



HAL
open science

Cancer et nouveaux traitements anticancéreux : situation actuelle et enjeux pour l'industrie pharmaceutique

Marien Rouchon

► **To cite this version:**

Marien Rouchon. Cancer et nouveaux traitements anticancéreux : situation actuelle et enjeux pour l'industrie pharmaceutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02966806

HAL Id: dumas-02966806

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966806>

Submitted on 14 Oct 2020

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.



UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 18 octobre 2019
par
Marien ROUCHON

CANCER ET NOUVEAUX TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

SITUATION ACTUELLE ET ENJEUX POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Directeur de thèse : **Professeur Brigitte VENNAT**

Jury :

Président : **Professeur Brigitte VENNAT**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Professeur Jean Michel CARDOT**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Docteur Amel REHAILIA - BLANCHARD

Docteur,
Cancérologue radiothérapeute à l'institut de
cancérologie Lucien Neuwirth

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 18 octobre 2019
par
Marien ROUCHON

CANCER ET NOUVEAUX TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

SITUATION ACTUELLE ET ENJEUX POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Directeur de thèse : **Professeur Brigitte VENNAT**

Jury :

Président : **Professeur Brigitte VENNAT**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Professeur Jean Michel CARDOT**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Docteur Amel REHAILIA - BLANCHARD

Docteur,
Cancérologue radiothérapeute à l'institut de
cancérologie Lucien Neuwirth

Remerciements

A ma Présidente et Directrice de thèse Madame Brigitte Vennat, Doyenne de la faculté de pharmacie de Clermont Ferrand et Professeur de pharmacie galénique.

De m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour votre disponibilité. Pour votre enthousiasme et votre soutien lors de mes études à Clermont Ferrand puis à HEC Paris.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur Jean-Michel Cardot, Professeur de Biopharmacie et Technologie Pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Clermont Ferrand.

D'avoir accepté de juger ce travail. Pour le temps que vous m'avez consacré lors de mon passage dans votre service en 6ème année, je garde un très bon souvenir de ces quelques mois. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame Amel Rehailia-Blanchard, Cancérologue radiothérapeute à l'institut de cancérologie Lucien Neuwirth.

De me faire l'honneur de juger cette thèse. Pour toutes ces années d'amitié. Merci d'être présente dans ce moment clé. Mes plus profonds remerciements.

A mes parents. Merci de m'avoir encouragé, de m'avoir houspillé quand il le fallait, félicité lors de mes réussites et consolé lors de mes échecs. Votre soutien indéfectible à toujours été un moteur et votre vie un modèle de réussite à mes yeux. Je vous aime.

A mon frère. Pour tous les moments que l'on a passés ensemble, partagés entre bagarre et complicité. De m'avoir toujours soutenu, même dans mes bêtises. Merci pour tout.

A mes grands-parents.

A Lou. Pour ton aide et ton soutien sans faille ces derniers mois. Ce travail est ce qu'il est grâce à toi, merci.

A Florent, Olivier, Etienne, Geoffrey, Fabien, Olivier. Pour cette amitié qui dure. Du lycée aux premières années de faculté, dans les pires moments comme dans les meilleurs. Merci à vous et à vos familles.

A Guillaume, Thomas, Estelle, Alexandre, Lucile, Thomas, Cédric, Aurélie, Alexis, Pierre, Bertille, Anne, Julie, Mickaël, Damien. Merci de m'avoir adopté dans ce groupe de Prix Nobel. Ici c'est ROUBAIX.

Au Bloc Santé, à mes équipes, et surtout à Serge. Merci pour les soirées d'assemblage de polys et les impacts de billes.

A tous les amis de l'ANEPP. Vous êtes trop nombreux pour vous citer individuellement. Merci pour ces années de travail acharné et assidu. La Fête ne serait rien sans vous.

For my EPSA and IPSF friends. Thank you all for your friendship throughout the years despite the distance between us.

A Brice et Maxime. Pour ces beaux travaux de groupe à HEC.

A Pierre. Merci pour ton aide, ton inspiration et les discussions sur les thérapies ciblées. Et encore félicitations pour ta thèse !

A toutes les personnes qui m'accompagnent en ce jour de soutenance. A tous les absents.

A Graziela.

Table des matières

Liste des Tableaux et Figures	5
Liste des abréviations	6
Introduction	7
1. Mise en contexte du cancer	8
1.1. Définition	8
1.2. Épidémiologie	9
1.2.1. Cancer dans le monde.....	9
1.2.2. Cancer en France	13
1.2.3. Plan Cancer	15
1.3. Arsenal thérapeutique de référence en France	16
1.3.1. Chirurgie.....	17
1.3.2. Radiothérapie.....	18
1.3.3. Chimiothérapie	18
2. Les nouveaux traitements anticancéreux	20
2.1. Immunothérapies spécifiques	20
2.2. Thérapies ciblées	21
2.3. Autres aires de recherches	22
2.3.1. Transfert adoptif de cellules : les cellules CAR-T	23
2.3.2. Virus oncolytiques.....	25
3. Changements et enjeux pour l'industrie pharmaceutique	27
3.1. Facteurs sociétaux	27
3.1.1. Incidence des cancers	27
3.1.2. Population du 3 ^{ème} âge.....	28
3.1.3. Optimisation de la recherche clinique	30
3.1.4. Pharmerging.....	32
3.1.5. Dépenses de santé dans les pays développés.....	33
3.1.6. Approbation des traitements d'oncologie	34
3.2. Les traitements	39
3.2.1. Pipeline d'innovation produits.....	39
3.2.2. Cas des inhibiteurs de point de contrôle	40
3.2.3. Panel d'indications	42
3.2.4. Perte de brevet et biosimilaires	43
3.2.5. Combinaisons de traitements	46
3.2.6. Cas des cellules CAR-T.....	47
3.2.7. Nouvelles technologies d'administration	49
3.3. Les laboratoires	50
3.3.1. Pipeline	50
3.3.2. Biomarqueurs.....	52
3.3.3. Prix du développement des traitements	55
3.3.4. Cas de Keytruda®	56
3.3.5. Design d'études	60
3.3.6. Stratégies des laboratoires	64
Conclusion	69
Annexes	77

Liste des Tableaux et Figures

Tableau I Estimation de la progression de l'incidence des principaux cancers entre 2018 et 2040...	27
Tableau II : Aperçu des dépenses et de la croissance des aires thérapeutiques principales, en milliards de dollars constants.....	34
Tableau III Avis et délais d'approbation des anti PD-1/PD-L1 aux États Unis et en Europe.....	38
Tableau IV Dates d'expiration du brevet de plusieurs immunothérapies en Europe	44
Tableau V Etat des lieux des acteurs majeurs du marché de l'oncologie.....	64
Figure 1 Diagramme circulaire présentant la distribution de l'incidence et des décès pour les 10 cancers les plus communs pour les deux sexes (A)	10
Figure 2 Diagramme circulaire présentant la distribution de l'incidence et des décès pour les 10 cancers les plus communs pour l'homme (B).....	11
Figure 3 Diagramme circulaire présentant la distribution de l'incidence et des décès pour les 10 cancers les plus communs pour la femme (C)	11
Figure 4 Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2018.....	14
Figure 5 Classement des anticancéreux selon l'INCa.....	17
Figure 6 Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées	21
Figure 7 Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues	24
Figure 8 Principales étapes du traitement par virus oncolytique.....	26
Figure 9 Taux d'incidence pour 100 000 selon l'âge, tous cancers, en 2012	28
Figure 10 Quartile supérieur d'enrôlement patient par phase clinique entre 2013 et 2017	31
Figure 11 Niveaux d'intervention possible pour accélérer l'approbation d'un nouveau médicament	35
Figure 12 Pipeline de produits en dernière phase de développement, nombre d'indications en oncologie et pourcentage du pipeline en oncologie	39
Figure 13 Exemple d'inhibiteurs de point de contrôle : PD-1/PD-L1 et CTLA-4.....	40
Figure 14 Indications et consommation d'anti-PD1 et anti PD-L1 aux Etats Unis	42
Figure 15 Répartition des combinaisons de traitements des inhibiteurs de point de contrôle PD-1/PD-L1.....	46
Figure 16 Incidence des résultats positifs des biomarqueurs par cancer, en fonction de la disponibilité des biomarqueurs	54
Figure 17 Représentation des cohortes de l'étude KEYNOTE-001	62

Liste des abréviations

AC	Anticorps
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BRIC	Brésil Russie Inde Chine
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4 (Protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques)
DCR	Disease Control Rate (Taux de contrôle de la maladie)
DLT	Dose-Limiting Toxicities (Toxicités limitant la dose)
EMA	European Medicines Agency
EU5	Les 5 marchés majeurs européens : Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume Uni
FGF-2	Fibroblast Growth Factor-2 (Facteur de croissance des fibroblastes)
Insee	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
Inserm	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LEEM	Les entreprises du médicaments
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
NMSC	Non Melanoma Skin Cancer (Cancer de la peau hors mélanome)
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OGM	Organisme génétiquement modifié
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORR	Objective Response Rate (Taux de réponse objective)
OS	Overall Survival (Survie globale)
PD-1	Programmed cell Death 1 (Récepteur de la mort cellulaire programmée 1)
PD-L1	Programmed cell Death Ligand 1 (Ligand de la mort cellulaire programmée 1)
PFS	Progression Free Survival (Temps de survie sans progression)
PRIME	PRiority MEdecine (Programme de l'EMA)
PSA	Prostate Specific Antigen (Antigène spécifique de la prostate)
Q2W	Every 2 Weeks (Toutes les 2 semaines)
Q3W	Every 3 Weeks (Toutes les 3 semaines)
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
RP2D	Recommended Phase II Dose (Dose recommandée pour la phase II)
RTK	Récepteur Tyrosine Kinase
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

Introduction

Vestiges les plus emblématiques de l'Antiquité, les pyramides d'Égypte fascinent. Elles ont servi de tombeaux aux pharaons et autres grands personnages de l'État. Or, il se trouve que certains de ces pharaons ont connu les affres du cancer ! En effet, des lésions cancéreuses ont été identifiées sur des momies découvertes dans des pyramides égyptiennes. A ce jour, c'est donc sur un papyrus égyptien que l'on retrouve la plus ancienne description d'un cancer. Il s'agit d'un cancer du sein dont le diagnostic est considéré comme incurable si la masse est « froide au toucher, renflée, et répandue dans la totalité du sein¹».

Autrefois jugé comme incurable, le taux de survie à 5 ans du cancer du sein est de 87%² en 2017. Bien que le taux de survie s'améliore pour tous les cancers, cette pathologie est en passe de devenir la première cause de mortalité dans les pays développés. Selon l'OMS³, le cancer sera le principal frein à l'augmentation de l'espérance de vie au 21^{ème} siècle. Sa prise en charge est donc devenue un enjeu majeur pour les gouvernements et les autorités de santé.

Les mécanismes d'évolution du cancer sont aujourd'hui mieux appréhendés et permettent d'explorer de nouveaux traitements. L'industrie pharmaceutique et les laboratoires de recherche investissent des ressources considérables dans le but de déceler des molécules traitant mieux le cancer. Depuis les années 2000, de nouveaux traitements révolutionnent la prise en charge des patients. L'arrivée soudaine de ces traitements invite à s'interroger sur le nouveau paysage de l'industrie pharmaceutique : quels sont les facteurs qui influencent le marché des anticancéreux ? Quels sont les défis posés par ces nouveaux traitements ? Quelles sont les stratégies adoptées par les laboratoires suite à l'arrivée de ces traitements ?

Après avoir traité l'étiologie et l'épidémiologie du cancer, l'arsenal thérapeutique de référence sera détaillé. Les nouveaux traitements anticancéreux seront ensuite décrits. Enfin, leur influence sur l'industrie pharmaceutique et les enjeux afférents seront analysés.

¹ Lakhtakia R. A Brief History of Breast Cancer. Sultan Qaboos Univ Med J. mai 2014;14(2):e166-9.

² Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2018.

³ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 1 nov 2018;68(6):394-424.

1. Mise en contexte du cancer

Avant d'aborder l'impact des traitements anticancéreux sur l'industrie pharmaceutique, il convient de situer le contexte en définissant le cancer et son épidémiologie.

1.1. Définition

Le cancer est une « *maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive*⁴ ». Cette pathologie peut se déclarer n'importe où dans l'organisme et à partir de n'importe quelle cellule. Elle survient lorsque la cellule devient anormale suite à une altération de son génome. L'altération peut être provoquée par une cause endogène tel qu'un défaut de réplication, une perte de tout ou partie d'un gène etc. Elle peut aussi être déclenchée par un agent mutagène exogène comme les ultraviolets, le tabac, certains agents infectieux etc. Lorsque les cellules se mettent à former une masse, on parle alors de tumeur (masse tumorale).

Dans une étude publiée en 2000⁵, deux chercheurs ont exposé les caractéristiques principales du cancer :

- Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération i.e. les cellules tumorales n'ont plus besoin d'un signal particulier pour se multiplier.
- Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance.
- Acquisition d'un pouvoir invasif et création de métastase (nouvelle tumeur dans un nouvel organe) via le système sanguin ou lymphatique.
- Capacité de réplication illimitée : les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite visible grâce à l'activité de la télomérase qui est fortement présente dans toutes les cellules cancéreuses. Le nombre normal de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60. Au delà de ce nombre, la cellule meurt - on parle alors de sénescence cellulaire.
- Capacité de susciter l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins).

⁴ Définition cancer [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer> [Consulté le sept 2019].

⁵ Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. mars 2011;144(5):646-74.

- Abolition de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Alors qu'une cellule normale se « suicide » lors d'une anomalie, la cellule cancéreuse inactive ce mécanisme d'apoptose.

Les découvertes faites sur les mécanismes du cancer dans les années 2000 à 2010 ont permis d'agrémenter cette liste. De ce fait, deux points supplémentaires caractérisent le cancer :

- Capacité à détourner l'énergie cellulaire de l'organisme au détriment de celui-ci.
- Echappement à la destruction par le système immunitaire. Les cellules cancéreuses deviennent « invisibles » pour le système immunitaire.

Ces deux dernières caractéristiques sont liées au microenvironnement tumoral plutôt qu'à la tumeur elle-même. Elles ont servi de base pour la découverte de nombreuses molécules et traitements qui seront abordés dans cette étude.

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Cancer dans le monde

Selon l'OMS⁶, en 2018, l'incidence⁷ s'élève à 18,1 millions de nouveaux cas de cancers, dont 9,5 millions chez l'homme (soit 52,5% de l'incidence totale) et 8,6 millions chez la femme (soit 47,5%). Cette même année, 9,6 millions de personnes sont décédées des suites d'un cancer, dont 5,4 millions d'hommes (56,3%) et 4,2 millions de femmes (43,7%). Les cancers du poumon, cancer du sein et le cancer colorectal, représentent à eux seuls un tiers des nouveaux cas et des décès, comme décrit sur la Figure 1 ci-après.

⁶ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 1 nov 2018;68(6):394-424.

⁷ Nombre de nouveaux cas d'une maladie, pendant une période donnée et pour une population déterminée. En général, l'incidence est établie pour 100 000 habitants (INCa).

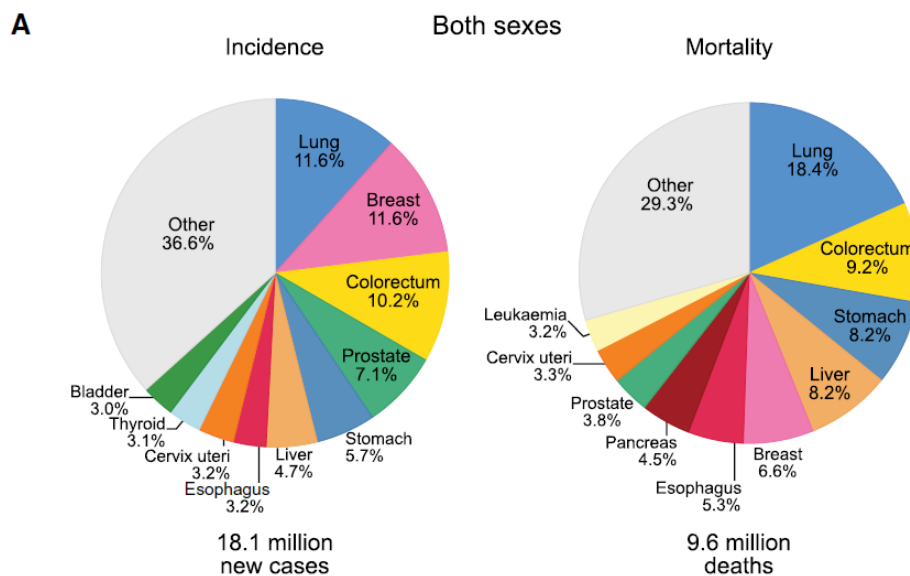


Figure 1 Diagramme circulaire présentant la distribution de l'incidence et des décès pour les 10 cancers les plus communs pour les deux sexes (A)

Chez l'homme, le cancer du poumon est le cancer le plus diagnostiqué. Viennent ensuite le cancer de la prostate et le cancer colorectal. Mais ce sont le cancer du poumon, le cancer du foie et le cancer de l'estomac qui conduisent le plus à un décès. Le NMSC (non melanoma skin cancer ou cancer de la peau sans présence de mélanome) est en nette augmentation chez l'homme et représente la cause première de cancer dans plusieurs pays. L'OMS l'intégrant dans la catégorie « autres cancers », son évolution est plus difficile à constater. Ces chiffres sont illustrés dans la Figure 2.

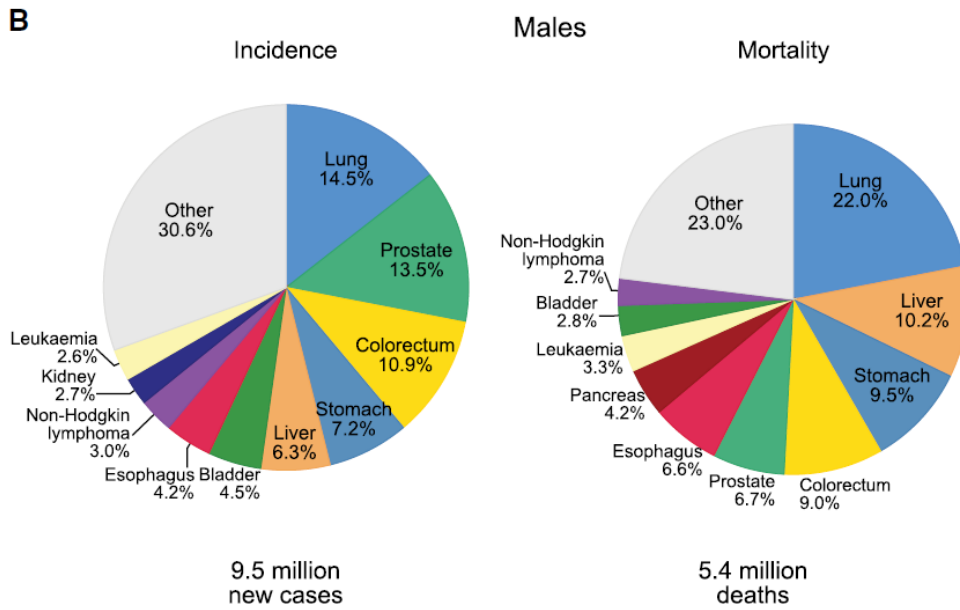


Figure 2 Diagramme circulaire présentant la distribution de l'incidence et des décès pour les 10 cancers les plus communs pour l'homme (B)

Pour les femmes, le cancer du sein est non seulement la première cause de nouveaux cas, mais aussi la première cause de mortalité. Le cancer colorectal et le cancer du poumon sont les causes suivantes, à la fois de nouveaux cas et de mortalité. Dans l'ensemble, les dix cancers les plus fréquents représentent 65% des cancers diagnostiqués et des décès. Ces propos sont résumés dans la Figure 3.

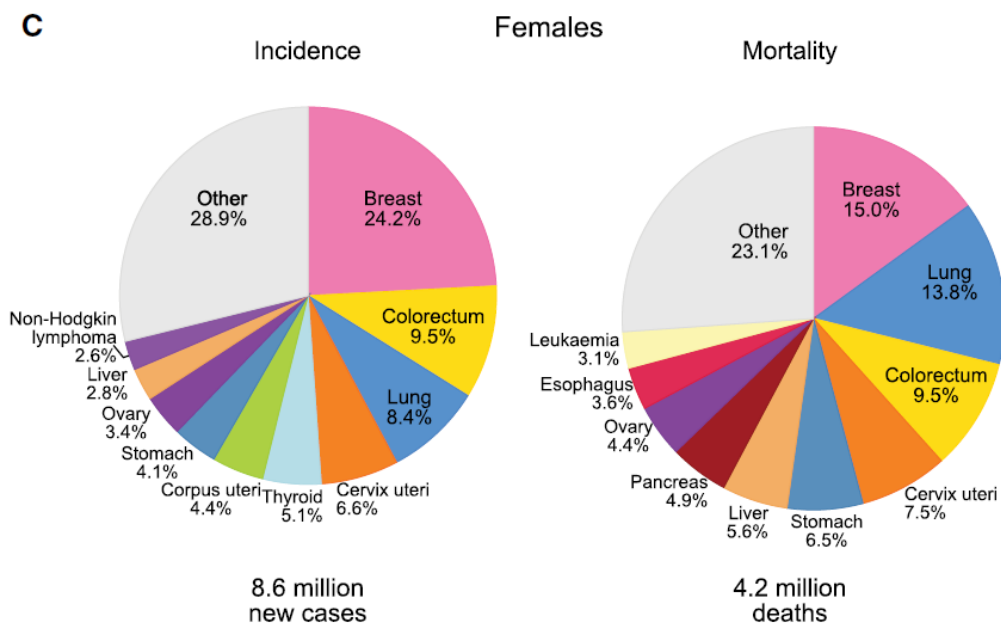


Figure 3 Diagramme circulaire présentant la distribution de l'incidence et des décès pour les 10 cancers les plus communs pour la femme (C)

L'incidence et la mortalité des cancers continuent de croître au niveau mondial. Les raisons de cette augmentation sont différentes selon les régions et pays. L'âge et l'accroissement de la population sont des facteurs importants.

Une dichotomie existe entre les types de cancers rencontrés selon le niveau de développement du pays. Ainsi, les pays en développement ont une proportion de cancers liés aux infections (estomac, col de l'utérus, foie) et à la pauvreté bien plus importante que dans les pays développés. Cependant, l'occidentalisation progressive des pays en développement entraîne une modification dans les types de cancers rencontrés telle qu'une augmentation des décès par cancer de la prostate dans des pays d'Amérique centrale, d'Amérique du Sud etc.

Ainsi, on estime qu'en 2018 la moitié des nouveaux cas et des décès ont eu lieu en Asie, où vit plus de 60% de la population mondiale. Paradoxalement, l'Europe ne représente que 9% de la population mondiale mais regroupe plus de 23% des nouveaux cas de cancers et plus de 20% des décès. Dans les prochaines années, selon l'analyse de l'OMS⁸, le cancer du pancréas devrait devenir la 3ème cause de mortalité en Europe, remplaçant le cancer du sein. Cela est dû à la fois à une meilleure prise en charge du cancer du sein mais aussi au diagnostic défavorable du cancer du pancréas survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge à 9% chez l'homme et 10% chez la femme⁹.

En Asie et en Afrique, contrairement au reste du monde, le taux de décès liés au cancer est plus élevé (respectivement 57,3% et 7,3%) que le taux d'incidence (48,4% et 5,8%). Ces chiffres s'expliquent principalement par un dépistage et un diagnostic moins accessibles et moins efficaces dans les pays les moins développés.

En Australie et en Nouvelle-Zélande en 2018, parmi les nouveaux cancers diagnostiqués 30% étaient des NMSC alors qu'ils ne représentent que 5,7% des nouveaux cas dans le reste du monde. Dans ces pays, le cancer de la peau est l'un des cancers les plus diagnostiqués. Par conséquent, l'accent est mis sur la détection précoce et la sensibilisation de la population.

Enfin, si l'on considère qu'un être humain a 21,4% de risque de développer un cancer avant l'âge de 75 ans et 17,7% d'en mourir, alors on peut affirmer qu'un homme sur 5 et une femme sur 6 seront atteints d'un cancer. En décéderont un homme sur 8 et une femme sur 10.

⁸ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 1 nov 2018;68(6):394-424.

⁹ Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2018.

Une étude¹⁰ lancée au Royaume Uni et ne concernant que les pays développés a cependant confirmé un point de vue défendu par de nombreux spécialistes - principalement des professionnels de santé - selon lequel plus d'un tiers des cancers pourraient être évités en apportant des modifications au style de vie (consommation de tabac, pratique du sport, alimentation etc.) et aux facteurs environnementaux.

1.2.2. Cancer en France

En février 2019, L'INCa¹¹ a publié une analyse préliminaire d'un ensemble de données provenant des registres de cancers métropolitains, de l'Inserm et de l'Insee. L'INCa y propose une estimation de l'incidence et de la mortalité du cancer en France entre 1990 et 2018 (cf Figure 4).

En 2018, en France l'incidence tous cancers confondus s'élève à 382 000 dont 204 600 nouveaux cas pour l'homme (soit 54%) et 177 400 nouveaux cas pour la femme (46%). Cette même année, le nombre de décès liés au cancer s'élève à 157 400 dont 89 600 d'hommes (57%) et 67 800 de femmes (43%). Les nouveaux cas de cancer augmentent chaque année. Entre 1993 et 2018, on observe une augmentation de 65% chez l'homme et de 93% chez la femme. L'augmentation est bien plus importante chez la femme que chez l'homme. Cette augmentation s'explique entre autres par l'accroissement et le vieillissement de la population mondiale. Toutefois, la part de ce pourcentage qui est attribuable au cancer lui-même est bien plus importante chez la femme que chez l'homme : 45% contre 6%.

La mortalité suit la même tendance, avec une augmentation du nombre de décès de 26% entre 1990 et 2018 chez la femme contre 6% chez l'homme. Par ailleurs, la part attribuable au cancer est en baisse pour les deux sexes : diminution de 54% chez l'homme et de 25% chez la femme. On ne meurt donc pas plus du cancer, il y en a juste davantage.

¹⁰ Brown KF, Rumgay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. avr 2018;118(8):1130-41.

¹¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.

Si l'on s'intéresse aux principaux cancers en fonction du sexe, le cas de la France coïncide avec la tendance globale. Chez l'homme, le cancer de la prostate représente un nouveau cas de cancer sur 4. Chez la femme, près d'un cancer sur 2 est un cancer du sein. Pour les deux sexes, le cancer du poumon et le cancer colorectal sont les autres pathologies les plus diagnostiquées.

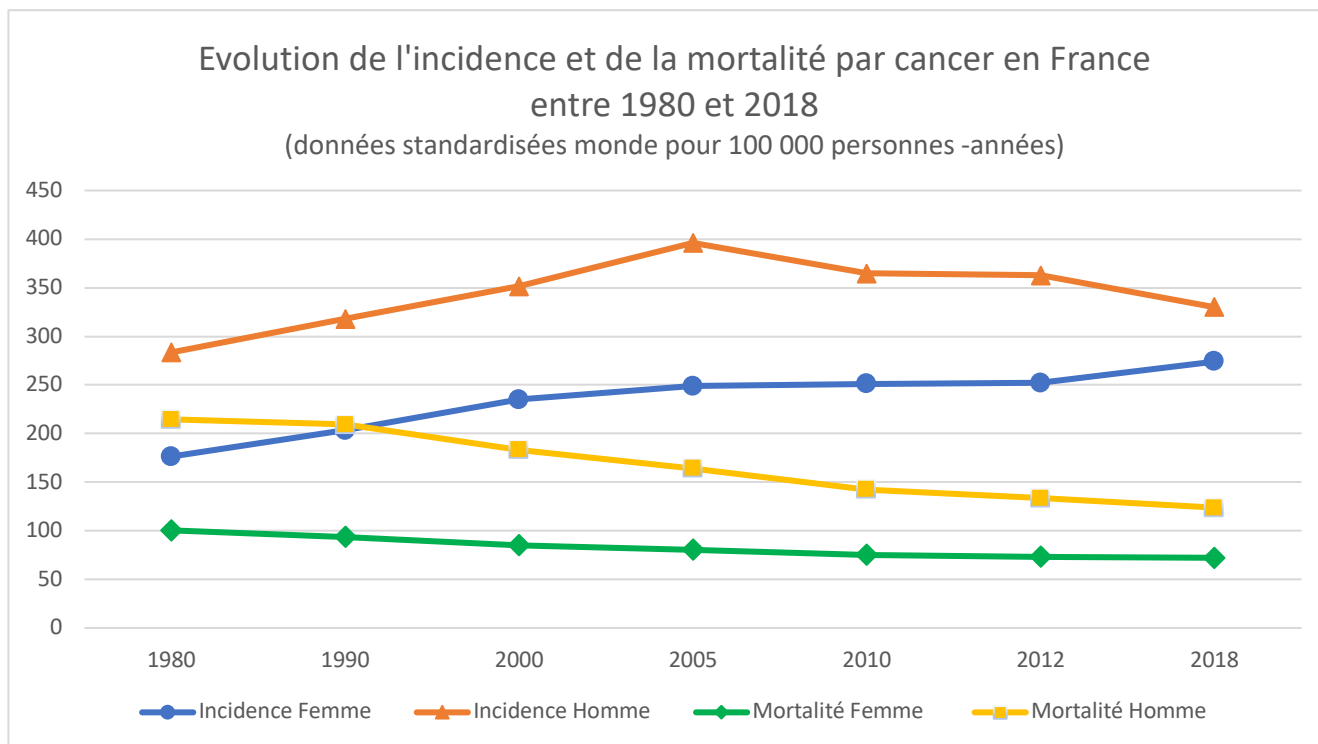


Figure 4 Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2018

Chez l'homme, l'incidence générale est stable si l'on exclut le cancer de la prostate. Si l'on considère tous les cancers, la Figure précédente^{12, 13} indique une augmentation et une diminution de l'incidence entre 1980 et 2018, avec un maximum en 2005. Comment expliquer ce pic ? Depuis 2005, le dépistage par dosage du PSA (Prostate Specific Antigen) est remis en cause par les autorités de santé, ce qui a fortement impacté l'incidence du cancer de la prostate. Or, cette dernière augmentait. En 2005, elle a alors commencé à diminuer. Par conséquent, l'incidence générale chez l'homme a été impactée par l'incidence du cancer de la prostate.

¹² Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.

¹³ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.

A contrario, chez la femme, l'incidence augmente fortement, à plus d'1,1% par an. L'origine principale de cette augmentation est le cancer du poumon. En effet, les habitudes de consommation de tabac chez les femmes ont beaucoup évolué au cours des dernières décennies. Pour le cancer du sein, l'incidence a fortement baissé au milieu des années 2000 car la prescription des hormonothérapies substitutives a diminué, ce qui explique le plateau que l'on observe sur l'incidence générale. Néanmoins, l'incidence augmente de nouveau depuis 2010 sans raison particulière partagée ou donnée par les spécialistes mise à part un dépistage plus efficace.

La mortalité est en baisse pour les deux sexes : -1,8% par an pour l'homme et -0,1% par an pour la femme. Ces taux s'expliquent en partie par la baisse de consommation d'alcool et de tabac chez l'homme, et par l'augmentation de consommation de ces mêmes substances chez la femme. Il est estimé que 15% des cancers du sein chez la femme sont dus à l'alcool.

Cette analyse de l'INCa introduit pour la première fois de nouvelles informations dans la classification des cancers. Par exemple, l'institut y présente une différenciation des types de cancers du poumon. On observe chez l'homme une augmentation des adénocarcinomes du poumon et une diminution des carcinomes épidermoïdes et des cancers à petites cellules. Chez la femme, ces 3 types de cancers du poumon sont en augmentation. L'explication avancée par le rapport est une « *modification de la structure et de la composition des cigarettes* » : introduction des filtres, augmentation de la concentration en nitrosamines, etc.

1.2.3. Plan Cancer

Le premier Plan Cancer en France a été lancé en 2003 sous l'impulsion du Président Jacques Chirac et contenait comme mesure phare l'interdiction de fumer dans les lieux publics.

Actuellement, la France suit les objectifs du 3^{ème} Plan Cancer¹⁴ qui a été annoncé en 2014 et qui court jusqu'à l'année 2019. Il s'articule autour de 17 axes (cf Annexe 1). Parmi ces axes, certains font écho aux enjeux auxquels devront faire face les entreprises du médicament :

- Objectif 1 : Favoriser des diagnostics plus précoces

¹⁴ [Internet]. Disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-cancer>. [Consulté le 02/04/2019].

- Objectif 3 : Accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques
- Objectif 5 : Accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients
- Objectif 6 : Conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée au bénéfice des patients
- Objectif 7 : Assurer des prises en charge globales et personnalisées

L'INCa¹⁵ a adressé un rapport au président de la République en 2019 qui met en avant 4 axes d'amélioration du Plan Cancer :

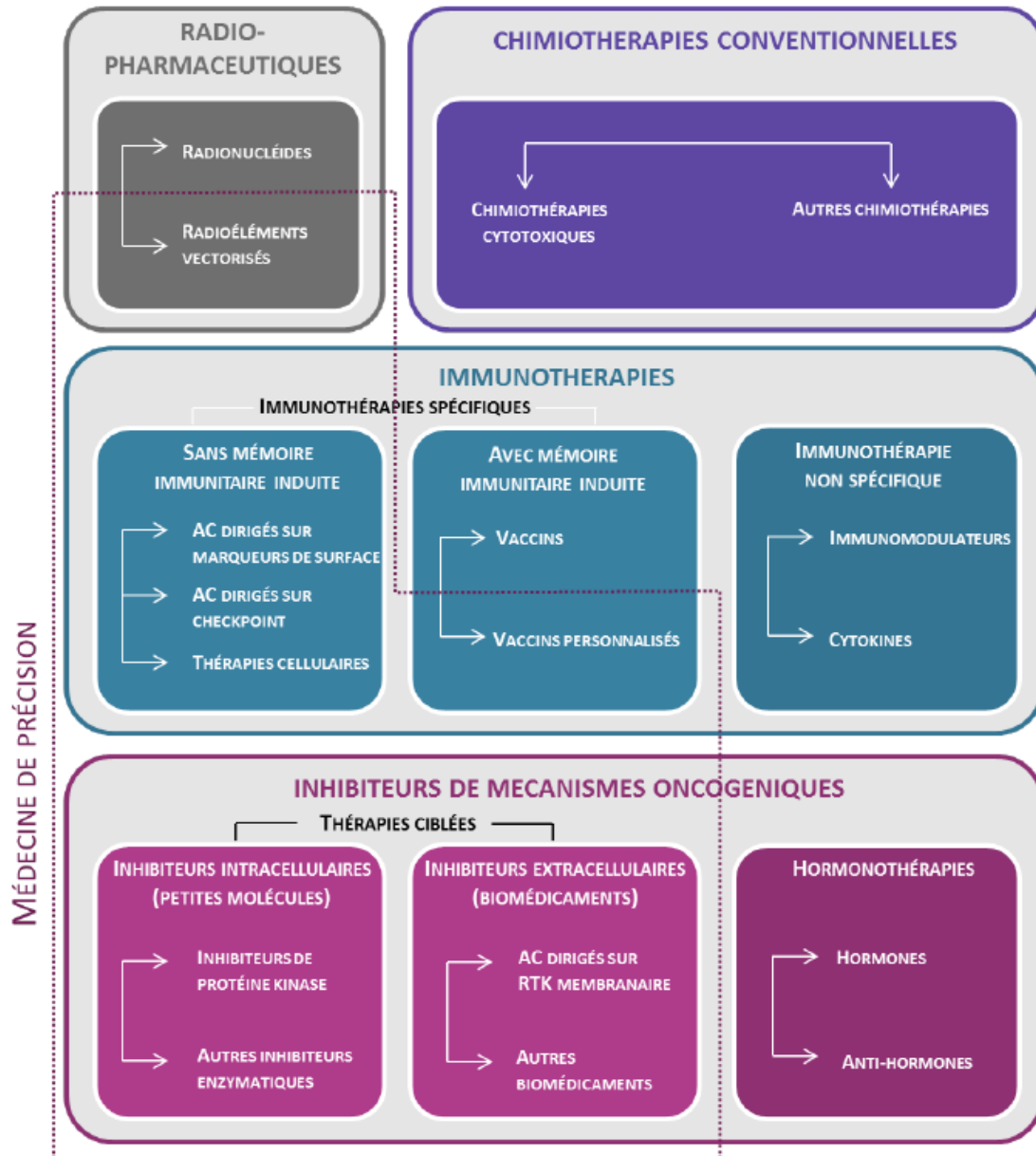
- Axe 1 : guérir davantage de personnes malades en favorisant des diagnostics précoces et en garantissant l'accès de tous à une médecine de qualité et aux innovations.
- Axe 2 : préserver la continuité et la qualité de vie en proposant une prise en charge globale de la personne pendant et après la maladie, tenant compte de l'ensemble de ses besoins.
- Axe 3 : investir dans la prévention et la recherche pour réduire le nombre de nouveaux cas de cancers et préparer les progrès à venir.
- Axe 4 : optimiser le pilotage et les organisations pour une meilleure efficacité, en y associant pleinement les personnes malades et les usagers du système de santé.

Ces axes mettent en avant diagnostics précoces, innovation, recherche et surtout préparation/anticipation des progrès à venir.

1.3. Arsenal thérapeutique de référence en France

La classification proposée par l'INCa en Figure 5 rassemble les différents traitements anticancéreux, que l'on appelle arsenal thérapeutique. Elle servira de référence tout au long de cette partie.

¹⁵ 5^{ème} rapport au président de la République. INCA, avril 2019.



Abréviations : AC : anticorps ; RTK : récepteur tyrosine kinase

Figure 5 Classement des anticancéreux selon l'INCa

1.3.1. Chirurgie

Le traitement le plus ancien pour soigner le cancer est la chirurgie. Cette dernière consiste en l'exérèse de la tumeur maligne avant que celle-ci ne soit métastasée. Elle peut être couplée à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. La chirurgie traite principalement les cancers liés à la peau, au sein, à l'appareil digestif ou urinaire. C'est le cas pour 70% des patients.

En 2017, environ 465 600 hospitalisations¹⁶ pour chirurgie du cancer ont été réalisées dans les établissements de MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) : cela représente 6,7% de l'activité hospitalière totale en oncologie ce qui en fait le principal traitement du cancer en France.

1.3.2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement faisant appel à des rayons qui détruisent les cellules cancéreuses de façon locale tout en épargnant les tissus sains et organes périphériques. Cette méthode repose sur l'incapacité des cellules cancéreuses à se réparer, elles ne peuvent donc plus se multiplier et meurent.

En 2017, environ 216 000 patients¹⁶ ont été traités par irradiation. Plus d'un patient sur 2 subit une radiothérapie lors de son parcours de soin.

1.3.3. Chimiothérapie

L'objectif de la chimiothérapie est de tuer ou d'affaiblir les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps via une ou plusieurs substances chimiques.

En 2017, environ 324 500 patients¹⁶ atteints de cancer ont été traités en MCO, avec plus de 3 millions de séances et près de 260 000 séjours. Cela représente 40,8% de l'activité hospitalière totale de cancérologie. Plus de 80% des traitements ciblaient les appareils suivants : appareil digestif, sein, hémopathies malignes, appareil respiratoire. L'activité hospitalière s'intensifie de façon continue pour les chimiothérapies : +6% entre 2016 et 2017. Les dépenses de santé correspondant à cette classe de traitement augmentent elles aussi.

Selon la classification proposée par l'INCa, il faut différencier la chimiothérapie dite « conventionnelle » (traitements par cytotoxiques principalement) des autres chimiothérapies de

¹⁶ Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019).

type immunothérapies ou thérapies anti-oncogéniques. Les nouveaux traitements anticancéreux abordés dans cette étude se situent principalement dans ces deux dernières classes.

2. Les nouveaux traitements anticancéreux

Sur la classification présentée en Figure 5, on remarque que plusieurs traitements font partie de la “médecine de précision”. La médecine de précision est adaptée aux caractéristiques biologiques spécifiques du patient et de sa pathologie. L’objectif est de « *proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur.* »¹⁷

Ces traitements se divisent en deux classes principales : les immunothérapies et les thérapies ciblées. Il n’existe pas de consensus sur la classification des anticancéreux car certaines thérapies partagent des mécanismes proches comme les thérapies centrées sur les anticorps. Les thérapies ciblées et l’immunothérapie ont pris place dans l’arsenal thérapeutique international au détour des années 2000. On parlera alors de nouveaux traitements, qui accompagnent les traitements listés en partie I.3.

2.1. Immunothérapies spécifiques

Les cellules cancéreuses peuvent « échapper » au système immunitaire, qui ne les reconnaît plus en tant que cible et qui ne peut donc plus les détruire. Il y a alors prolifération des cellules cancéreuses et apparition d’une tumeur. Le traitement par immunothérapie repose sur la stimulation et le rétablissement d’une réponse immunitaire adaptée de l’organisme.

La voie de recherche la plus explorée actuellement est celle des inhibiteurs de point de contrôle (checkpointInhibitors) qui permet de déverrouiller le système immunitaire lorsque celui-ci est inhibé par les cellules cancéreuses. Les deux principaux points de contrôle actuellement à l’étude et pour lesquels il existe des traitements sont la protéine CTLA-4 et le récepteur PD-1. Les chercheurs à l’origine de la découverte de ces deux points de contrôle se sont vus honorés du Prix Nobel de Médecine en 2018. L’Américain James Allison pour le CTLA-4 et le Japonais Tasuku Honjo pour le PD-1.

Ces traitements ne sont pas efficaces sur tous les patients ni sur tous les types de cancers. Les tumeurs dites “chaudes” i.e. présentant une inflammation et où l’on observe un fort taux de

¹⁷ [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Medecine-de-precision> [Consulté le 10/07/2019].

lymphocytes T sont les tumeurs qui répondent le mieux aux traitements. Les tumeurs “froides” non-inflammées et présentant peu de lymphocytes T y répondent beaucoup moins bien. Un des challenges de la recherche actuellement est de transformer ces tumeurs “froides” en tumeurs “chaudes”.

2.2. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ne visent que les cellules cancéreuses. Elles bloquent la progression de la tumeur (action cytostatique) contrairement à la chimiothérapie classique qui cible l’ensemble des cellules à division rapide dans l’organisme comme les cellules capillaires, et les détruisent (action cytotoxique).

Les thérapies ciblées bloquent et inhibent la croissance, la propagation et la dissémination du cancer en agissant sur des cibles moléculaires à l’origine de son développement. Ces cibles peuvent soit appartenir à la cellule cancéreuse elle-même (transmission de l’information intracellulaire, récepteurs de surface, etc.), soit à son microenvironnement (inhibition des facteurs de croissance). On retrouve ces différentes cibles sur la Figure 6¹⁸.

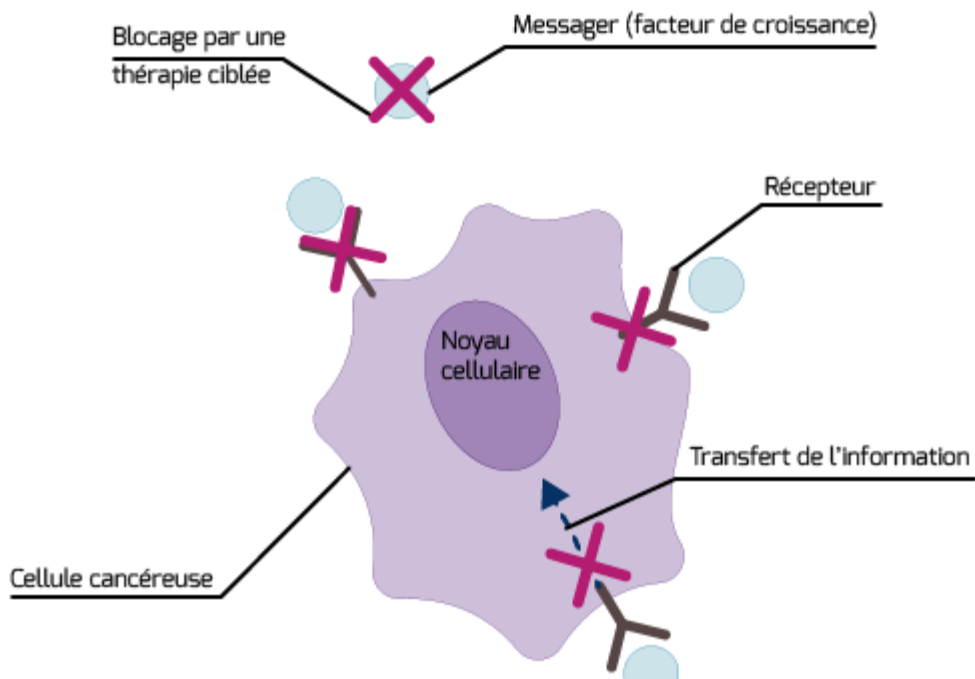


Figure 6 Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées

18 [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>. [Consulté le 06/05/2019].

Les thérapies ciblées utilisées peuvent être de deux types :

- Intracellulaires : petites molécules qui pénètrent la cellule comme les inhibiteurs de protéine kinase.
- Extracellulaires : médicaments biologiques comme les anticorps monoclonaux antiangiogéniques.

Ces antiangiogéniques agissent sur les cellules cancéreuses et stoppent l'angiogénèse. L'angiogénèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins lors de la croissance de l'organisme et des organes. Elle conduit à la création d'un arbre vasculaire complet et fonctionnel. Ce phénomène intervient aussi lors du développement de certaines pathologies comme la croissance tumorale, les rétinopathies ou les malformations vasculaires telles que les angiomes. Si la tumeur est privée de vascularisation sa croissance s'arrête. L'angiogénèse est contrôlée par un ensemble de signaux qui l'inhibent ou l'activent. Parmi ces signaux, le VEGF¹⁹ et le FGF-2²⁰ sont reconnus comme des facteurs clés de la croissance tumorale.

En France, l'Avastin® (bevacizumab) est le premier traitement à avoir bénéficié d'une AMM. C'est un inhibiteur du VEGF. Le bevacizumab se fixe au VEGF qui ne peut alors pas se fixer à son récepteur spécifique sur les cellules épithéliales, bloquant ainsi leur stimulation. Les antiangiogéniques peuvent être administrés seuls comme le Sutent® (sunitinib) et le Nexavar® (sorafenib), ou en association avec une autre chimiothérapie.

2.3. Autres aires de recherches

D'autres voies de recherches sont explorées par les laboratoires et les centres de recherche anticancéreux, comme les cellules CAR-T et les virus oncolytiques.

¹⁹ vascular endothelial growth factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

²⁰ fibroblast growth factor-2 (FGF-2 – facteur de croissance des fibroblastes)

2.3.1. Transfert adoptif de cellules : les cellules CAR-T

Le transfert adoptif de cellules ou thérapie cellulaire adoptive fait partie des nouvelles approches d'immunothérapie aujourd'hui à l'étude. C'est un type de traitement hautement personnalisé qui consiste à administrer au patient des cellules immunitaires présentant une activité anti-tumorale. Ces cellules peuvent être soit des cellules de l'hôte prélevées sur le site tumoral et présentant une forte activité cytotoxique, soit des cellules qui ont été modifiées génétiquement pour s'attaquer spécifiquement aux cellules cancéreuses. Les lymphocytes T sont majoritairement utilisés dans le cadre de ces traitements.

Dans le premier cas, les lymphocytes T sont prélevés par leucaphérèse, sélectionnés selon leur efficacité, puis cultivés en laboratoire avant d'être réinjectés au patient. Les réponses au traitement ne sont pas constantes.

Dans le second cas, des modifications génétiques sont effectuées sur les lymphocytes T en laboratoire avant la réinjection. Ces modifications portent sur les récepteurs antigéniques des lymphocytes T. Ils peuvent alors reconnaître la cellule cancéreuse et stimulent leur propre réaction antigénique. Ces récepteurs sont dits chimériques car le matériel génétique inséré dans la cellule est d'origine exogène. Ce sont des récepteurs antigéniques chimériques (Chimeric Antigen Receptor) des lymphocytes T : on les appelle donc cellules CAR-T. Le processus est illustré en Figure 7²¹.

²¹ Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers / Rapport, France 2018, Collection états des lieux et des connaissances, INCa.

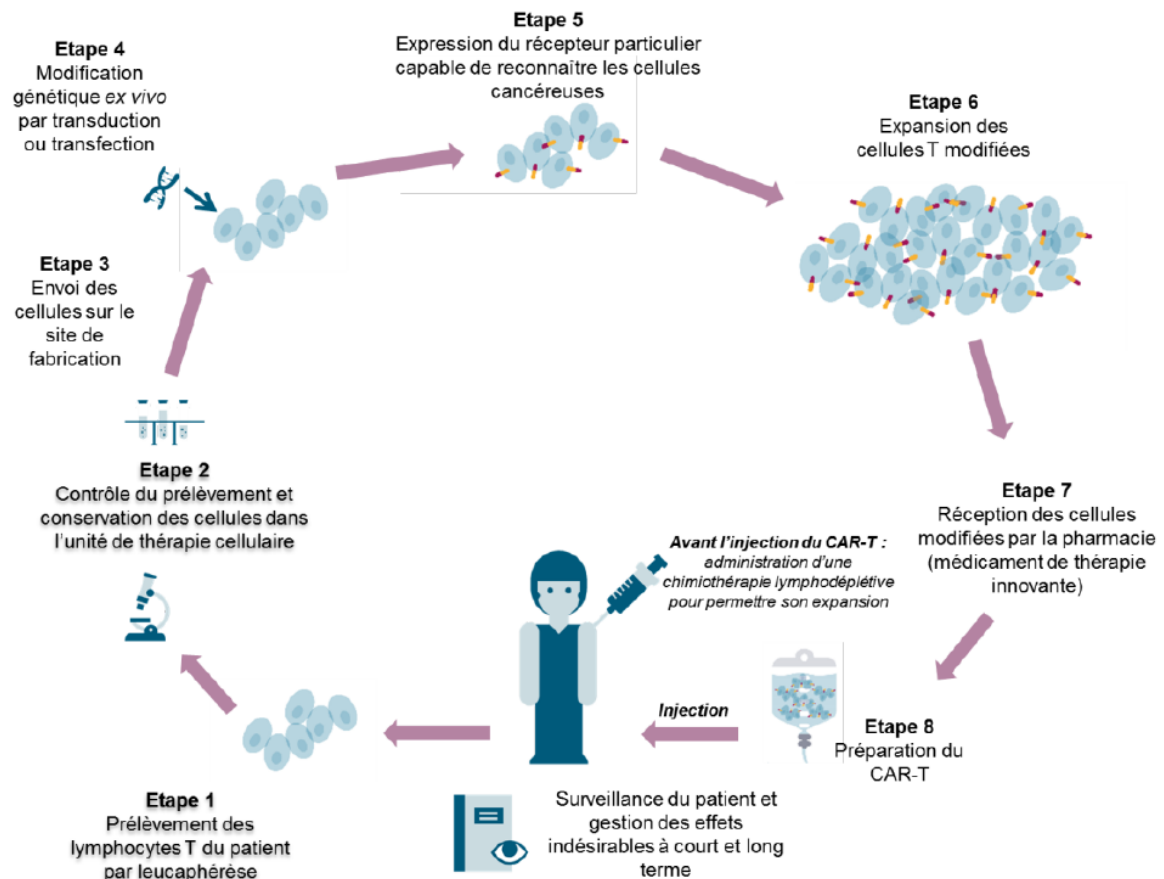


Figure 7 Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues

Les cellules injectées au patient ont deux origines différentes :

- Autologues: les cellules CAR-T proviennent du patient. Cela évite les risques de rejet inhérent à toute greffe d'organes ou de cellules.
- Allogéniques: les cellules proviennent de donneurs sains. Ce type de cellules est encore à l'étude. Il y a cependant un risque de rejet de greffe des cellules CAR-T allogéniques. Des cellules CAR-T "universelles" permettant d'éviter ce risque sont envisageables.

En 2017, 189 essais cliniques²² étaient en cours sur les cellules CAR-T. Ces essais ont lieu principalement dans le domaine de l'hématologie (67% des essais) et plus d'un essai sur deux cible le récepteur CD19. C'est le récepteur que l'on retrouve dans les deux produits qui ont été validés

²² Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers / Rapport, France 2018, Collection états des lieux et des connaissances, INCa.

par la FDA et l'EMA en 2017 et 2018 respectivement : le Yescarta® (acicabtagene ciloleucel) du laboratoire Gilead et le Kymriah® (tisagenlecleucel) du laboratoire Novartis.

Le Yescarta® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. Le Kymriah® est indiqué dans le LDGCB et chez les enfants et jeunes adultes de moins de 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. Ces produits ont montré de très bons résultats sur ces pathologies difficiles à traiter, avec des taux de rémission complète de 47% à 60%^{23,24} des patients traités lors des essais.

2.3.2. Virus oncolytiques

Les virus oncolytiques aussi appelés vaccins oncolytiques reposent sur la méthodologie de création d'un vaccin. On utilise un virus atténué qui cible et tue préférentiellement les cellules cancéreuses. Les premiers tests ont eu lieu dans les années 1960 avec des résultats mitigés car ils provoquaient des effets secondaires trop importants.

Dans les années 2000 de nouveaux produits plus efficaces ont été validés uniquement dans certains pays. Le Rigvir®, basé sur le riga virus, est validé en Lettonie, Georgie et Arménie. L'Oncorine®, basé sur le virus H101, est approuvé en Chine seulement. Il faut attendre 2015 pour voir le premier virus oncolytique validé aux Etats Unis et en Europe : le T-VEC (Imlygic®), virus recombinant de l'herpès humain de type 1 atténué. Il est utilisé dans le traitement du mélanome cutané métastatique.

Le vaccin est injecté directement dans la tumeur où il va coloniser les cellules cancéreuses. Il se réplique puis conduit à la lyse de ces cellules. Cette lyse s'accompagne de la libération de virions qui colonisent d'autres cellules cancéreuses. Les virions activent le système immunitaire et attirent ainsi des lymphocytes T dans la tumeur. La réponse immunitaire va donc être plus importante. Ce processus permet de transformer les tumeurs "froides" en tumeurs "chaudes". La Figure 8 illustre le fonctionnement de ce traitement.

²³ RCP Kymriah®

²⁴ RCP Yescarta®

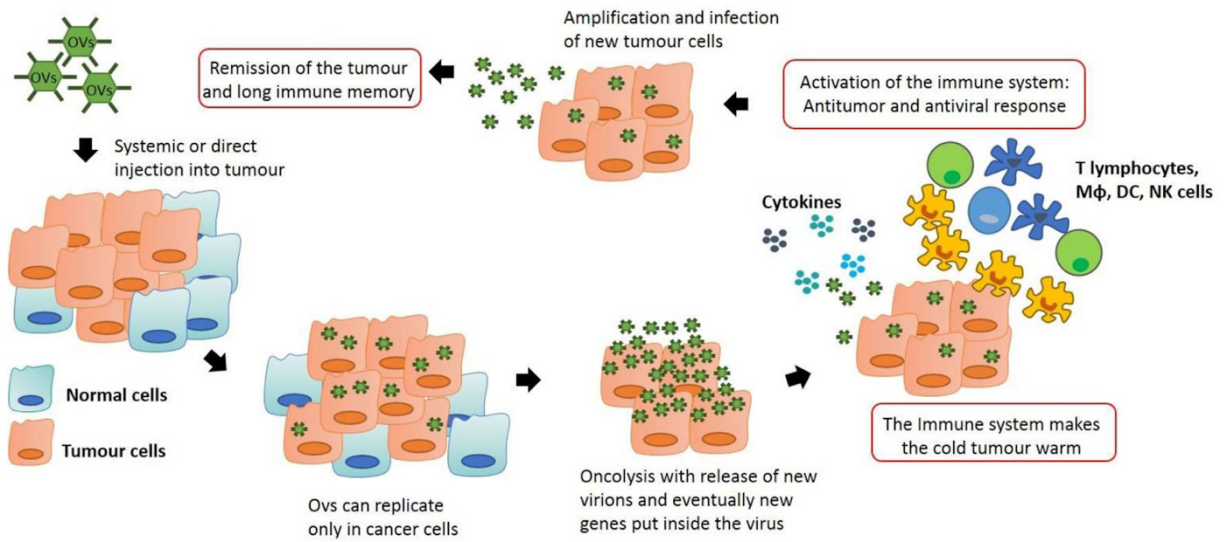


Figure 8 Principales étapes du traitement par virus oncolytique

3. Changements et enjeux pour l'industrie pharmaceutique

3.1. Facteurs sociétaux

3.1.1. Incidence des cancers

Comme énoncé en première partie, un homme sur 5 et une femme sur 6 ont un risque de développer un cancer. En 2003, l'OMS²⁵ publiait un rapport sur le taux d'augmentation de l'incidence des cancers entre 2000 et 2020. Ce rapport émet l'hypothèse d'une forte augmentation du taux de cancer qui s'élève à plus de 50% en seulement 10 ans. En 2000, apparaissaient 10 millions de nouveaux cas par an, il y en aurait alors 15 millions en 2020. En 2018, le nombre de nouveaux cas était de 18,1 millions ; les estimations sont donc déjà largement dépassées ! En tenant compte de l'augmentation démographique actuelle, le nombre de nouveaux cas actualisé par l'OMS est de 29,5 millions en 2040. En seulement 40 ans, l'incidence des cancers sera donc multipliée par 3.

Pour les cancers les plus fréquents, les estimations d'incidence sont les suivantes²⁶ :

Tableau I Estimation de la progression de l'incidence des principaux cancers entre 2018 et 2040

Type de cancer	Incidence 2018	Incidence 2040
Cancer du poumon (tous sexes confondus)	2 093 876	3 610 896 (+72%)
Cancer du sein	2 088 849	3 059 829 (+46%)
Cancer de la peau (incluant le mélanome)	1 329 779	2 457 835 (+77%)

Les résultats du tableau précédent justifient l'engouement des laboratoires après la publication des résultats des essais cliniques des premières immunothérapies. Avec plus de 70% d'augmentation de nouveaux cas pour les cancers du poumon et pour les cancers de la peau - surtout du mélanome, cancer à évolution rapide - ces pathologies représentent un enjeu colossal pour les laboratoires.

²⁵ [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/> [Consulté le 12/07/2019].

²⁶ [Internet]. Disponible sur : <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home> [Consulté le 12/07/2019].

3.1.2. Population du 3^{ème} âge

Il convient de préciser qu'il n'y a pas de consensus sur la définition du terme « 3ème âge » et de l'âge limite de cette tranche de la population. On admet que l'âge de la retraite - qui correspond avant tout à un changement de rythme de vie - désigne en France l'entrée dans le 3ème âge. Avec l'apparition des centenaires et super-centenaires, les spécialistes estiment que l'on peut parler de 4ème âge.

Entre 2000 et 2050, la proportion de la population mondiale de plus de 60 ans doublera (pour passer de 12% à 22% en 2050²⁷) et le rythme de vieillissement de la population s'accélère.

L'espérance de vie moyenne au niveau mondial n'a cessé d'augmenter au 20^{ème} siècle, pour atteindre environ 72 ans en 2016²⁸, avec cependant de grandes disparités. L'espérance de vie moyenne au Japon, en Suisse et à Singapour est supérieure à 83 ans, alors que celle du Sierra Leone atteint à peine 50 ans. En France, la moyenne d'âge a doublé entre le début du 19^{ème} siècle et atteint de nos jours un peu plus de 82 ans en moyenne.

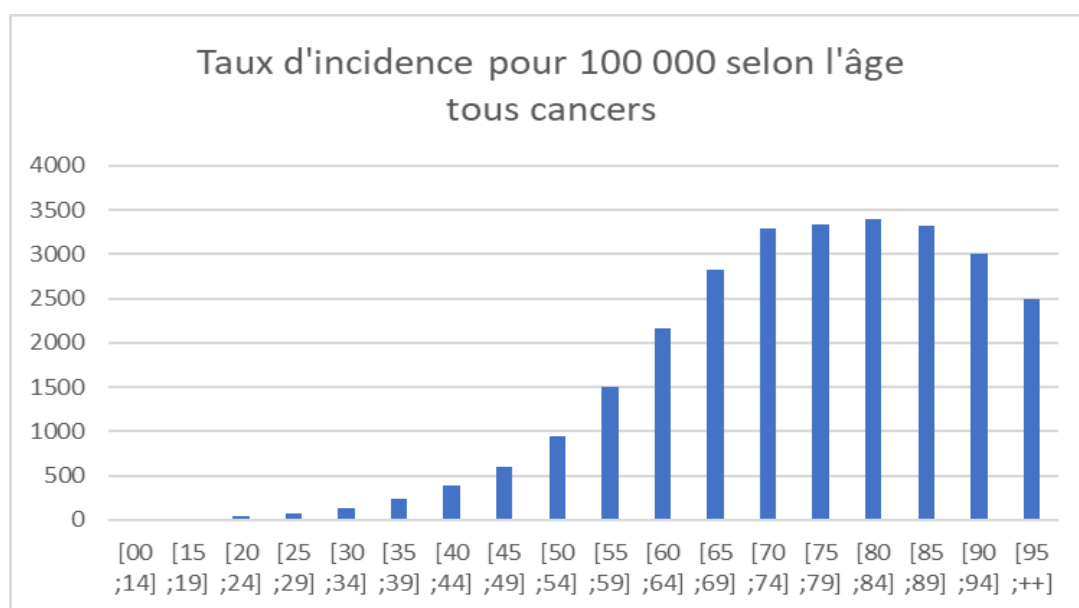


Figure 9 Taux d'incidence pour 100 000 selon l'âge, tous cancers, en 2012

²⁷ [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [Consulté le 28/06/2019].

²⁸ [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/en/news-room/detail/19-05-2016-life-expectancy-increased-by-5-years-since-2000-but-health-inequalities-persist> [Consulté le 28/06/2019].

Sur la Figure 9, on observe qu'en France plus de 85% des cancers sont développés chez les personnes âgées de plus de 60 ans²⁹. L'âge médian du diagnostic en France est de 67 ans pour l'homme et 68 ans pour la femme et l'âge moyen de décès est de 73 ans et de 77 ans respectivement.

On sait que l'âge est l'un des facteurs de risque principal du cancer. Physiologiquement, le vieillissement du corps entraîne de nombreuses modifications telles qu'une augmentation de l'instabilité génomique (au même titre que le cancer) ou une attrition des télomères. Ces derniers perdent leur rôle de protection du matériel génétique, ce qui augmente les risques de dégénérescence cellulaire³⁰.

Par ailleurs, il convient de prendre en compte le fait que la pharmacodynamie des substances médicamenteuses évolue avec l'âge. Ainsi, le manque de salive et la diminution de la production enzymatique au niveau de l'estomac peuvent modifier le temps de désagrégation du produit et donc son efficacité. Avec l'âge, la diminution de la perfusion sanguine du foie peut conduire à une mauvaise élimination de la substance active et donc à une augmentation de la toxicité³¹.

Une analyse³² publiée en 2015 se rapportant aux effets de l'âge sur la qualité de vie des patients cancéreux a montré que sur les 6024 patients investigués (au travers de 25 cohortes appartenant à des essais cliniques de phase III), seulement 9% appartenaient à la tranche supérieure du 3^{ème} âge (71-80 ans).

En généralisant ce phénomène, on remarque que la population du 3^{ème} âge n'est pas prise en compte par l'industrie pharmaceutique alors qu'elle représente la majeure partie des patients traités par anticancéreux. Les prétextes pour ne pas inclure ces patients sont connus : espérance de vie, polymédication, polypathologie etc. Néanmoins des solutions sont envisageables pour étudier cette population de patients.

En premier lieu, il serait possible d'adapter les essais cliniques à cette classe de patients. Les résultats pourraient être orientés sur le confort de vie plutôt que sur l'allongement de l'espérance

²⁹ Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.

³⁰ Aunan JR, Cho WC, Søreide K. The Biology of Aging and Cancer: A Brief Overview of Shared and Divergent Molecular Hallmarks. *Aging Dis* 2017;8:628–42.

³¹ Marosi C, Köller M. Challenge of cancer in the elderly. *ESMO Open* 2016;1:e000020.

³² Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MAG, Ringash J, et al. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer* 2015;51:2808–19.

de vie. Aussi, diverses classes de comorbidités pourraient être prises en compte et des cohortes et études pourraient être spécifiquement créées pour ces patients.

Un autre angle d'évolution pour l'industrie serait de travailler au plus près de ces patients en s'intégrant dans la relation entre le gériatologue et le cancérologue. Cela permettrait d'améliorer la prise en charge du patient et la prise de décision du soignant.

Enfin, des études sur le lien entre biomarqueurs, âge et cancers pourraient ouvrir de nouvelles voies d'exploration pour l'amélioration des soins du 3^{ème} âge.

3.1.3. Optimisation de la recherche clinique

Les essais cliniques permettent aux patients d'accéder à l'innovation des nouveaux traitements. Accélérer leur validation est primordial pour les laboratoires. En Europe, la réglementation impose un délai maximum de 60 jours pour l'autorisation d'un essai clinique³³. Le délai moyen d'approbation par l'ANSM est 57 jours et le délai de validation par le comité de protection des personnes est de 62 jours. Les délais d'approbation par l'ANSM des essais de phase I s'allongent au fil des années : 54 jours en 2014 contre 60 en 2016. Par ailleurs, le développement de nouveaux produits innovants risque d'allonger ce délai. Ces quelques jours de différence sont cruciaux pour certains patients dont le pronostic vital est engagé. Les moyens financiers et humains doivent donc être mis sur l'accélération de la validation des dossiers d'essais cliniques.

Pour les études sur les inhibiteurs de point de contrôle PD-1/PD-L, le nombre d'essais cliniques s'accroît. Toutefois, le pool de patients éligibles à ces essais diminue. Ainsi, les taux de recrutement sont passés de 1,15 patients par mois et par site en 2014, à seulement 0,35 patient par mois et par site en 2018³⁴. Cela signifie que pour certains types de cancers, il pourrait y avoir de véritables pénuries de patients. Ces chiffres sont confirmés par l'IMS³⁵ pour l'ensemble des produits d'oncologie en phase clinique.

³³ L'engagement du Leem contre le cancer : nos 15 objectifs, 2018, Leem

³⁴ Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, Neftelinov ST, Hodge JP, Lin Y. The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:854.

³⁵ Global Oncology Trends 2018 : Innovation Expansion and Disruption. IQVIA Institute for Human Data Science, May 2018.

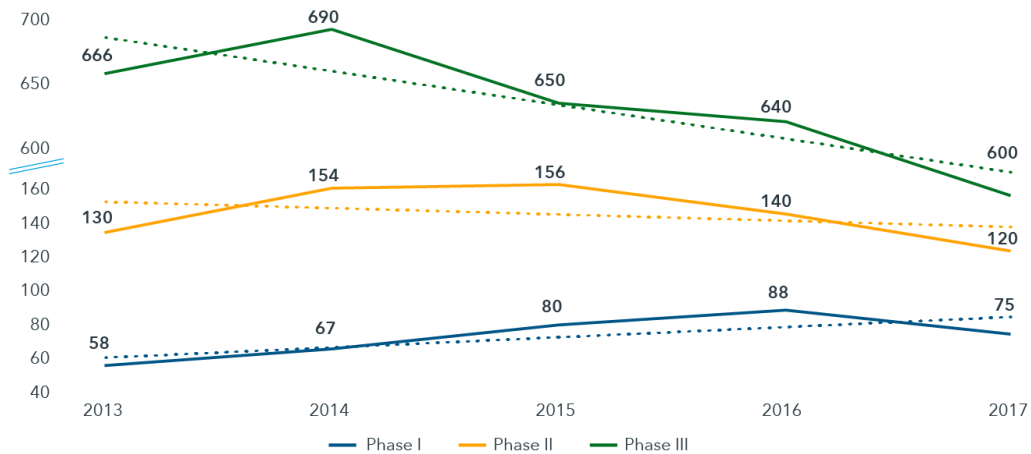


Figure 10 Quartile supérieur d'enrôlement patient par phase clinique entre 2013 et 2017

Sur ce graphe³⁶ de la Figure 10, on observe que les taux de recrutement des phases II et III sont en baisse depuis 2013/2014. D'autre part, le taux de recrutement en phase I semble augmenter. Dans la mesure où les autorités de santé évaluent les statuts de Breakthrough Therapy (cf partie 3.1.6) ou équivalent sur les premiers résultats de phase I, les laboratoires semblent vouloir fournir des données plus précises et plus fiables.

Le taux de recrutement des essais sur les biomarqueurs est en hausse principalement car les essais avec biomarqueurs sont plus nombreux et que de nouveaux biomarqueurs sont découverts. Le recrutement est aussi facilité par la diminution des contraintes imposées pour les essais sur les biomarqueurs. Le taux de recrutement moyen est plus élevé pour les essais lorsqu'il n'y a pas de stratification via les biomarqueurs. En effet, lorsque les essais se limitent à certains biomarqueurs, le pool de patients représentatifs est plus restreint.

Afin de faciliter le recrutement des patients et d'optimiser les essais cliniques en France, le LEEM suggère que les informations concernant ces essais devraient être plus accessibles et plus lisibles pour les patients ainsi que pour les professionnels de santé. D'autres part, les laboratoires et les centres de soins pourraient bénéficier d'un partage des données existantes des patients afin de mettre en place un système d'alertes permettant aux patients éligibles d'accéder plus rapidement aux essais. Une mise à jour régulière de la base de données de l'INCa sur les essais cliniques est bien sûr indispensable.

³⁶ Global Oncology Trends 2018: Innovation Expansion and Disruption. IQVIA Institute for Human Data Science, May 2018.

3.1.4. Pharmerging

Le pharmerging est un néologisme qui se fonde sur la contraction de « pharmacy » et « emerging » (pour “pays émergents”). Il s’agit de la demande grandissante en produits pharmaceutiques dans les pays émergents.

Le pharmerging concerne des pays à faible revenu mais avec un potentiel de croissance du marché pharmaceutique important. Ils représentaient des opportunités d’investissement pour les laboratoires et présentaient la capacité à développer eux même leur propre production. A la fin des années 2000, les BRICs (Brésil, Russie, Inde, Chine) mais aussi la Corée du Sud, le Mexique et la Turquie faisaient partie de ces marchés émergents. Depuis les années 2010, certains de ces pays sont considérés comme développés (Corée du Sud) et d’autres rejoignent le marché du pharmerging (pays d’Europe centrale ou d’Amérique du Sud).

Le pharmerging représente plus de 4 milliards de patients potentiels sur 7,7 milliards, soit 52% de la population mondiale. L’incidence des cancers dans ces régions du monde est en hausse, ce qui pousse les industries pharmaceutiques à s’intéresser fortement à ces pays. Mais les habitudes de consommation de ces pays sont particulières : 78%³⁷ des produits de santé consommés sur le marché du pharmerging ne sont pas des originaux développés par « l’inventeur » de la molécule mais des génériques ou des copies non marquées. Dans les pays développés, 69% des médicaments utilisés sont des originaux. De plus, l’augmentation de la consommation des médicaments dans ces pays se fait sur des produits à bas coût mais vendus en grand volume. Le constat est différent pour la médecine de spécialité. La part des dépenses de santé liées aux médicaments de spécialité aux États Unis et dans l’EU5 passera de 17% à 45% entre 2007 et 2021³⁸. Dans le marché du pharmerging, cette proportion stagne entre 10 et 15%. En effet, ces produits sont très onéreux et l’accès aux soins est en général difficile.

Bien que l’augmentation des dépenses de santé des pays du pharmerging en oncologie soit forte d’ici à 2022 (de 10 à 13%), cela reste dérisoire par rapport au reste du monde. A titre d’exemple, les

³⁷ Outlook for Global Medicines through 2021. QuintilesIMS Institute, December 2016.

³⁸ Global Oncology Trends 2018 : Innovation Expansion and Disruption. IQVIA Institute for Human Data Science, May 2018.

dépenses des États Unis seront de 90-100 milliards de dollars en 2022, contre seulement 18-20 milliards pour l'ensemble des pays appartenant au pharmerging.

Le marché du pharmerging peut apparaître comme non essentiel pour les laboratoires pharmaceutiques qui investissent dans la recherche sur le cancer. Il est important de souligner que le développement des traitements anticancéreux coûte extrêmement cher. Les entreprises ont pour objectif de s'implanter dans ces pays et de renforcer leur présence sur le marché du pharmerging. Ceci, dans le but de produire de la valeur avec les médicaments de première nécessité afin d'assurer un revenu permettant d'investir dans la recherche et le développement.

A long terme, ces marchés représentent aussi une possibilité d'extension du pool de patients disponibles pour les essais cliniques. Ces essais sont pour l'instant concentrés sur les EU5 et les États Unis car l'accès aux soins et le suivi y sont plus faciles.

3.1.5. Dépenses de santé dans les pays développés

Selon un rapport de l'OCDE publié en septembre 2015³⁹, les coûts des soins de santé dans les pays développés ne seront plus tenables d'ici à 2050. Malgré un ralentissement récent des dépenses de santé, ces dernières augmentent plus rapidement que la croissance économique moyenne. Ainsi, si les gouvernements ne parviennent pas à maîtriser les coûts, les dépenses de santé dans l'OCDE passeraient de 6% à 14% du PIB.

Les dépenses liées exclusivement aux produits d'oncologie progressent aussi. Selon l'IMS⁴⁰, d'un point de vue global, ces dépenses vont augmenter de 10 à 13%, pour atteindre 200 milliards de dollars en 2021. La plus grosse progression vient des États Unis qui sont les primo adoptants des nouveaux traitements anticancéreux. L'Europe, et tout particulièrement l'EU5, va connaître une baisse du rythme de progression des dépenses de santé puisque la majorité des gouvernements met en place des plans de réduction des dépenses vouées aux anticancéreux. Le Japon connaît le plus fort ralentissement en termes d'augmentation des dépenses de santé liées à l'oncologie. Ceci

³⁹ OCDE (2015), Panorama de la santé 2015: Les indicateurs de l'OCDE, Éditions OCDE, Paris.
http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-fr

⁴⁰ Outlook for Global Medicines through 2021. QuintilesIMS Institute, December 2016.

s'explique par l'adoption d'une politique très restrictive sur le prix des traitements. La progression des dépenses de santé du Japon passerait de 12% en 2016 à 3 à 6% en 2022⁴¹.

Tableau II : Aperçu des dépenses et de la croissance des aires thérapeutiques principales, en milliards de dollars constants⁴².

Aires thérapeutiques	Dépenses 2016	CAGR ⁴³ 2011 - 2016	Dépenses 2021	CAGR 2016 - 2021
Oncologie	75,3	10,9%	120-135	9-12%
Diabète	66,2	16,4%	95-110	8-11%
Auto-immune	45,1	18,2%	75-90	11-14%
Douleur	67,9	7,1%	75-90	2-5%
Cardiovasculaire	70,5	-2,5%	70-80	0-3%
Respiratoire	54,4	3,4%	60-70	2-5%
Antibiotiques et vaccins	54,4	2,5%	60-70	2-5%
Santé mentale	36,8	-5,0%	35-40	(-1) -2%
VIH	24,6	11,5%	35-40	6-9%
Antiviraux hors VIH	33,2	38,1%	35-40	0-3%
Autres	230,2	5,5%	360-415	4-7%

Le Tableau II ci-dessus donne une vision globale des dépenses de santé selon les aires thérapeutiques. On observe que les dépenses en oncologie, contrairement à de nombreuses aires thérapeutiques, vont continuer à croître fortement.

3.1.6. Approbation des traitements d'oncologie

La multiplication des nouvelles molécules et des essais cliniques n'a fait qu'attiser la compétitivité entre les laboratoires. Cette compétitivité allonge considérablement le temps d'approbation d'une molécule par les instances nationales ou internationales.

Les gouvernements - assistés par des laboratoires - ont pris des mesures pour faciliter et accélérer l'accès aux patients des médicaments dits « innovants ». En France, cela répond à l'un des objectifs

⁴¹ Outlook for Global Medicines through 2021. QuintilesIMS Institute, December 2016.

⁴² IMS Therapy Prognosis, Sept 2016; QuintilesIMS Institute, Oct 2016.

⁴³ Compound Annual Growth Rate, taux de croissance annuel moyen. Les pays représentés sont Etats Unis, EU5, Japon, Canada, Chine, Brésil, Russie, Inde, Turquie, Mexique.

du Plan Cancer : « accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients ». Les gouvernements interviennent à différents niveaux.

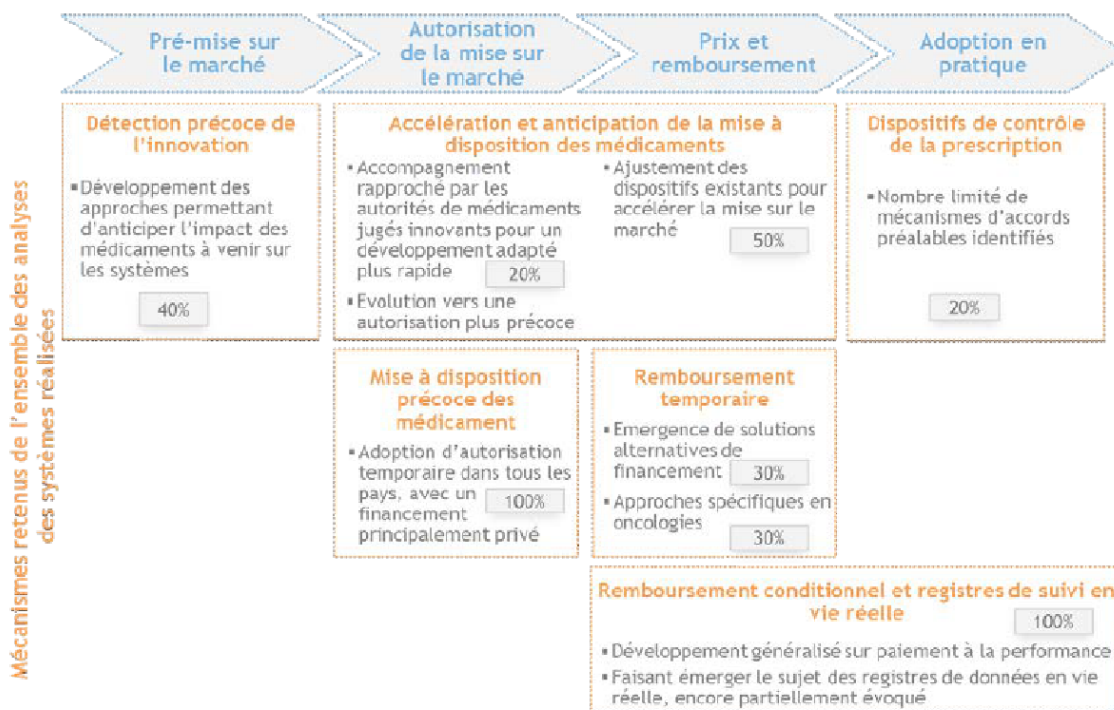


Figure 11 Niveaux d'intervention possible pour accélérer l'approbation d'un nouveau médicament

Une étude⁴⁴ publiée en janvier 2018 par l'INCa dresse un état des lieux des pratiques qui existent à ces différents niveaux. Par exemple, l'Italie, le Royaume Uni ou le Canada ont lancé un programme de scanning (Horizon Scanning Project) afin de détecter en amont les médicaments innovants qui pourraient avoir un véritable impact sur la santé des patients. Cette étape se fait en partie par la collecte de données sur les produits, principalement d'essais cliniques de phase II et III, et pas obligatoirement auprès des industriels. Ce programme pourrait être envisagé par la France et l'Europe afin d'évaluer en amont les molécules à fort potentiel. Cette validation anticipée permet de mieux appréhender l'impact économique, clinique ou organisationnel des futurs traitements.

L'accélération de la phase de pré-AMM est également envisageable. Il suffirait d'accompagner les laboratoires pour que les dossiers d'AMM répondent au mieux aux demandes des autorités en

⁴⁴ Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, INCa, janvier 2018.

charge de l'évaluation des médicaments. Ainsi, la FDA aux États Unis a mis en place dès 2012 la « Breakthrough Therapy Designation » dont les critères sont⁴⁵ :

- « médicament appelé à traiter, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs autres médicaments, une maladie grave ou mortelle ;
- existence d'indicateurs cliniques préliminaires montrant des bénéfices significatifs par rapport à l'existant, sur un ou plusieurs critères cliniques significatifs pouvant notamment être observés à des stades précoces de développement des médicaments. »

En 2014⁴⁶, dans le cadre du développement de « l'Early Access to Medicine Scheme », le Royaume Uni a lancé un projet similaire - le « Promising Innovative Medicine » - répondant aux mêmes critères que ceux des États Unis. A titre d'exemple, entre 2014 et 2015, 11 médicaments sur 18 ont obtenu ce statut, la plupart en oncologie.

L'EMA⁴⁷ a mise en place deux mécanismes : le PRIME (PRiority MEdecine) et « l'Adaptative pathways ». Ces mécanismes proposent un accompagnement plus important des laboratoires afin de guider le développement du produit. L'EMA a par ailleurs fait évoluer les critères de validation des molécules. Des études sans bras comparateur ou sur de petites populations sont dorénavant acceptées.

L'un des points clés pour l'industrie pharmaceutique est la mise à disposition rapide du médicament pour les patients, et cela avant même son AMM. La plupart des pays ont mis en place de telles mesures qui permettent entre autres aux patients non éligibles aux essais cliniques de profiter en avance de ces traitements. A titre d'exemple, en France, les ATU sont délivrées par l'ANSM selon les conditions suivantes⁴⁸:

- Les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares.

⁴⁵ [Internet]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy> [Consulté le 07/03/2019].

⁴⁶ Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, INCa, janvier 2018.

⁴⁷ Mullard A. European regulators launch "breakthrough" equivalent programme. Nat Rev Drug Discov 2016;15:223.

⁴⁸ [Internet]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0) [Consulté le 30/05/2019].

- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché.
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Cela signifie que l'ATU n'est autorisée qu'en cas de primo-indication. Il peut s'agir d'ATU de Cohorte (ATUc) qui concerne un groupe de patients inclus dans un protocole d'utilisation thérapeutique. Elle est délivrée à la demande du laboratoire qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai précis. L'autre option est l'ATU Nominative (ATUn) qui s'adresse à un seul patient ne pouvant pas participer à un essai clinique, elle se fait à la demande, et sous la responsabilité, du médecin prescripteur.

Actuellement en France, pas moins de 16 produits se trouvent en ATU de cohorte⁴⁷ dont 5 en oncologie et 200 ATU nominatives sont en cours, certaines spécialités étant représentées plusieurs fois, à différents dosages. Le dispositif des ATU est très bien perçu par les industriels en France qui le saluent comme « un élément différenciant positif pour l'attractivité de la France »⁴⁹.

Ensuite, il faut réduire le temps d'évaluation pour l'AMM, pour le prix et le remboursement. La principale action est la priorisation du dossier de dépôt d'AMM. Comme renseigné sur le Tableau III, les États Unis sont souvent les premiers à approuver les produits. En effet, les industriels positionnent le produit en priorité sur le marché américain. L'Europe se trouve souvent en deuxième position concernant la validation grâce aux mécanismes de pré-autorisation ou de pré-utilisation cités précédemment.

⁴⁹ Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale (1) de la commission des affaires sociales (2) sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, Par M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN du Sénat n°569. Enregistré à la Présidence du Sénat le 13 juin 2018.

Tableau III Avis et délais d'approbation des anti PD-1/PD-L1 aux États Unis et en Europe⁵⁰

	Opdivo® (nivolumab)	Keytruda® (pembrolizumab)	Cyramza® (ramucirumab)	Alimta® (pemetrexed)	Giotrif® (afatinib)	Xalkori® (crizotinib)
Etats Unis	1 ^{er} Approuvé le 04/03/2015	1 ^{er} Approuvé 02/10/2015 Approbation accélérée	1 ^{er} Approuvé 12/12/2014 Statut « d'orphan drug »	1 ^{er} Approuvé 19/08/2004	1 ^{er} Approuvé 12/07/2013 Statut de « Priority review »	1 ^{er} Approuvé 16/08/2011 Statut « d'orphan drug » et de « priority review »
Europe	2 ^{ème} + 4mois ATU préalable 12/2014	x	2 ^{ème} + 7 jours	2 ^{ème} + 1 mois	2 ^{ème} + 2 mois ATU Nominative	3 ^{ème} , + 14 mois Autorisation conditionnelle ATU Préalable 02/12

En 2017 aux États Unis, 7 nouvelles substances actives sur 14 ont été lancées en se basant sur des études de phase II, et 3 sur des études de phase I/II. Cette validation anticipée certifie l'efficacité des produits et illustre la volonté du gouvernement américain de donner un accès rapide aux traitements. En France cependant, la HAS bloque certains essais cliniques validés par l'EMA. Sur les 49 traitements d'oncologie validés en Europe entre 2010 et 2014, seulement 29 ont été validés en France car les critères d'évaluation ne sont pas les mêmes entre l'EMA et la France⁴⁹. Les représentants de l'industrie pharmaceutique pourraient tirer parti d'un travail concomitant avec la HAS sur l'harmonisation et la refonte régulière des méthodologies d'évaluation. L'objectif est d'adapter l'évaluation de la molécule aux nouvelles problématiques soulevées par ces nouveaux traitements.

⁵⁰ Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, INCa, janvier 2018.

3.2. Les traitements

3.2.1. Pipeline d'innovation produits

En 2018, les produits d'oncologie sont les plus représentés en phase II et III de développement et représentent 28% des produits. Ensuite viennent les médicaments ciblant le système nerveux central comme les traitements pour l'Alzheimer, les scléroses, Parkinson (12% des produits)⁵¹. L'oncologie représente une manne financière et un enjeu scientifique important pour tous les laboratoires et nombreux sont ceux qui tentent de développer de nouveaux traitements anticancéreux. En 2018, selon un rapport de l'IMS, plus de 700 entreprises détiennent une molécule dans les derniers stades de développement. Ces entreprises concernent aussi bien les poids lourds de l'industrie pharmaceutique que les petits centres universitaires ou des entreprises n'ayant qu'une seule molécule dans leur pipeline.

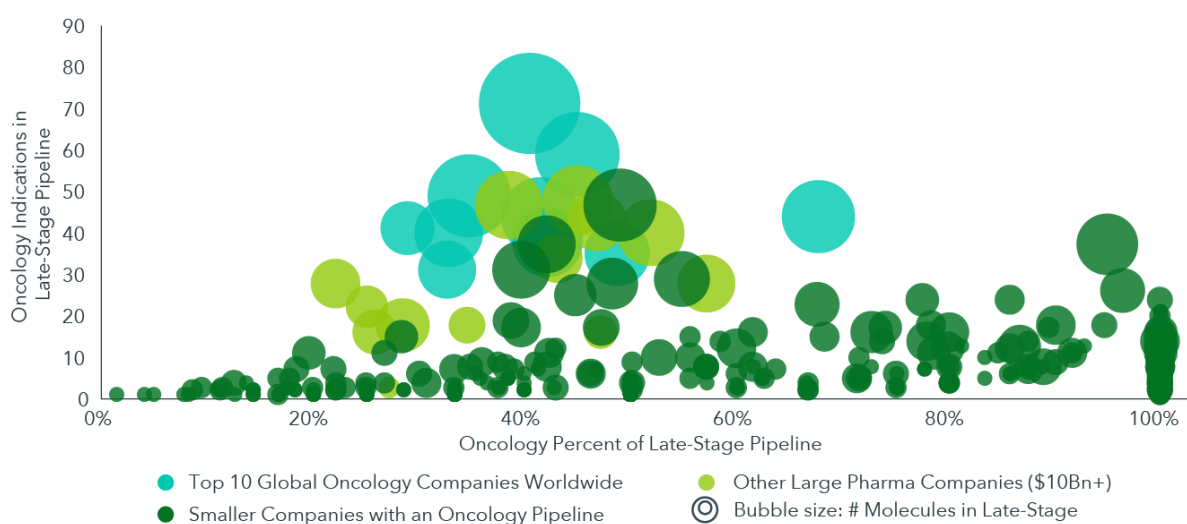


Figure 12 Pipeline de produits en dernière phase de développement, nombre d'indications en oncologie et pourcentage du pipeline en oncologie⁵²

Le graphique de la Figure 12 illustre l'importance des produits d'oncologie dans le pipeline des entreprises selon leur taille. Un nombre croissant de petites entreprises se lancent sur le marché. La colonne vert foncé à droite du graphique représente les petites entreprises dont la totalité du

⁵¹ Outlook for Global Medicines through 2021. QuintilesIMS Institute, December 2016.

⁵² Global Oncology Trends 2018 : Innovation Expansion and Disruption. IQVIA Institute for Human Data Science, May 2018.

portfolio se centre sur l'oncologie. Cette spécialisation est un réel avantage car elle permet d'acquérir une expertise à propos du mode d'action et d'interaction de la molécule.

Les gros laboratoires peuvent intégrer plus facilement la recherche de nouvelles molécules dans leurs pipelines. On observe qu'entre 30 et 70% du portfolio de produits en développement des 10 plus gros laboratoires appartient à l'oncologie. Le nombre d'indications couvertes par ces produits est très important : 30 à 80 indications. On observe un groupement aux alentours de 35 à 50% du pipeline consacré à l'oncologie, il réunit la quasi-totalité des grands laboratoires et des laboratoires moyens. En effet, les grandes entreprises ont plus de facilité à étoffer leurs portfolios avec des aires thérapeutiques différentes tout en investissant massivement sur l'oncologie, à l'inverse des petits laboratoires.

Ainsi, peu importe la taille et les contraintes des laboratoires, l'oncologie est une aire thérapeutique très attractive.

3.2.2. Cas des inhibiteurs de point de contrôle

Les checkpoint inhibitors ou inhibiteurs de point de contrôle sont des éléments du vivant découverts récemment dont le rôle a bouleversé la compréhension du cancer. Lors d'un cancer, la cellule tumorale peut inhiber le système immunitaire humain et plus particulièrement les lymphocytes T en inhibant ou en activant certains de leurs récepteurs ou ligands. Les inhibiteurs de point de

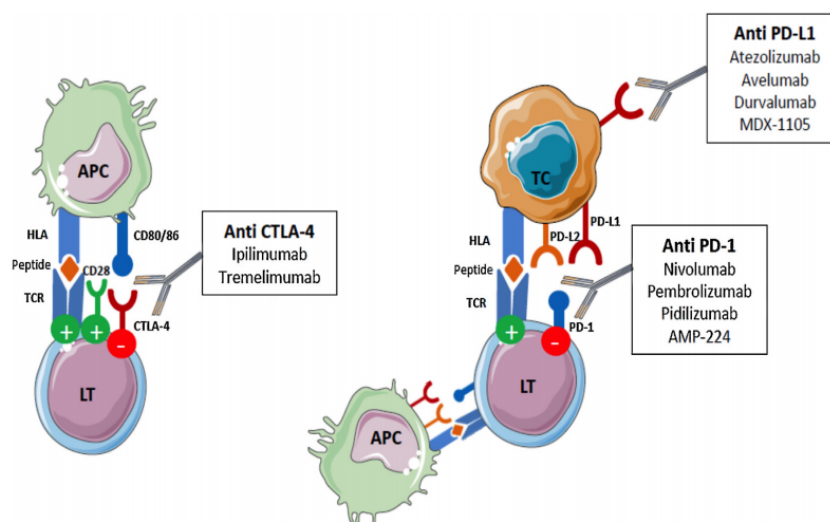


Figure 13 Exemple d'inhibiteurs de point de contrôle : PD-1/PD-L1 et CTLA-4

contrôle bloquent ces récepteurs ou ces ligands afin de relancer l'action immunitaire des lymphocytes T.

La Figure 13 modélise les deux points de contrôle actuellement maîtrisés par l'industrie pharmaceutique et la recherche⁵³ :

- Le couple récepteur ligand PD-1 / PD-L1
- Le récepteur CTLA-4

La recherche se concentre sur ces traitements, avec une augmentation de 76% du nombre de molécules à l'étude entre 2017 et 2018. En septembre 2018, il y avait plus de 200 molécules ciblant PD-1 ou PD-L1.

Le premier inhibiteur de point de contrôle à avoir reçu une approbation est Yervoy® (ipilimumab) en 2011. Il agit sur le récepteur CTLA-4 du lymphocyte T. Sa mise sur le marché a suscité un véritable changement de paradigme dans les traitements contre le cancer. Depuis 2011, de nouveaux inhibiteurs ont vu le jour. Entre 2014 et 2017, 5 nouveaux inhibiteurs de point de contrôle (PDL1/PD1) ont été approuvés par la FDA. 8 nouvelles indications ont été couvertes par ces molécules 2017 et septembre 2018^{54,55}.

Les inhibiteurs de point de contrôle sont rapidement devenus les traitements de référence de nombreuses pathologies comme le mélanome, le cancer du poumon ou le cancer du rein. Par exemple, Keytruda® est actuellement le traitement de première ligne dans le cancer du mélanome de stade 3 non résecable.

En septembre 2018, plus de 1700 essais cliniques concernaient une utilisation combinée d'anti PD-1/PD-L1 avec un autre agent anticancéreux⁵⁶. Les 3 principaux traitements anticancéreux sont les CTLA-4, la chimiothérapie et la radiothérapie - ils représentent plus de 40% des essais. Par exemple, la FDA a approuvé l'utilisation conjointe d'Opdivo® (Nivolumab, anti PD-1) et de Yervoy® (Ipilimumab, anti CTLA-4) ainsi que l'utilisation de Keytruda® (Pembrolizumab, anti PD-1) et de la

⁵³ Kostine M, Chiche L, Lazaro E, Halfon P, Charpin C, Arniaud D, et al. Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge. *Rev Médecine Interne* 2017;38:513–25. doi:10.1016/j.revmed.2017.01.004.

⁵⁴ Tang J, Pearce L, O'Donnell-Tormey J, Hubbard-Lucey VM. Trends in the global immuno-oncology landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:783–4. doi:10.1038/nrd.2018.167.

⁵⁵ Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 2018;29:84–91. doi:10.1093/annonc/mdx755.

⁵⁶ Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, Neftelinov ST, Hodge JP, Lin Y. The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:854.

chimiothérapie. Les principaux cancers ciblés par ces associations sont le mélanome, le cancer du poumon, le cancer du sein, le lymphome et le cancer tête et cou. Le Keytruda® et l'Opdivo® ont récemment été approuvés en Chine, marché en plein essor (cf Partie 3.1.4.).

3.2.3. Panel d'indications

Depuis les premières AMM pour les immuno-oncologies, de nombreuses substances ont été approuvées pour plus d'une indication.

75% des thérapies ciblées - comme les inhibiteurs de point de contrôle - sont utilisées dans plusieurs indications.

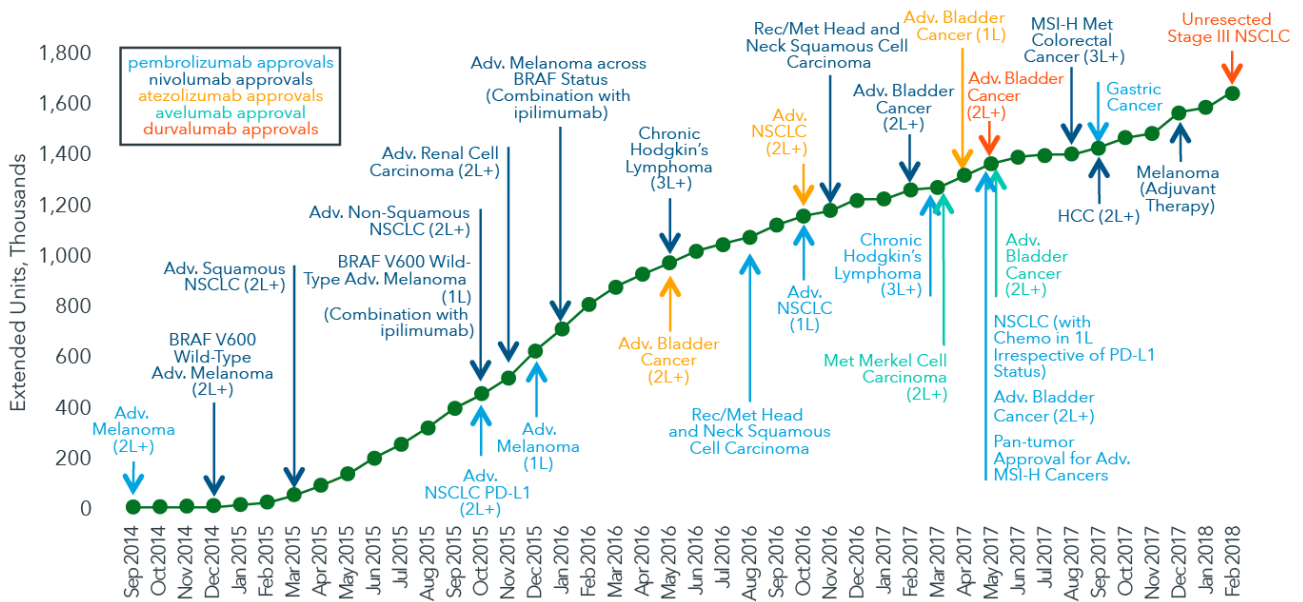


Figure 14 Indications et consommation d'anti-PD1 et anti PD-L1 aux Etats Unis

La Figure 14 illustre les différentes approbations pour les 5 principaux inhibiteurs de point de contrôle aux États Unis⁵⁷. Le Keytruda® (pembrolizumab) et l'Opdivo® (nivolumab) couvrent chacun une dizaine d'indications validées en seulement 3 ans. Certains produits ont même reçu une approbation pour plusieurs indications au cours de la même année. Mais l'avancée la plus importante reste la validation du Keytruda® en 2017 pour une utilisation en pan-tumoral.

⁵⁷ Global Oncology Trends 2018 : Innovation Expansion and Disruption. IQVIA Institute for Human Data Science, May 2018.

L'approche classique pour un développement d'une substance active en oncologie se résume comme suit :

- Soit la substance est basée sur le type de tumeur. Exemple : cancer du poumon non traité ou mélanome précédemment traité par ipilimumab.
- Soit elle est basée sur un biomarqueur spécifique au sein d'une tumeur définie. Exemple : cancer du sein HER-2 ou cancer colorectal RAS.

Dans le cadre du Keytruda® en pantumoral, l'approche diverge totalement. C'est le marqueur qui définit l'indication et non l'organe. Ce marqueur est le MSI-H/dMMR (Microsatellite instability high/deficient mismatch repair) que l'on traduit en français par une déficience de la réparation des mésappariements qui est caractérisée par une instabilité microsatellitaire. Le génome du patient est donc instable et l'organisme n'est pas capable de corriger correctement les mutations de l'ADN qui peuvent apparaître. Ceci conduit à l'augmentation des mutations dans la tumeur et entraîne l'apparition de néo-antigènes qui ciblent le système immunitaire.

Lors d'une étude⁵⁸ portant sur la prévalence des instabilités microsatellitaires dans 39 cancers, ce biomarqueur a été repéré dans 27 types de cancers, avec de forts taux de présence dans des cancers tels que le cancer de la surrenale, le cancer du col de l'utérus et du mésothéliome.

3.2.4. Perte de brevet et biosimilaires

Alors que les dépenses dans le domaine de l'oncologie ne font qu'augmenter globalement, certains produits onéreux vont tomber dans le domaine commun et seront alors développés à moindre coût à l'instar des anticorps monoclonaux des immunothérapies - médicaments biologiques⁵⁹.

Il convient de distinguer biosimilaire et génériques. Selon l'ANSM⁶⁰ « *Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit*

⁵⁸ Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types, Russell Bonneville, Melanie A. Krook, Esko A. Kautto, Jharna Miya, Michele R. Wing, Hui-Zi Chen, Julie W. Reeser, Lianbo Yu, and Sameek Roychowdhury JCO Precision Oncology 2017 :1, 1-15.

⁵⁹ Médicaments dérivés du vivant, au même titre que les vaccins, ou les facteurs de croissance.

⁶⁰ Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (A.N.S.M.). Saint-Denis. FRA 2016/05, pages 27p.

pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire. » Pour un « simple » générique, les informations standards (RCP) et la bioéquivalence clinique suffisent. Pour valider l'utilisation d'un biosimilaire une multitude de données est nécessaire : comparabilité, données non cliniques, bioéquivalence, efficacité et sécurité cliniques, étude de phase III etc.

Le développement d'un biosimilaire est ainsi bien plus long et coûteux que celui d'un générique. Ceci justifie la différence de prix entre les deux types de produits. En moyenne, un biosimilaire est seulement 10% à 15% moins cher que le princeps alors que le médicament générique peut l'être de 38 à 90%⁶¹.

Tableau IV Dates d'expiration du brevet de plusieurs immunothérapies en Europe⁶²

Nom commercial	Substance active	Date d'expiration du brevet (en Europe)
Mabthera/Rituxan	Rituximab	2013
Erbitux	Cetuximab	2014
Herceptin	Trastuzumab	2014
Vectibix	Omalizumab	2018
Campath/Lemtrada	Alemtuzumab	2021
Yervoy	Ipilimumab	2021
Avastin	Bevacizumab	2022

Le Tableau IV dresse la liste des principales immunothérapies et la date d'expiration de leur brevet en Europe. Ces dates marquent le début d'une perte de profits considérable pour certains laboratoires. L'exemple le plus marquant est le laboratoire Roche qui possède 3 des plus gros produits : Avastin®, Herceptin® et Mabthera® qui ont générés en 2016 plus de 17 milliards d'euros de chiffre d'affaires, soit la moitié des ventes de la division pharmaceutique du laboratoire⁶³. En 2018, L'Avastin® à lui seul représentait 12% des ventes totales du laboratoire⁶⁴. Ainsi, en 2018, le Mabthera® en Europe a vu ses ventes chuter de 49% face à ses concurrents, les biosimilaires. Il en

⁶¹ Levêque D. Médicaments biosimilaires en oncologie. Bull Cancer (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.12.004>

⁶² Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (A.N.S.M.). Saint-Denis. FRA 2016/05, pages 27p.

⁶³ [Internet]. Disponible sur : <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/roche-se-donne-un-peu-d-air-en-lancant-un-medicament-contre-la-sclerose-e> [Consulté le 11/05/2019].

⁶⁴ [Internet]. Disponible sur : <https://www.forbes.com/sites/greatspeculations/2019/07/05/how-much-revenues-does-roche-stand-to-lose-given-the-fda-nod-for-pfizers-biosimilar-for-avastin/#2c4be7e3b0f9> [Consulté le 11/05/2019].

va de même pour l'Herceptin® avec 21% de baisse de chiffre d'affaires en 2018⁶⁵. Quant à l'Avastin®, des biosimilaires ont déjà été approuvés par l'EMA (Mvasi® du laboratoire Amgen par exemple) et par la FDA (Truxima® de Celltrion), ce qui augure une compétition féroce dès la perte de brevet.

L'enjeu pour les laboratoires est ici totalement différent selon leur position. D'une part, les laboratoires comme Roche doivent anticiper la perte du brevet et l'arrivée des biosimilaires - soit en baissant les prix afin de concurrencer les biosimilaires, soit en investissant dans d'autres aires thérapeutiques. Daniel O'Day, ex-directeur du comité exécutif de Roche, affirmait fin 2018 que « même dans le pire des scénarios, nous [Roche] serons capables de croître malgré [la perte des brevets]. » Et cela à la suite du lancement de produits phares dont Ocrevus® contre la sclérose en plaques.

D'autre part, les laboratoires concurrents doivent se positionner rapidement sur le marché et proposer un prix attractif. Or, la concurrence peut être rude. En France, pas moins de 6 spécialités sont disponibles pour remplacer le Mabthera®. Le laboratoire Pfizer possède un important portfolio de potentiels biosimilaires et a déjà vu 2 de ses produits approuvés : Trazimera® (biosimilaire de l'Herceptin®) et Zirabev® (biosimilaire de l'Avastin® qui pourrait rapporter 180 millions de dollars en 2019 et 600 millions de dollars d'ici à 2021)⁶⁶. L'avenir des biosimilaires semble donc assez prometteur, d'autant que les études se multiplient et le nombre de produits arrivant dans le domaine public augmente. En témoigne la hausse du nombre de résultats sur Clinicaltrials.gov à ce sujet : 382 études différentes en 2019 contre 150 en 2017⁶⁷.

Le cadre législatif étant différent, les biosimilaires sont plus présents en Europe qu'aux Etats-Unis : 14 biosimilaires approuvés en 2017 contre 5⁶⁸. Cependant, la tendance change et les validations se multiplient outre-Atlantique. Malgré tout en Europe, leur pénétration sur le marché est difficile. Tout d'abord, ces produits sont nouveaux et les prescripteurs n'ont pas encore la connaissance et la confiance nécessaires envers ces produits. Les réticences sont davantage marquées qu'avec les génériques. De plus, les biosimilaires ne peuvent être substitués que sur ordre du prescripteur. Les

⁶⁵ [Internet]. Disponible sur : <https://www.fiercepharma.com/pharma/worst-case-scenario-roche-will-still-grow-pass-biosimilar-erosion-u-s-executive> [Consulté le 11/05/2019].

⁶⁶ [Internet]. Disponible sur : <https://www.forbes.com/sites/greatspeculations/2019/07/05/how-much-revenues-does-roche-stand-to-lose-given-the-fda-nod-for-pfizers-biosimilar-for-avastin/#2c4be7e3b0f9> [Consulté le 11/05/2019].

⁶⁷ [Internet]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=biosimilar> [Consulté le 02/09/2019].

⁶⁸ [Internet]. Disponible sur : <https://www.biosimilarsip.com/2018/10/29/how-the-u-s-compares-to-europe-on-biosimilar-approvals-and-products-in-the-pipeline-3/> [Consulté le 16/06/2019].

laboratoires ont besoin de communiquer et de rassurer les prescripteurs quant à l'utilisation de ces molécules.

3.2.5. Combinaisons de traitements

L'association de traitements est la prochaine étape des traitements anticancéreux. Le parcours de soin d'un patient cancéreux contient toujours plusieurs étapes, incluant la chirurgie puis la radiothérapie. Les immunothérapies sont utilisées dans les cas où les traitements standards sont inopérants. Or, il s'est avéré que l'utilisation concomitante de ces traitements était plus efficace. Il s'agit principalement d'une association d'inhibiteurs de point de contrôle avec une autre thérapie (immunothérapie type anti-CTLA-4, chimiothérapie, radiothérapie). Les associations d'immunothérapies - « *doublet* » ou des « *triplet* » selon le nombre de molécules associées - sont mises en place si la tumeur exprime plus d'un biomarqueur.

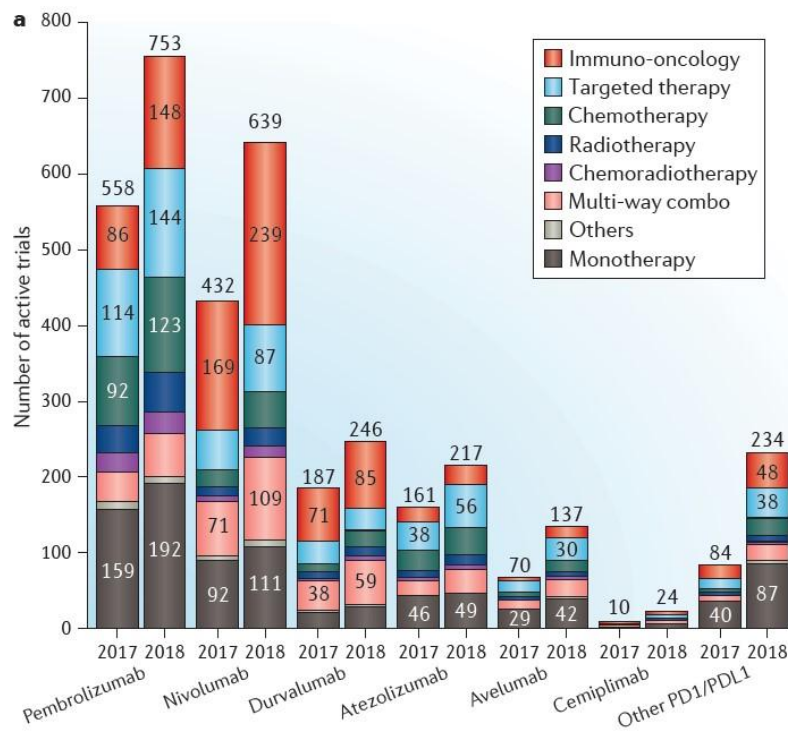


Figure 15 Répartition des combinaisons de traitements des inhibiteurs de point de contrôle PD-1/PD-L1.

Sur la Figure 15, les deux molécules les plus étudiées en association sont le pembrolizumab et le nivolumab⁶⁹. Il y avait en 2017 1502 essais cliniques pour des combinaisons de ces molécules, pour 2250 en 2018, soit une augmentation de 66,7%. En 2018, 234 essais étaient en cours avec des combinaisons de molécules encore non approuvées.

Le traitement du mélanome a été le premier terrain d'essai des combinaisons d'immunothérapies. Aux États Unis, 15% des patients reçoivent plus d'un inhibiteur de point de contrôle, améliorant grandement les chances de survie des patients dont le diagnostic était très défavorable. En 2017, la combinaison d'un inhibiteur de point de contrôle, Keytruda® et d'un virus oncolytique T-Vec® (talimogene laherparepvec) a donné d'excellents résultats dans le traitement du mélanome⁷⁰. Deux tiers des patients ont répondu positivement au traitement et plus d'un patient sur trois a répondu de façon complète. Le taux de survie sans progression était proche de 70% après un an et demi de suivi.

Les laboratoires profitent des combinaisons de ces nouveaux traitements pour lancer de nouvelles spécialités et soigner plus de patients.

3.2.6. Cas des cellules CAR-T

Comme vu en partie 2.3.1. les traitements par cellules CAR-T apportent d'excellents résultats dans les pathologies hématologiques où ils sont prescrits. Si Novartis et Gilead ont été les premiers à obtenir des AMM aux États Unis et en Europe, d'autres grands laboratoires commencent à investir dans cette voie comme Amgen, Genentech ou Servier/Pfizer. Cependant, ces laboratoires se heurtent à plusieurs problématiques concernant les traitements par cellules CAR-T.

Tout d'abord, le mode de préparation de ces traitements est très spécifique. La leucaphérèse (prélèvement des lymphocytes) doit avoir lieu dans l'hôpital où les lymphocytes seront contrôlés avant d'être envoyés à un centre de production industrielle où ils seront génétiquement modifiés.

⁶⁹ Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, Neftelinov ST, Hodge JP, Lin Y. The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:854.

⁷⁰ Combining talimogene laherparepvec with immunotherapies in melanoma and other solid tumors Reinhard Dummer, Christoph Hoeller, Isabella Pezzani Gruter, Olivier Michielin *Cancer Immunol Immunother.* 2017; 66(6): 683–695. Published online 2017 Feb 25. doi: 10.1007/s00262-017-1967-1 PMID: PMC5445176.

Les CAR-T acquièrent alors le statut de médicament. Ils sont ensuite renvoyés à l'hôpital, avant d'être réinjectés au patient. Tout au long du processus, leur suivi doit être méticuleux car les cellules sont congelées. La moindre erreur dans le transport du produit peut conduire à l'annulation de la procédure. Le temps moyen de production de ces cellules est de 17 jours actuellement aux Etats Unis. L'association France Lymphome Espoir a constaté un temps moyen de 45 jours entre la validation de l'ATU du produit et sa réception à l'hôpital⁷¹. Ce délai s'explique par les modifications génétiques qui sont opérées dans les laboratoires aux Etats Unis. Ces temps incompressibles de production et de contrôle peuvent desservir les patients qui ont besoin d'un traitement en urgence. Les laboratoires devront donc ouvrir des centres de production et de recherche ou s'associer avec des centres déjà existants pour pouvoir subvenir à la demande.

De plus, ces traitements ont un statut particulier et différent selon les pays où ils sont administrés. C'est l'une des raisons qui a conduit l'EMA à autoriser leur utilisation bien après la validation de la FDA. Ils sont considérés par l'EMA comme des médicaments de thérapie génique. Cependant, étant modifiés génétiquement, la législation française les classe dans la catégorie des OGM⁷². Les demandes d'utilisation et d'autorisation sont donc bien plus complexes qu'avec des traitements classiques, ce qui allonge les délais de traitement.

La gestion de la « matière première » de ces traitements et son prélèvement constituent un défi pour les laboratoires. Ils sont effectués dans des centres qui n'appartiennent pas à l'entreprise, les hôpitaux, et le laboratoire n'a donc aucune maîtrise vis à vis de cette étape. Le contrôle qualité des centres de prélèvement doit alors correspondre aux standards de l'industrie pharmaceutique. Dans chaque centre, la formation et le contrôle continu des équipes ainsi que la vérification du matériel sont indispensables. Ces centres doivent répondre à de nombreux critères qui ont été définis en France par arrêté fin mars 2019⁷³. Lors de la mise en place des essais cliniques et des ATU, les laboratoires pharmaceutiques doivent aussi accréditer les centres qui vont prodiguer les soins. Ces limitations pourraient impacter l'accès des patients à ces traitements innovants.

⁷¹ [Internet]. Disponible sur : <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells> [Consulté le 05/07/2019].

⁷² Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 2017;104:S43–58. doi:10.1016/j.bulcan.2017.10.017.

⁷³ Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique. *Journal Officiel de la République Française*. 10 Avril 2019.

3.2.7. Nouvelles technologies d'administration

Pour les professionnels de santé et les patients, la moindre amélioration du taux et du temps de réponse ou de la diminution des effets secondaires est capitale. Parmi les solutions qui sont investiguées, les méthodes et technologies d'administration demeurent importantes car elles permettent de fournir de nouvelles approches plus sûres, plus efficaces et potentiellement moins toxiques.

L'une des voies explorées est celle des nanoparticules⁷⁴. En association avec des traitements de chimiothérapie classique ou des inhibiteurs de point de contrôle, les nanoparticules augmentent l'efficacité desdits traitements auprès des tumeurs ayant un potentiel immunogénique faible. Elles peuvent aussi aider à cibler les cellules tumorales de façon plus précise. Par exemple, des nanoparticules de gélatine enrobées de molécules ciblant les cellules tumorales sont libérées près de ces cellules. Le micro-environnement tumoral possédant souvent des protéinases, ces dernières vont dégrader la gélatine, permettant au traitement d'agir directement sur la cellule tumorale.

Une autre opportunité est celle de la PEGylation⁷⁵. Elle permet d'améliorer la stabilité et la demi-vie des molécules du traitement. La limitation de cette méthode est qu'elle ne cible pas en particulier les cellules tumorales.

Au-delà de ces approches systémiques, des possibilités d'administration locales sont aussi étudiées : hydrogels injectables, patchs de micro-aiguilles ou biomatériaux implantables. Ces derniers semblent particulièrement intéressants. Il s'agit « d'implants » composés de silice et d'huile minérale qui vont permettre une libération très locale et surtout durable. Il y a donc une action très ciblée du produit, ce qui réduit les effets indésirables systémiques. Par ailleurs, l'intérêt est double pour le patient car il n'a plus besoin de recevoir des injections aussi régulièrement. L'annexe 1 dresse l'état des lieux des moyens actuellement investigués et de leurs avantages et inconvénients.

⁷⁴ Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:175–96. doi:10.1038/s41573-018-0006-z.

⁷⁵ Conjugué du polyéthylène glycol (PEG) avec un agent thérapeutique type cytokine .

Une autre voie concerne l'oncologie interventionnelle, elle se pratique en ambulatoire. L'électrochimiothérapie⁷⁶ en fait partie et consiste à injecter des micro doses de chimiothérapie (cisplatine par exemple) en même temps qu'une série d'impulsions électriques à la tumeur. Ceci permet aux molécules de mieux traverser la membrane des cellules cancéreuses et d'être ainsi plus efficaces. Cette technique encore assez peu répandue et nécessite du matériel spécifique.

Ces pistes demeurent très intéressantes pour les laboratoires car ils pourraient développer des « adjuvants » en parallèle des molécules de traitements ou entrer sur le marché de l'oncologie - pour les laboratoires produisant des dispositifs médicaux.

3.3. Les laboratoires

3.3.1. Pipeline

3.3.1.1. Cas général

En 2018, une étude⁷⁷ a été publiée dans Nature portant sur la viabilité de la recherche dans l'industrie pharmaceutique compte-tenu de la quantité de nouvelles molécules consacrées à l'oncologie dans le pipeline des entreprises. Ainsi, en se basant sur les données d'EvaluatePharma environ 3500 nouvelles molécules étaient à l'étude, couvrant plus de 6300 indications dans l'ensemble des pathologies. L'oncologie représente 40% de ces nouvelles molécules, soit environ 1400 molécules, et 50% des nouvelles indications. Les auteurs de l'article ont aussi proposé un modèle théorique basé sur le taux de succès des nouvelles molécules afin d'estimer le nombre de nouveaux traitements qui pourraient être mis sur le marché. Si l'on prend l'exemple du cancer du poumon non à petites cellules, 180 molécules sont actuellement investiguées. Suivant le modèle, pas moins de 26 de ces molécules pourraient être éligibles à une mise sur le marché. Cependant, il est difficile d'évaluer le nombre de projets qui seront arrêtés en cours de route suite à une absence d'amélioration du service médical rendu.

⁷⁶ https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/l-electrochimiotherapie-nouvelle-arme-contre-le-cancer_131313 [Consulté le 10/08/2019].

⁷⁷ Moser J, Verdin P. Burgeoning oncology pipeline raises questions about sustainability. Nat Rev Drug Discov 2018;17:698–9. doi:10.1038/nrd.2018.165.

Cette situation risque d'entraîner un « embouteillage » en sortie de pipeline qui pourrait conduire certains produits, malgré leur efficacité, à subir de véritables échecs commerciaux. Ce facteur doit être pris en compte par les unités stratégiques des laboratoires.

Il est possible de mettre en parallèle l'étude publiée en 2017 sur la disponibilité des preuves d'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie des molécules approuvées en Europe entre 2009 et 2013⁷⁸. Cette étude met en exergue le fait que parmi les 68 molécules approuvées par l'EMA, seulement la moitié ont été associées à une augmentation significative de la survie ou de la qualité de vie par rapport à un traitement placebo ou un traitement de référence. Pour certains, les résultats ne sont probants pour aucun des critères. Pire encore, pour plus de trois quarts des molécules approuvées, aucune donnée d'amélioration de ces critères n'avait été fournies dans les 3 ans après l'approbation. Ce manque de données vient principalement du fait que ces critères ne sont que rarement pris en compte en tant que critères principaux pour les études, alors qu'ils sont primordiaux pour les patients.

Cette étude arrive alors que les coûts liés aux traitements augmentent de façon drastique et que les gouvernements se posent la question du remboursement desdits traitements. Cela remet en cause la crédibilité du laboratoire ainsi que celle de l'EMA. Ces traitements représentant un coût significatif dans nos systèmes de santé, une sélection plus drastique ne devrait-elle pas être mise en place ?

3.3.1.1. Cas des Immunothérapies

Le pipeline des molécules d'immunothérapies, considérées comme l'avenir du traitement anticancéreux, est actuellement l'un des plus développés dans l'industrie pharmaceutique- on peut parler de pipeline « encombré ».

⁷⁸ Davis C, Naci H, Garpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017;j4530. doi:10.1136/bmj.j4530.

En septembre 2017, pas moins de 940 molécules étaient en phase clinique, et 1064 en phase préclinique⁷⁹. Elles font l'objet de plus de 3000 essais cliniques actifs dans le monde, pour un total d'objectif d'enrôlement de presque 600 000 patients. En septembre 2018, le nombre de molécules à l'étude avait bondi de presque 70%, pour atteindre les 3400 molécules⁸⁰.

Ces chiffres sont très encourageants et prouvent à quel point ce secteur est dynamique. Cependant, quel est l'intérêt d'avoir une cinquantaine de molécules ciblant PD-1/PD-L1 à l'étude quand 6 produits ont déjà été approuvés ? Selon Tang « *cette large couverture de cibles distinctes reflète une approche fragmentée et non coordonnée du développement des anti-PD-1/PD-L1*⁷⁸ »

Malgré la grande diversité de molécules en phase clinique, le nombre de cibles de ces molécules - récepteurs ou autres - est assez restreint. La moitié des études concernent seulement une quarantaine de cibles différentes.

Multiplier les études est important pour la survie du patient. Qu'en est-il du prescripteur ? Avec autant d'essais, de nouvelles molécules, d'ATU, etc. comment peut-il rester à jour et faire le bon choix pour son patient ? Les industries pharmaceutiques se doivent d'être présentes afin de former les professionnels de santé sur ces nouveaux traitements, en toute transparence.

3.3.2. Biomarqueurs

Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable avec précision, utilisé comme un indicateur dans le cadre d'un dépistage ou d'un diagnostic. L'INCa utilise le terme de test moléculaire pour définir l'usage fait de ces biomarqueurs. En substance, il s'agit principalement de détecter la présence ou non d'une anomalie dans le patrimoine génétique de la tumeur.

Les anomalies suivantes se retrouvent la majeure partie du temps⁸¹ :

- Mutation d'un gène. Exemple : *BRAF* dans le mélanome et *EGFR* dans le poumon.
- Translocation d'un fragment chromosomique. Exemple : translocation du gène *ALK* dans le cancer du poumon.

⁷⁹ Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 2018;29:84–91. doi:10.1093/annonc/mdx755

⁸⁰ Tang J, Pearce L, O'Donnell-Tormey J, Hubbard-Lucey VM. Trends in the global immuno-oncology landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:783–4. doi:10.1038/nrd.2018.167.

⁸¹ <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Qu-est-ce-qu-un-test-moleculaire> [Consulté le 07/02/2019].

- Amplification (augmentation du nombre de copies d'un gène). Exemple : gène *HER2* dans le cancer du sein.
- Délétion/insertion de fragments d'ADN.

Si une anomalie est identifiée dans la tumeur et qu'elle correspond à un type particulier de traitement, le patient sera orienté vers ce traitement. Sinon, une thérapie ciblée ne nécessitant pas de biomarqueur ou un traitement classique sera proposé.

Les biomarqueurs ont pris une place de plus en plus importante aussi bien auprès des laboratoires que des professionnels de santé. Avant même qu'il soit noté de traitement, ils permettent aux médecins de suivre plus facilement l'évolution d'un cancer voire de faciliter son diagnostic par le biais des biomarqueurs circulants (présence de l'ADN de la tumeur dans le flux sanguin du patient). On parle parfois de « biopsie liquide » lorsque la biopsie de la tumeur est difficile (neuroblastome par exemple).

Ainsi, les biomarqueurs ont permis de redéfinir les cancers en catégories plus précises. Ils ont permis de « stratifier » la prise en charge aussi bien à l'hôpital que dans les essais proposés par les laboratoires. Selon l'IMS⁸², sur les quelques 700 molécules qui se trouvent actuellement en dernière phase de développement, plus d'un tiers utilise les biomarqueurs pour stratifier et accepter les patients au sein des études.

Cela pose le problème de la validité et de la mise en place des essais cliniques pour les laboratoires dans la mesure où seuls les patients correspondant à ces biomarqueurs peuvent être inclus dans les études. Cependant, en pré-sélectionnant les biomarqueurs, le nombre de patients nécessaires pour valider l'efficacité est plus faible.

⁸² Global Oncology Trends 2018 : Innovation Expansion and Disruption. IQVIA Institute for Human Data Science, May 2018.

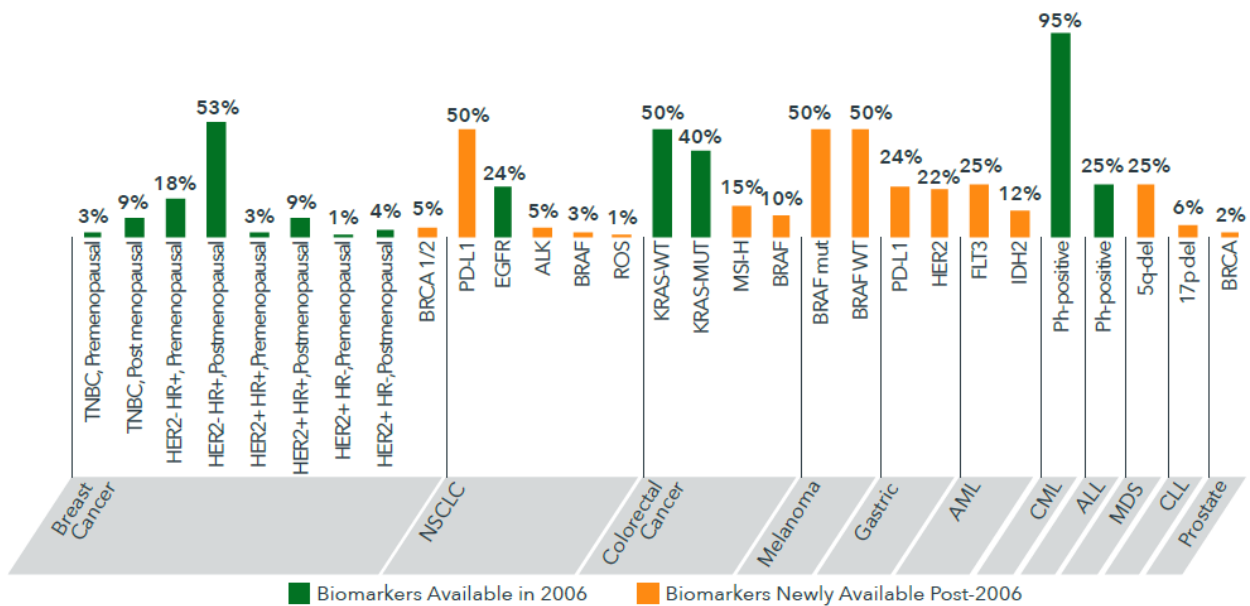


Figure 16 Incidence des résultats positifs des biomarqueurs par cancer, en fonction de la disponibilité des biomarqueurs

En Figure 16, le graphique⁸³ confirme la re-segmentation des cancers depuis la généralisation des biomarqueurs. Si dans le cas du cancer du sein, une segmentation très précise existe depuis longtemps, pour d'autres cancers cela a été totalement redéfini (cancer du poumon non à petites cellules, mélanome, cancer de l'estomac, Leucémie Myéloïde Aigue (AML)).

Selon l'IMS⁸², bien que le nombre de patients sur lesquels est pratiquée la détection de ces biomarqueurs augmente - 98% pour le mélanome, entre 56% et 99% pour le cancer du sein selon les biomarqueurs - elle reste en dessous des recommandations pour de nombreuses pathologies - entre 72% et 79% pour le cancer du poumon, pour les marqueurs ALK, EGFR et PD-L1.

La multiplication des biomarqueurs pour une même pathologie fait croître le nombre de tests qu'il faudra pratiquer à l'avenir et rendra les traitements plus lourds, malgré l'intérêt flagrant pour le patient.

L'objectif pour les laboratoires est donc double : arriver à généraliser le dépistage des biomarqueurs spécifiques des traitements, à un coût acceptable, et valider la présence de ces biomarqueurs. Par conséquent, l'oncologie tend vers une médecine d'ultra précision, ultra personnalisée et ultra efficace pour le futur.

⁸³ Global Oncology Trends 2018: Innovation Expansion and Disruption. IQVIA Institute for Human Data Science, May 2018.

3.3.3. Prix du développement des traitements

Selon les données du LEEM⁸⁴, le développement d'un médicament prend en moyenne 11 ans et coûte 1.5 milliards de dollars. Il dispose d'une probabilité de commercialisation de 7% depuis son étude de phase I. Si l'on considère que 50% des produits d'oncologie sont un échec en fin de phase III et que leur coût de développement est encore plus élevé pour le laboratoire, l'enjeu du prix des traitements et des négociations avec les organismes payeurs est incontestable. Une erreur d'appréciation est régulièrement commise : le laboratoire ne négocie pas un prix pour rembourser l'investissement fait sur la molécule mais pour pérenniser la recherche de nouveaux traitements qui n'arriveront potentiellement sur le marché que dix ans plus tard.

Actuellement, la valeur d'un produit pharmaceutique se définit par son ASMR (Amélioration du service médical rendu). Plusieurs facteurs viennent cependant corriger ce fait, et ce particulièrement pour les produits dits « innovants ». Les critères principaux d'évaluation actuels sont la réduction de la morbidité et de la mortalité. D'autres critères sont envisagés, tels que l'amélioration de la qualité de vie et les données de vie réelle.

Les nouveaux produits d'oncologie, très coûteux pour la plupart, ont cependant une efficacité qui pourrait, à moyen terme, permettre aux organismes payeurs de faire d'importantes économies. Ainsi le LEEM propose une évaluation des économies et des coûts possibles dans les 3 à 5 ans après la mise sur le marché pour appuyer la fixation du prix de ces nouvelles molécules.

Dans la plupart des marchés des pays développés, l'importance des données de vie réelle s'amplifie, principalement dans le cadre des remboursements et des pré-remboursements des traitements - bien qu'elles ne remplacent pas les résultats de vrais essais cliniques. En Europe, si les données de survie globale ne sont pas disponibles au lancement mais ultérieurement, les organismes payeurs peuvent statuer sur un « pré-remboursement » de la molécule. Ce remboursement sera réévalué à la publication des données de vie réelle. En France, le sujet fait débat depuis quelques années, avec l'indexation du prix du médicament selon les résultats de vie réelle pour contrôler le budget de la

⁸⁴ [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/chantier-6-la-fixation-des-prix-des-medicaments-innovants> [Consulté le 24/05/2019].

Sécurité Sociale. Ce point est défendu par le directeur général de la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam) Nicolas Revel afin de disposer d'un levier de régulation après l'admission d'un médicament au remboursement⁸⁵.

Il est important que les industriels s'investissent auprès d'organismes comme la CPAM ou la HAS pour faciliter les échanges et l'évaluation des produits. Le LEEM propose la création d'un registre national centré sur le cancer. Ce registre ne collecterait pas seulement les données d'efficacité du traitement mais aussi le parcours de soin du patient, l'organisation du traitement et le budget afférent. Le registre serait en partie financé par les laboratoires qui devraient payer pour accéder aux données anonymisées concernant leurs produits.

3.3.4. Cas de Keytruda®

3.3.4.1. Un exemple concret, le développement de Keytruda®

Le pembrolizumab (initialement nommé lambrolizumab, puis commercialisé sous le nom de Keytruda®) fait partie de ces traitements qui ont révolutionné la prise en charge et le pronostic de nombreux cancers. D'un point de vue strictement moléculaire, il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-1 (cf Partie 2.2.).

A l'origine, la molécule est découverte en 2006 au sein du laboratoire Organon, qui sera racheté par Schering-Plough en 2007, qui sera racheté à son tour par Merck & Co en 2009⁸⁶. A cette époque, la molécule n'était pas considérée comme prioritaire par le laboratoire. Il faudra attendre fin 2010, suite à une publication par BMS démontrant l'efficacité de leurs inhibiteurs dans le mélanome métastatique ipilimumab (Yervoy®) puis nivolumab (Opdivo®), pour que Merck relance le pembrolizumab. Le laboratoire a alors réactivé le développement du produit, lançant l'enrôlement des patients pour une étude de phase I début 2011. On considère que le laboratoire est « reparti de

⁸⁵ [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/chantier-6-la-fixation-des-prix-des-medicaments-innovants> [Consulté le 24/05/2019].

⁸⁶ [Internet]. Disponible sur : <https://thetranslationalscientist.com/research-field/unlocking-checkpoint-inhibition> [Consulté le 06/08/2019].

zéro » à ce moment-là, avec des années de retard sur le concurrent direct Nivolumab dont le dossier de recherche avait été complété en 2006.

Les résultats des premiers essais sont excellents, affichant des taux de réponse rarement observés chez des patients. Ceux atteints de mélanome répondant le mieux, le laboratoire se concentre alors sur cette pathologie. Dès janvier 2013, le laboratoire postule pour la nouvelle régulation mise en place par la FDA, la Breakthrough Therapy designation et obtient l'une des premières validations de ce statut⁸⁷. A l'époque, le laboratoire n'est pas connu pour son investissement dans l'oncologie. Mis à part quelques produits adjuvants (Intron® et Sylatron®), deux traitements (Temodal® et Zolanza®) et un anti-émétique (Emend®), le portfolio est maigre. De plus, le laboratoire traverse une phase assez difficile, ayant fait face à des plans sociaux, il veut maintenant transformer ses objectifs. Il se recentre aujourd'hui sur 4 aires thérapeutiques principales :

- Diabète
- Acute care (infectiologie et produits hospitaliers)
- Vaccin
- Oncologie

Les molécules concurrentes ne sont pas très nombreuses : deux chez Astra Zeneca (PD-1 et PD-L1), une chez Roche, et deux chez BMS (PD-1 et PD-L1). Les investissements sont aussi bien moindres : « seulement » 327 millions de dollars pour MSD et 649 millions pour BMS investis dans les essais cliniques en 2014. L'image du laboratoire n'est pas des plus reluisantes: *“Over the past few years Merck's reputation in drug development has been dominated by a slow and not always steady approach to R&D, with a growing roster of setbacks in the clinic”*⁸⁸. Cette image est d'autant plus impactée par l'échec récent du vintafolide, annulé peu avant son lancement.

Le laboratoire a réussi à diviser par 2 voire 3 le temps moyen de chacune des étapes clés du développement. Concrètement, en seulement 3 ans, il a pu lancer les études du produit et le faire valider par la FDA, pour devenir aux États Unis en 2014 le premier agent anti-PD-1 approuvé pour

⁸⁷ <https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2017/07/26/the-startling-history-behind-mercks-new-cancer-blockbuster/#4f918759948d> [Consulté le 18/03/2019].

⁸⁸ <https://www.fiercebiotech.com/r-d/merck-s-breakthrough-pd-1-cancer-drug-showdown-bristol-myers-combo> [Consulté le 12/04/2014].

le cancer du mélanome métastatique. Un an après, la FDA donnera son autorisation pour le cancer. En parallèle, l'EMA commençait l'examen réglementaire du dossier du pembrolizumab.

En France, l'accent est mis sur l'ATU nominative en premier lieu, qui réunit entre juin et août 2014 plus de 140 patients au travers de divers centres en France. Elle est suivie d'une ATU de cohorte en septembre 2014 ayant pour objectif de réunir à minima 450 patients. Suite à l'avis positif de l'EMA, MSD obtient en juillet 2015 une AMM centralisée en monothérapie pour le traitement du mélanome avancé non résecable pour Keytruda®.

Au deuxième semestre 2019, le RCP du produit donne les indications thérapeutiques suivantes⁸⁹ :

- Mélanome avancé (non résecable ou métastatique) et de stade III avec atteinte ganglionnaire.
- Traitement du cancer bronchique non à petites cellules : en première ligne, seul ou en association avec une chimiothérapie ou en seconde ligne.
- Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin.
- Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial.
- Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.
- En association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

Le Keytruda® est donc indiqué dans six types de cancers. Pour la plupart, il existe des précisions dans les indications ou des variations de prescription : seulement certaines populations de patients exprimant des mutations spécifiques ou un certain taux de PD-L1 sont ciblées.

MSD a subi d'importants changements en termes d'organisation interne. En 2014, l'unité thérapeutique oncologie de MSD France était très réduite. En l'espace d'un an et demi, le nombre d'employés au sein de l'équipe marketing et de l'équipe médicale assurant le lien avec les médecins avant l'AMM a fortement augmenté afin de s'adapter au nombre croissant d'indications. Aujourd'hui, l'unité thérapeutique oncologie est l'une des plus grandes unités de MSD France. Il a été primordial pour le laboratoire de s'adapter et de réorienter ses priorités. Les décisions prises à des moments clés ont permis une fin idéale de développement du Keytruda®.

⁸⁹ RCP Keytruda

3.3.4.2 BMS et MSD : les pionniers

La relation entre les laboratoires BMS et MSD renseigne sur la compétitivité qui existe aujourd'hui sur le marché des anticancéreux. Lors de l'arrivée sur la scène du Keytruda® fabriqué par MSD, une véritable course s'est engagée entre les deux laboratoires. Le site spécialisé en biotechnologie Fierce Biotech titrait en 2014 *"Is Bristol-Myers fading back in its hot race with Merck for PD-1 lead ?"*⁹⁰ dans un article indiquant que le laboratoire BMS repoussait les résultats d'une étude sur Opdivo®.

Les mécanismes d'action de Keytruda® et Opdivo® sont très similaires. En septembre 2014, le Keytruda® est approuvé par la FDA. Le même mois, BMS intente une action en justice à l'encontre de MSD sous prétexte que les ventes de Keytruda® enfreignent leurs brevets sur le marché américain, australien, japonais et sur une partie du marché européen. Un accord entre les deux laboratoires n'a été trouvé qu'en 2017. MSD s'est engagé à effectuer un paiement de 625 millions de dollars en dédommagement et à verser 6,5% des royalties des ventes de Keytruda® sur 7 ans puis 2,5% sur les 3 années suivantes. BMS a accepté en retour de ne pas chercher une approbation accélérée pour une combinaison d'immunothérapie dans le cancer du poumon, laissant MSD mener la course⁹¹.

Les années qui ont suivi la validation de Keytruda® et Opdivo® ont été marquées par une rivalité certaine entre les deux laboratoires. L'annonce de mauvais résultats dans l'une des indications pour l'un des laboratoires fait profiter immédiatement à l'autre de meilleures ventes et d'une action en bourse à la hausse.

L'affrontement se fait aussi au niveau de la communication marketing. Le laboratoire BMS s'est ainsi approprié l'image de l'immuno-oncologie au travers de l'ensemble de sa communication "I-O". Les autres laboratoires doivent donc adapter leur propre communication en fonction de celle de BMS.



⁹⁰ [Internet]. Disponible sur : <https://www.fiercebiotech.com/r-d/bristol-myers-fading-back-its-hot-race-merck-for-pd-1-lead> [Consulté le 25/05/2019].

⁹¹ [Internet]. Disponible sur : <https://www.reuters.com/article/us-merck-settlement-bristolmyers/merck-bristol-myers-agree-to-settle-keytruda-patent-suit-idUSKBN1542VO> [Consulté le 15/08/2019].

3.3.5. Design d'études

3.3.5.1. Organisation des études cliniques

Le développement d'un nouveau médicament respecte les étapes suivantes :

- Caractérisation : pharmacocinétique, voie d'administration, toxicité, etc.,
- Réalisation chez l'animal des essais précliniques,
- Vérification de l'efficacité de la molécule chez l'homme,
- Validation chez l'homme.

Afin de vérifier l'efficacité de la molécule et de la valider chez l'homme, des essais cliniques sont réalisés. Ils s'articulent autour de 4 phases :

- Phase I : évaluation de la sécurité du produit, et de sa pharmacocinétique à différents dosages. Elle concerne souvent peu de patients (20 à 100).
- Phase II : évaluation de l'efficacité et sélection de la dose optimale. Elle inclut plusieurs centaines de patients et dure jusqu'à 2 ans. Les essais sont principalement randomisés et en double aveugle. Environ un tiers des médicaments vont au delà de ces deux premières phases.
- Phase III : comparaison entre le médicament étudié et l'un des médicaments de référence. Cette phase est nécessaire à l'approbation de la molécule par les autorités compétentes. Elle permet aussi d'évaluer les effets indésirables.
- Phase IV : surveillance post-commercialisation à long terme du produit.

Pour suivre le rythme du marché, les laboratoires ne peuvent plus se contenter de ce schéma de recherche classique. D'autant plus que le temps moyen de développement d'un produit d'oncologie augmente régulièrement. Il est passé de 24 mois en moyenne en 2004 à presque 40 mois en 2014. Ces chiffres ne prennent pas en compte la mise en place des statuts de développement accéléré. En France, de nouveaux formats d'essais cliniques sont mis en place comme "l'umbrella trial" qui est un type d'étude organisée autour de plusieurs molécules, pour plusieurs biomarqueurs mais pour un seul type de cancer. Pour le type "basket trial", l'étude est centrée sur une molécule mais pour

plusieurs cancers. Certains laboratoires ont su adapter leurs essais cliniques en fonction de leur avancement⁹².

3.3.5.2. Les études KEYNOTE

Dans le cas du développement du Keytruda®, c'est en adaptant ses designs d'étude au fur et à mesure, que le laboratoire MSD a pu sortir aussi rapidement le produit. Les essais concernant le Keytruda® sont nommés KEYNOTE.

La première étude était la KEYNOTE-001⁹³. Elle était initialement destinée à définir la toxicité limitant la dose et la pharmacocinétique du produit, et à établir une dose recommandée pour la phase II (RP2D) - mais seulement dans le cadre des tumeurs solides. Les deux critères primaires d'évaluation étaient le taux de réponse objective (ORR - objective response rate) et le taux de contrôle de la maladie (DCR - disease control rate). Les critères secondaires étaient le temps de survie sans progression (PFS - progression-free survival) et la survie globale (OS - overall survival).

⁹² L'engagement du Leem contre le cancer : nos 15 objectifs, 2018, Leem.

⁹³ Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, de Alwis DP, Chen C, Tice MAB, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol* 2017;28:1388–98. doi:10.1093/annonc/mdx076.

La Figure 17 décrit les différentes cohortes et leurs liens évoqués dans les paragraphes suivants.

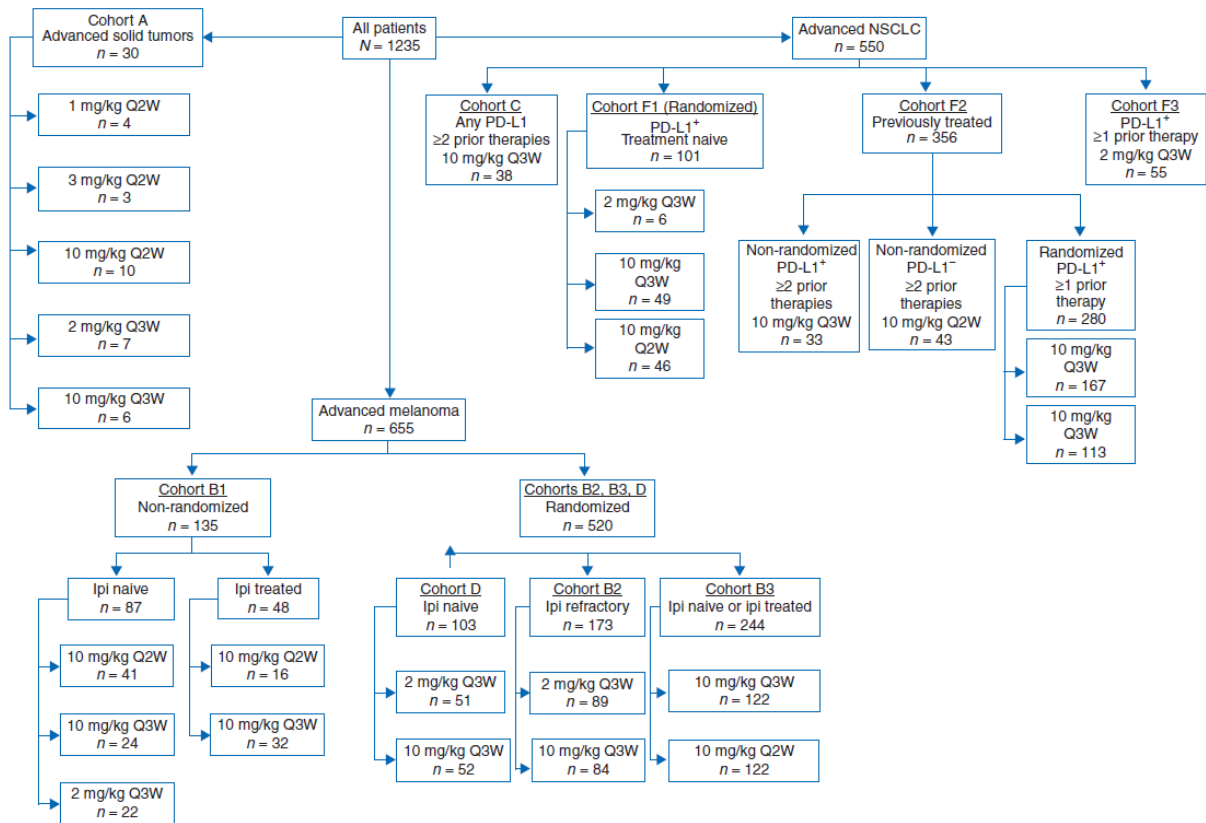


Figure 17 Représentation des cohortes de l'étude KEYNOTE-001

Le design initial partait d'une cohorte A évaluant 3 doses croissantes à un rythme d'administration variable : de 1mg/kg toutes les 2 semaines (Q2W) à 10mg/kg toutes les 3 semaines (Q3W). L'objectif était d'établir l'innocuité et la tolérance et d'identifier la RP2D. Les premiers résultats, très positifs, ont conduit à la première modification de l'étude. Deux nouvelles cohortes de patients ont été créées (A1 et A2) pour préciser les doses efficaces : A1 traitée avec la dose maximum tolérée et A2 avec un schéma de dose progressif. A ce stade, aucun des 30 patients n'a montré d'effet indésirable de stade 3 ou 4. Suite à ces essais, les doses de 2mg/kg toutes les 3 semaines et 10mg/kg toutes les 2 semaines furent conservées pour les essais suivants.

Bien que le but ne soit pas d'évaluer l'efficacité, une importante activité anti-tumorale a déjà pu être observée dans ces premières cohortes avec des patients présentant deux réponses complètes. De plus, les patients atteints de mélanomes et de CBNPC répondaient très positivement au traitement. Plusieurs cohortes concernant ces populations de patients ont été ajoutées. Dans le cadre du mélanome non résecable, pas moins de 4 cohortes ont été lancées en parallèle afin

d'établir l'efficacité du produit comparé au produit de référence de l'époque, le Yervoy® (ipilimumab). La première (B1), non randomisée, a permis de démontrer que les résultats du traitement étaient identiques, que le patient ait reçu de l'ipilimumab auparavant (ipi-T) ou non (naïf ou ipi-N). Ces résultats ont permis au produit d'obtenir le statut de Breakthrough Therapy. La cohorte B1 a de plus conduit à la création d'une 2ème cohorte randomisée (B2) évaluant l'efficacité du produit suite à un traitement inefficace avec ipilimumab (réfractaire, ipi-R). Les cohortes B3 et D, randomisées elles aussi, ont confirmé l'équivalence des résultats chez les patients ipi-T ou ipi-N. L'ensemble des cohortes B1 à D ont permis de définir la RP2D à 2mg/kg Q3W. Le nombre total de patients enrôlés dans ces cohortes était de 655.

Les premiers résultats de ses essais ont été très bons avec un ORR de 33% et une PFS à 12 mois de 35%. Par ailleurs, 44% des patients répondant au traitement ont connu une PFS supérieure à 12 mois. La PFS moyenne était de 28 mois.

Concernant le CBNPC, une nouvelle cohorte (cohorte C) a été ajoutée car 4 patients sur 7 atteints de CBNPC ont vu une véritable stabilisation de la pathologie au sein de la cohorte A.

3 nouvelles cohortes (F1 à F3, randomisées et non randomisées) ont été créées pour évaluer la dose à administrer. L'ensemble de ces résultats positifs a permis une deuxième attribution du statut de Breakthrough Therapy, cette fois-ci dans le CBNPC.

Parallèlement, un outil de diagnostic a été évalué pour identifier les tumeurs positives au PD-L1 dans le CBNPC. C'est un biomarqueur prédictif nommé Dako IHC 22C3 pharmDx PD-L1 assay. Ainsi, le premier outil de diagnostic « accompagnant » un traitement a été validé par la FDA, il définit le seuil d'expression de PD-L1 à >50% des cellules tumorales. Initialement en interne l'accent mis sur ce biomarqueur n'a pas fait l'unanimité. Pourtant, ce biomarqueur a finalement favorisé la validation du produit dans cette pathologie et la généralisation du ciblage des populations de patients⁹⁴.

A défaut de suivre le schéma classique présenté précédemment, MSD a mis en place une étude de phase II imbriquée dans une étude de phase I. Elle intégrait 2 indications et pas moins de 6 sous-études randomisées ainsi que la validation de l'outil de diagnostic. Le statut de Breakthrough

⁹⁴ [Internet]. Disponible sur : <https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2017/07/26/the-startling-history-behind-mercks-new-cancer-blockbuster/#4f918759948d> [Consulté le 18/03/2019].

Therapy a permis au laboratoire de communiquer plus facilement et plus régulièrement avec la FDA. Cette organisation unique a favorisé le développement décrit antérieurement. Bien entendu, une telle organisation ne présente pas que des avantages. En multipliant les cohortes et les protocoles, le laboratoire crée une complexité qui peut à terme perturber les professionnels de santé participant aux études. De plus, le travail d'analyse et de recouplement des données devient fastidieux.

Toutes ces étapes ont créé un véritable précédent dans la façon dont les nouvelles molécules peuvent être proposées plus facilement aux patients qui en ont besoin.

3.3.6. Stratégies des laboratoires

3.3.6.1. État des lieux des acteurs majeurs du marché ⁹⁵

Tableau V Etat des lieux des acteurs majeurs du marché de l'oncologie

Laboratoire	Chiffre d'affaires en oncologie en 2018 (en G\$) ⁹⁶	Spécialités d'oncologie	Remarques
Roche Holding AG	25,7	Herceptin [®] , Avastin [®] , MabThera [®] /Rituxan [®]	C'est le plus grand producteur de médicaments d'oncologie au monde. Chacun de ces produits rapporte plus d'un milliard de chiffre d'affaires.
Celgene Corporation	13,7	Revlimid [®] , Pomalyst [®] /Imnovid [®] , l'Abraxane [®]	Laboratoire en cours de rachat par BMS.
Novartis	11,8	Tasigna [®] , Sandostatin [®] , Gleevec [®] /Glivec [®] , Tafinlar [®] + Mekinist [®]	
Bristol-Myers Squibb Company	10,3	Yervoy [®] Opdivo [®]	Opdivo [®] est l'un des premiers anti PD-1 autorisé en France.

⁹⁵ [Internet]. Disponible sur : <https://www.marketresearchreports.com/blog/2019/05/17/top-10-oncology-pharma-companies-world> [Consulté le 18/08/2019].

⁹⁶ Revenus basés sur les résultats annuels. Source Market research reports.

Johnson & Johnson	9,8	Darzalex [®] , Imbruvica [®] , Velcade [®] et Zytiga [®]	
Merck & Co., Inc.	8,2	Keytruda [®] , Temodar [®] , Emend [®]	Keytruda [®] est un le premier des anti PD-1 approuvé en France.
Pfizer Inc.	7,2	Ibrance [®] , Sutent [®] , Xtandi [®] , Xalkori [®]	
AstraZeneca PLC	6	Tagrisso [®] , Faslodex [®] , Zoladex [®] , Lynparza [®] , Imfinzi [®]	
Eli Lilly	4,3	Alimta [®] , Cyramza [®] , Erbitu [®] , Lartruvo [®]	
AbbVie Inc.	3,9	Imbruvica [®] , Venclexta [®]	

3.3.6.2. Le cas des laboratoires « moyens »

Si l'on n'est pas un acteur majeur du marché proposant l'un des blockbusters actuels comme MSD ou BMS, comment participer à la course ? Certains laboratoires préfèrent se concentrer sur des populations de patients qui ont été « négligées » par les plus gros laboratoires. Le laboratoire AstraZeneca illustre bien ce phénomène puisqu'il a obtenu une AMM pour l'Imfinzi[®] en 2018 pour traiter les cancers du poumon non métastasés mais non opérables pour lesquels il y a peu de traitements. Ce même laboratoire a procédé à l'une de ses plus grosses opérations financières en ce début d'année 2019 en lançant le rachat de l'anticorps conjugué trastuzumab-deruxtecan du laboratoire japonais Daiichi Sankyo. Ce produit, actuellement en phase III, sera utilisé pour traiter le cancer du sein auprès de patients qui ne sont pas sensibles aux traitements de référence. Fin août 2019, Roche a obtenu pour Kadcylla[®] (Trastuzumab [Herceptin[®]] + emtansine) une autorisation pour une ATU de cohorte. La population ciblée est peu ou prou la même.

L'investissement voué aux rachats de molécules et de laboratoires est continu. A ce titre, en 2019, Bristol-Myers Squibb a annoncé son intention de fusionner avec Celgène afin de renforcer sa présence dans le domaine de l'oncologie⁹⁷. Avec un projet d'acquisition de 74 milliards de dollars, il

⁹⁷ [Internet]. Disponible sur : <http://www.lefigaro.fr/flash-eco/celgene-vend-un-medicament-phare-a-amgen-pour-fusionner-avec-bms-20190826> [Consulté le 15/09/2019].

s'agit de la plus grosse opération de fusion-acquisition jamais conclue dans l'industrie pharmaceutique. Le projet devrait se concrétiser d'ici à la fin de l'année 2019. Le laboratoire BMS a été contraint de vendre un de ses produits (Otesla®) pour faciliter l'acceptation du rachat auprès des instances américaines.

Par ailleurs, le laboratoire Gilead, connu pour son rachat du sofosbuvir (Sovaldi®) via le rachat du laboratoire Pharmasset en 2011, a procédé à une action similaire fin 2017. En 2017, il rachetait le laboratoire Kite Pharma pour 12 milliards de dollars⁹⁸. Ce dernier venait tout juste de recevoir l'approbation de la FDA pour le premier médicament à base de cellules CAR-T (Yescarta®) pour le traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute.

3.3.6.3. Les petits laboratoires et les centres de recherche

Comme vu dans le paragraphe 3.2.1., beaucoup de « petits » laboratoires impliqués en oncologie n'ont que peu de produits dans le pipeline et sont très dépendants de l'avenir de ces produits. Par exemple, le laboratoire espagnol PharmaMar a subi sur les 6 premiers mois de l'année 2019 une perte de 21 millions d'euros. Rapporté aux 66,4 millions de 2018 à la même période, il s'agit là d'une perte colossale puisque ce montant représente 31,6% de son chiffre d'affaires en 2018. Plusieurs refus d'AMM successifs peuvent expliquer cette déconvenue. Tout d'abord l'Aplidin® a reçu une invalidation en 2004 puis en 2018 pour le traitement du myélome multiple. Puis la FDA a refusé en 2009 de valider le Yondelis®, premier anti-tumoral de l'entreprise, malgré une validation de l'EMA en 2007. Le produit avait pourtant été validé en Europe. Ces faits mettent en exergue l'un des biais dans le processus de développement de produits des petits laboratoires. En effet, PharmaMar s'est allié avec Johnson & Johnson qui aurait acquis les droits de vente aux États Unis et dans le monde (sauf en Europe et au Japon) en échange d'un financement des recherches. Il semblerait que le produit n'ait pas été jugé prioritaire par Johnson & Johnson, ce qui n'a probablement favorisé son approbation. Cette dernière n'a été obtenue qu'en 2015. Cet

⁹⁸ [Internet]. Disponible sur : <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2017/8/gilead-sciences-to-acquire-kite-pharma-for-119-billion> [Consulté le 17/09/2019].

exemple montre la complexité du marché pour les petits laboratoires qui peuvent se retrouver totalement dépendants financièrement d'autres mastodontes du secteur.

Le malheur des uns peut cependant faire le bonheur des autres. PharmaMar a en effet reçu l'approbation de la FDA pour un « accelerated filling plan⁹⁹ » pour son produit Zepsyre® qui traite le cancer du poumon à petite cellules. Pourtant, en 2018 la FDA désapprouvait cette décision. Celle-ci a été influencée par de récents résultats cliniques : Opdivo® de BMS et Rova-T® d'Abbvie n'ont pas validé les essais cliniques pour prétendre à la prescription en 2^{ème} intention. Bien qu'il y ait deux produits en lice pour la première ligne (Tecentriq® du laboratoire Roche et Imfinzi® d'AstraZeneca), Zepsyre® reste le seul produit présentant actuellement des résultats d'une étude pivotale dans cette indication. Dans l'attente d'un meilleur candidat, PharmaMar profite de la situation, MSD étant en attente de résultats.

D'autres laboratoires prennent le risque d'investir massivement - en proportion de leur chiffre d'affaires - pour se lancer sur le marché de l'oncologie. En France, le laboratoire Servier (environ 4.2 milliards d'euros de chiffre d'affaires en 2018) est dans la catégorie des petits laboratoires. Dans les années de 2010, son chiffre d'affaires a fortement diminué suite à la perte de brevets sur des produits anciens. Ceci n'a pas freiné le laboratoire à réaliser la plus grosse acquisition de son histoire en août 2018 en prenant en son sein la branche oncologie du laboratoire américaine Shire pour un montant de 2,4 milliards de dollars¹⁰⁰. L'avantage est double pour le laboratoire : il renforce son implantation aux Etats Unis et il élargit considérablement son portefeuille en oncologie, avec 2 produits déjà sur le marché - Oncaspar® et Onivyde® - et surtout deux collaborations en cours pour des produits en immuno-oncologie.

En 2015, Servier acquiert auprès de Cellectis (une entreprise d'ingénierie du génome) les droits sur l'UCART19, un traitement à base de cellules CART-T à destination des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B CD19-positives, en rechute ou réfractaires¹⁰¹. Le produit présente la particularité d'avoir été développé en collaboration avec le laboratoire Pfizer. Les deux laboratoires se sont partagés les droits d'exploitation. Pfizer a acquis les droits aux États Unis et Servier les conserve pour le reste du monde. C'est un accord gagnant-gagnant puisque d'un côté, le laboratoire Servier n'aurait peut-être pas pu développer seul ce produit - l'accès du laboratoire

⁹⁹ Ce programme permet au laboratoire de faire ses essais cliniques plus facilement.

¹⁰⁰ Communiqué de presse : « Servier conclut l'acquisition de la branche oncologie du laboratoire Shire », Servier, 08/2018.

¹⁰¹ [Internet]. Disponible sur : <https://www.cellectis.com/fr/press/servier-et-pfizer-presenteront-les-resultats-des-etudes-chez-lhomme-ducart19-lors-du-44e-congres-annuel-de-lebmt-european-society-for-blood-and-marrow-transplantation> [Consulté le 30/09/2019].

étant limité aux États Unis - et de l'autre, Pfizer ne souhaitait pas acquérir la totalité des droits d'une molécule. D'après un article du journal Les Echos¹⁰² : « *si les petits laboratoires savent être réalistes et astucieux, leur taille peut même devenir un atout. Là où les grands groupes doivent soumettre les décisions à de multiples validations successives, les petites structures vont vite.* »

Ainsi, bien que les moyens des petits laboratoires soient plus limités, leur expertise et leur dynamisme en font des acteurs essentiels du marché des anticancéreux.

¹⁰² [Internet]. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/2015/11/quelles-strategies-pour-les-petits-laboratoires-pharmaceutiques-282372> [Consulté le 30/07/2019].

Conclusion

Le cancer est une pathologie dont l'annonce est encore trop souvent perçue comme une fatalité par les patients concernés. Or aujourd'hui, les traitements disponibles permettent à plus d'un patient sur deux d'être guéri. Fort heureusement, les molécules et traitements de demain donnent un nouvel espoir aux patients.

L'oncologie, dynamisée par les nouveaux traitements anticancéreux, est le domaine le plus innovant de l'industrie pharmaceutique. Ceci explique l'engouement marqué des laboratoires pour ce marché. Les immunothérapies et les thérapies ciblées, considérées comme des révolutions il y a tout juste une dizaine d'années, sont éclipsées par les cellules CAR-T et les virus oncolytiques. Ces derniers seront probablement remplacés à leur tour par de nouveaux traitements. S'ils veulent rester compétitifs, les laboratoires doivent alors continuer à investir dans la recherche et le développement de nouvelles molécules.

L'industrie pharmaceutique doit s'engager auprès des instances de santé, qu'elles soient consultatives ou décisionnelles. L'approbation d'un nouveau traitement doit être rapide et ce dernier doit être disponible à un prix viable à la fois pour les laboratoires et les gouvernements. D'autre part, les laboratoires ont peu de prise sur les changements de la société. Ils doivent s'adapter aux populations qui seront les futurs bénéficiaires des traitements anticancéreux. Cela passe par l'amélioration de la qualité de vie des personnes âgées, la mise à disposition des traitements pour les pays en développement, l'identification de biomarqueurs spécifiques etc. Afin de rester concurrentiels, les laboratoires adoptent de véritables stratégies : rachat de laboratoires de biotechnologies, de concurrents, de molécules, recherche, partenariats, etc. L'ensemble de ces stratégies relèvent d'un investissement financier et humain majeur en oncologie.

Cependant le marché va tôt ou tard saturer : une multitude de laboratoires propose des dizaines de molécules pour les mêmes pathologies. D'autant que les patients disponibles pour les essais cliniques se font rares. Par ailleurs, les systèmes de santé ne pourront pas soutenir le prix croissant des médecines de spécialités. Les prix des traitements anticancéreux devraient alors chuter

considérablement. Les investissements consentis resteront-ils rentables ? Les laboratoires doivent intégrer ce risque dans leurs stratégies afin de réduire leur dépendance à l'oncologie.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Brigitte VENNAT

Bibliographie

1. Lakhtakia R. A Brief History of Breast Cancer. Sultan Qaboos Univ Med J. mai 2014;14(2):e166-9.
2. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2018.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 1 nov 2018;68(6):394-424.
4. Définition cancer [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer> [Consulté le 19/09/2019].
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. mars 2011;144(5):646-74.
6. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. Br J Cancer. avr 2018;118(8):1130-41.
7. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
8. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
9. [Internet]. Disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-cancer>. [Consulté le 02/04/2019].
10. 5^{ème} rapport au président de la République. INCA, avril 2019
11. Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019).
12. [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Medecine-de-precision> [Consulté le 10/07/2019].

13. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers / Rapport, France 2018, Collection états des lieux et des connaissances, INCa.
14. [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/> [Consulté le 12/07/2019].
15. [Internet]. Disponible sur : <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home> [Consulté le 12/07/2019].
16. [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [Consulté le 28/06/2019].
17. [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/en/news-room/detail/19-05-2016-life-expectancy-increased-by-5-years-since-2000-but-health-inequalities-persist> [Consulté le 28/06/2019].
18. Aunan JR, Cho WC, Søreide K. The Biology of Aging and Cancer: A Brief Overview of Shared and Divergent Molecular Hallmarks. *Aging Dis* 2017;8:628–42.
19. Marosi C, Köller M. Challenge of cancer in the elderly. *ESMO Open* 2016;1:e000020.
20. Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MAG, Ringash J, et al. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer* 2015;51:2808–19.
21. Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, Neftelinov ST, Hodge JP, Lin Y. The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:854.
22. Global Oncology Trends 2018 : Innovation Expansion and Disruption. IQVIA Institute for Human Data Science, May 2018.
23. Outlook for Global Medicines through 2021. QuintilesIMS Institute, December 2016.
24. OCDE (2015), Panorama de la santé 2015 : Les indicateurs de l'OCDE, Éditions OCDE, Paris. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-fr
25. [Internet]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy> [Consulté le 07/03/2019].
26. Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation. INCa, janvier 2018.
27. Mullard A. European regulators launch “breakthrough” equivalent programme. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:223.

28. [Internet]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0) [Consulté le 30/05/2019].
29. Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale (1) de la commission des affaires sociales (2) sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, Par M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN du Sénat n°569. Enregistré à la Présidence du Sénat le 13 juin 2018.
30. Kostine M, Chiche L, Lazaro E, Halfon P, Charpin C, Arniaud D, et al. Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge. *Rev Médecine Interne* 2017;38:513–25. doi:10.1016/j.revmed.2017.01.004.
31. Tang J, Pearce L, O'Donnell-Tormey J, Hubbard-Lucey VM. Trends in the global immunoncology landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:783–4. doi:10.1038/nrd.2018.167.
32. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immunoncology landscape. *Ann Oncol* 2018;29:84–91. doi:10.1093/annonc/mdx755.
33. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types Russell Bonneville, Melanie A. Krook, Esko A. Kautto, Jharna Miya, Michele R. Wing, Hui-Zi Chen, Julie W. Reeser, Lianbo Yu, and Sameek Roychowdhury *JCO Precision Oncology* 2017 :1, 1-15.
34. Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (A.N.S.M.). Saint-Denis. FRA 2016/05, pages 27p.
35. Levêque D. Médicaments biosimilaires en oncologie. *Bull Cancer* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.12.004>.
36. [Internet]. Disponible sur : <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/roche-se-donne-un-peu-d-air-en-lancant-un-medicament-contre-la-sclerose-e> [Consulté le 11/05/2019].
37. [Internet]. Disponible sur : <https://www.forbes.com/sites/greatspeculations/2019/07/05/how-much-revenues-does-roche-stand-to-lose-given-the-fda-nod-for-pfizers-biosimilar-for-avastin/#2c4be7e3b0f9> [Consulté le 11/05/2019].
38. [Internet]. Disponible sur : <https://www.fiercepharma.com/pharma/worst-case-scenario-roche-will-still-grow-pass-biosimilar-erosion-u-s-executive> [Consulté le 11/05/2019].
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=biosimilar> [Consulté le 02/09/2019].

40. <https://www.biosimilarsip.com/2018/10/29/how-the-u-s-compares-to-europe-on-biosimilar-approvals-and-products-in-the-pipeline-3/> [Consulté le 16/06/2019].
41. Combining talimogene laherparepvec with immunotherapies in melanoma and other solid tumors Reinhard Dummer, Christoph Hoeller, Isabella Pezzani Gruter, Olivier Michielin *Cancer Immunol Immunother.* 2017; 66(6): 683–695. Published online 2017 Feb 25. doi: 10.1007/s00262-017-1967-1 PMID: PMC5445176.
42. [Internet]. Disponible sur : <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells> [Consulté le 05/07/2019].
43. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 2017;104:S43–58. doi:10.1016/j.bulcan.2017.10.017.
44. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique. *Journal Officiel de la République Française.* 10 Avril 2019.
45. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:175–96. doi:10.1038/s41573-018-0006-z.
46. [Internet]. Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/l-electrochimiotherapie-nouvelle-arme-contre-le-cancer_131313 [Consulté le 10/08/2019].
47. Moser J, Verdin P. Burgeoning oncology pipeline raises questions about sustainability. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:698–9. doi:10.1038/nrd.2018.165.
48. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017;j4530. doi:10.1136/bmj.j4530.

49. [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Qu-est-ce-qu-un-test-moleculaire> [Consulté le 07/02/2019].
50. [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/chantier-6-la-fixation-des-prix-des-medicaments-innovants> [Consulté le 24/05/2019].
51. [Internet]. Disponible sur : <https://thetranslationalscientist.com/research-field/unlocking-checkpoint-inhibition> [Consulté le 06/08/2019].
52. [Internet]. Disponible sur : <https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2017/07/26/the-startling-history-behind-mercks-new-cancer-blockbuster/#4f918759948d> [Consulté le 18/03/2019]
53. [Internet]. Disponible sur : <https://www.fiercebiotech.com/r-d/merck-s-breakthrough-pd-1-cancer-drug-showdown-bristol-myers-combo> [Consulté le 12/04/2014].
54. RCP Keytruda®
55. [Internet]. Disponible sur : <https://www.fiercebiotech.com/r-d/bristol-myers-fading-back-its-hot-race-merck-for-pd-1-lead> [Consulté le 25/05/2019].
56. [Internet]. Disponible sur : <https://www.reuters.com/article/us-merck-settlement-bristolmyers/merck-bristol-myers-agree-to-settle-keytruda-patent-suit-idUSKBN1542VO> [Consulté le 15/08/2019].
57. L'engagement du Leem contre le cancer : nos 15 objectifs, 2018, Leem.
58. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, de Alwis DP, Chen C, Tice MAB, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol* 2017;28:1388–98. doi:10.1093/annonc/mdx076.
59. [Internet]. Disponible sur : <https://www.marketresearchreports.com/blog/2019/05/17/top-10-oncology-pharma-companies-world> [Consulté le 18/08/2019].
60. [Internet]. Disponible sur : <http://www.lefigaro.fr/flash-eco/celgene-vend-un-medicament-phare-a-amgen-pour-fusionner-avec-bms-20190826> [Consulté le 15/09/2019].
61. [Internet]. Disponible sur : <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2017/8/gilead-sciences-to-acquire-kite-pharma-for-119-billion> [Consulté le 17/09/2019].
62. Communiqué de presse : « Servier conclut l'acquisition de la branche oncologie du laboratoire Shire », Servier, 08/2018.

63. [Internet]. Disponible sur : <https://www.cellectis.com/fr/press/servier-et-pfizer-presenteront-les-resultats-des-etudes-chez-lhomme-ducart19-lors-du-44e-congres-annuel-de-lebmt-european-society-for-blood-and-marrow-transplantation> [Consulté le 12/07/2019].
64. [Internet]. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/2015/11/quelles-strategies-pour-les-petits-laboratoires-pharmaceutiques-282372> [Consulté le 30/07/2019].

Annexes

Annexe I : Liste des objectifs du Plan Cancer 2014.

- Objectif 1 : Favoriser des diagnostics plus précoces
- Objectif 2 : Garantir la qualité et la sécurité des prises en charge
- Objectif 3 : Accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques
- Objectif 4 : Faire évoluer les formations et les métiers de la cancérologie
- Objectif 5 : Accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients
- Objectif 6 : Conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée au bénéfice des patients
- Objectif 7 : Assurer des prises en charge globales et personnalisées
- Objectif 8 : Réduire les risques de séquelles et de second cancer
- Objectif 9 : Diminuer l'impact du cancer sur la vie personnelle
- Objectif 10 : Lancer le Programme national de réduction du tabagisme
- Objectif 11 : Donner à chacun les moyens de réduire son risque de cancer
- Objectif 12 : Prévenir les cancers liés au travail ou à l'environnement
- Objectif 13 : Se donner les moyens d'une recherche innovante
- Objectif 14 : Faire vivre la démocratie sanitaire
- Objectif 15 : Appuyer les politiques publiques sur des données robustes et partagées
- Objectif 16 : Optimiser les organisations pour une plus grande efficacité
- Objectif 17 : Adapter les modes de financement aux défis de la cancérologie

Annexe II Technologies d'administration des anticancéreux :¹⁰³

Delivery technology	Classes of immunotherapy	Advantages	Limitations
In vivo nanoparticle delivery to immune cells	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines • Checkpoint inhibitors • Agonistic antibodies • Engineered T cells 	<ul style="list-style-type: none"> • Surface functionalization with targeting agents • Localized delivery • Cargo protection 	<ul style="list-style-type: none"> • Premature drug release • Nanoparticle stability • Delivery to off-target clearance organs • Systemic toxicity
Ex vivo T cell functionalization with nanoparticles	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines • Vaccines • Engineered T cells 	<ul style="list-style-type: none"> • Innate tumour infiltration • Improved drug delivery • Can be engineered ex vivo or in vivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Long production time • Short drug release profiles • Cell death after administration • Complex manufacturing
Controlled release systems	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines • Checkpoint inhibitors • Agonistic antibodies 	<ul style="list-style-type: none"> • Extended therapy timeline • Cargo protection • Low required doses • Localized delivery following intravenous injection 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficult to control release profiles • Toxicities from off-target release • Potentially require surgical implantation • Acidification can degrade cargo
Biomaterial implant scaffolds	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines • Vaccines • Engineered T cells 	<ul style="list-style-type: none"> • In situ dendritic cell activation • Delivery of dendritic cell attractants • Implant functionalization with antigen • Controlled release profiles • Provides physical structure for cells 	<ul style="list-style-type: none"> • Potential toxicity from the implant material • Need to define specific antigens • Potential rejection of loaded adjuvant • Requires surgery
Injectable biomaterial scaffolds	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines • Checkpoint inhibitors • Neoantigens 	<ul style="list-style-type: none"> • Minimally invasive • No surgery required • Controlled release of loaded cargo • Delivery directly to the tumour 	<ul style="list-style-type: none"> • Early stages of development • Requires extensive characterization for biodegradation profile • May require large gauge needle
Transdermal delivery systems	<ul style="list-style-type: none"> • Checkpoint inhibitors • Neoantigens 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustained release • Low required doses • Local delivery directly to the tumour • Minimally invasive • Bioresponsive 	<ul style="list-style-type: none"> • Small treatment area • Bioavailability and biocompatibility are unknown • Can be used only for tumours close to the skin • Complex manufacturing

¹⁰³ Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:175–96. doi:10.1038/s41573-018-0006-z.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Résumé : Aujourd’hui le cancer est la deuxième cause de mortalité au monde. En 2018, 18,1 millions de patients ont été diagnostiqués d’un cancer et plus de la moitié en sont décédés. L’arsenal thérapeutique de référence (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) s’est étoffé depuis quelques années de nouveaux traitements anticancéreux tels que les thérapies ciblées et l’immunothérapie. Ces traitements soulèvent de nombreux enjeux. Le pipeline de l’oncologie se développe rapidement : inhibiteurs de point de contrôle, cellules CAR-T et combinaisons de traitements. Par ailleurs, les nouveaux traitements permettent de couvrir un panel d’indications jusque-là non ciblées. L’arrivée de ces nouvelles molécules suscite des changements majeurs dans l’organisation des laboratoires pharmaceutiques. Ceux-ci doivent tout d’abord s’adapter à une société en pleine évolution : vieillissement de la population, émergence de nouveaux marchés, augmentation des dépenses de santé etc. De véritables stratégies sont mises en place par l’industrie pour répondre aux défis posés par les nouveaux traitements anticancéreux.

Mots-clés :

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| - Cancer | - Industrie pharmaceutique |
| - Oncologie | - France |
| - Traitements anticancéreux | - Essais cliniques |
| - Immunothérapie | - Keytruda® |
| | - Biomarqueurs |