlijn M. van der Aalst, Pim A. de Jong, et al., Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial, 2020
- HAS- Rapport d'orientation - Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France, 2016
- Katakami N et al., Lux-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both, 2012
- L. E. Hendriks et al., Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2023
- Leonetti A et al., Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer, 2019
- Mar N et al., Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer, 2015
- McKay et al., Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes, 2017
- Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. ESMO Open. 2020 Nov;5
- Mok et al., Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, 2017
- Mu et al., Acquired resistance to osimertinib in patients with non-small-cell lung cancer: mechanisms and clinical outcomes, 2020
- N Mederos et al., Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer, 2020
- National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR et al., The National Lung Screening Trial: overview and study design, 2011
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer., Mars 2022
- Neal D Freedman et al, Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study, 2010
- O. Catelinois et al, Evaluation du risque de cancer du poumon attribuable au radon domestique en France, 2004
- Oxnard GR et al., Assessment of Resistance Mechanisms and Clinical Implications in Patients With EGFR T790M-Positive Lung Cancer and Acquired Resistance to Osimertinib, 2018

- Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013
- Papadimitrakopoulou, V. A. et al., LBA51 Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study, 2018
- Passaro A et al., Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study, 2024
- Passaro A et al., Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer, 2021
- Pastorino U et al., Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy, 2019
- Paul Hofman, Oncologie thoracique et charge tumorale mutationnelle : vers un nouveau défi pour le pathologiste ?, 2019
- Planchard et al., ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018
- Qingyi Wei et al, Repair of Tobacco Carcinogen-Induced DNA Adducts and Lung Cancer Risk: a Molecular Epidemiologic Study, 2000
- Ramalingam et al., Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.*, 2020
- Ramalingam, S. S. et al., LBA50 Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study, 2018
- Ramalingam, S. S. et al., LBA50 Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study, 2018
- Rapport d'enquête Vécu et qualité de vie des personnes impactées par le cancer du poumon, 2021
- Rapport HAS- Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif, Octobre 2023
- S Aldington et al., Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study, 2008
- S Novello et al, Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016
- Santoni-Rugiu et al. Intrinsic resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: differences and similarities with acquired resistance, 2019

- Sequist et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations., 2013
- Sequist, L. V. et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors, 2011
- Stephens P et al., Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours, 2004
- Torre et al., Global cancer statistics, 2015
- Vasan N et al., A view on drug resistance in cancer, 2019
- Wilkinson AN et al., ABC du dépistage du cancer du poumon: Information clé pour les médecins de première ligne, 2021
- Wu et al., Effectiveness of Treatments for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Exon 20 Insertion Epidermal Growth Factor Receptor Mutations, 2019
- Yoshizawa A et al., HER2 status in lung adenocarcinoma: a comparison of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization (FISH), dual-ISH, and gene mutations, 2014
- Yu HA, Pao W. Targeted therapies: Afatinib--new therapy option for EGFR-mutant lung cancer, 2013
- Yun et al., The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP, 2008