



**HAL**  
open science

**Venclyxto® (Vénétoclax), enjeux liés à son utilisation  
dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique  
et à son développement dans de nouvelles indications  
(LMA, MM, SMD et LLA)**

Arnaud Boidart-Julien

► **To cite this version:**

Arnaud Boidart-Julien. Venclyxto® (Vénétoclax), enjeux liés à son utilisation dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et à son développement dans de nouvelles indications (LMA, MM, SMD et LLA). Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03613302

**HAL Id: dumas-03613302**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03613302v1>**

Submitted on 18 Mar 2022

**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

ANNEE : 2021

N° :

THESE D'EXERCICE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2021

Par Arnaud BOIDART-JULIEN

VENCLYXTO® (Vénétoclax), enjeux liés à son utilisation dans le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique et à son développement dans de nouvelles indications (LMA, MM, SMD et LLA).

JURY

Président du jury : Catherine Demailly, Professeur des universités et Docteur en Pharmacie (UFR de pharmacie d'Amiens)

Directrice de thèse : Valérie Ellis, Responsable market research & SFE spécialités et oncologie (Laboratoire AbbVie)

Membres du jury : Christine Vicente, Business & strategy partner market research & SFE rhumatologie (Laboratoire AbbVie)

Charles Toussaint, Responsable de l'évaluation économique des médicaments (Direction de la Sécurité Sociale) et Docteur en Pharmacie



## Remerciements

Tout d'abord, je souhaite adresser mes remerciements à Madame Catherine Demailly qui a aimablement accepté la présidence de ce Jury de thèse. Je souhaite également remercier Monsieur Pascal Sonnet pour m'avoir accompagné durant mes années d'étude de pharmacie.

Mes remerciements vont également à Madame Valérie Ellis, ma directrice de thèse, pour ton aide précieuse. J'ai eu la chance de travailler dans ton équipe pendant mon dernier stage. J'ai été très sensible à ta bienveillance et à tes conseils en vue de mon développement professionnel et personnel.

Je tiens à remercier également Madame Christine Vicente pour ton accompagnement. Tes conseils durant mon stage ont fait de cette période une expérience inoubliable à mes yeux.

Je suis fier d'avoir travaillé avec vous deux, dans le cadre de l'élaboration de cette thèse mais aussi au quotidien, au travers de mes missions chez AbbVie. J'espère avoir l'occasion de vous recroiser. Mais comme on dit, « le monde de l'industrie pharmaceutique est petit ».

Un grand merci à Monsieur Charles Toussaint pour avoir accepté (il y a deux ans de cela) de faire partie de mon Jury de thèse. Ton aide et tes conseils dans la rédaction de celle-ci m'ont été d'un réel secours. Nos études de pharmacie nous ont permis de tisser cette belle amitié.

Ces remerciements seraient incomplets sans les adresser à ma chère et tendre Véronique. Elle m'a supporté dans les périodes de doutes comme dans les bons moments. Avec cette thèse s'achèvent mes 9 années d'étude qui ont été bien longues pour nous deux.

Enfin, mes derniers remerciements et non des moindres, vont à ma mère. Sans elle, rien n'aurait été possible. Je considère que c'est en grande partie grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui, toi qui m'as apporté, depuis mes plus jeunes années, un soutien sans failles et beaucoup d'amour.

## Table des matières

Remerciements .....	3
Table des matières .....	4
Figures.....	6
Abréviations .....	7
Introduction .....	12
I. Hémopathies malignes .....	13
1. Généralités .....	13
a. Hématopoïèse et oncogenèse .....	13
b. Classification .....	17
2. Tumeurs à cellules B matures, T matures, NK et maladie de Hodgkin.....	20
a. Epidémiologie.....	20
b. Physiopathologie et symptômes.....	21
c. Prise en charge .....	24
3. Leucémies Aiguës Lymphoïdes et Myéloïdes.....	31
a. Epidémiologie.....	31
b. Physiopathologie et symptômes.....	32
c. Prise en charge .....	35
4. Syndrome Myélodysplasique .....	37
a. Epidémiologie.....	37
b. Physiopathologie et symptômes.....	37
c. Prise en charge .....	39
II. Venclyxto® (vénétoclax) .....	41
1. Mécanismes d'actions.....	41
a. Apoptose.....	41

b.	Inhibiteur du B-cell lymphoma 2.....	43
c.	Syndrome de Lyse tumorale .....	44
2.	Informations sur le produit .....	46
a.	Présentation et indications.....	46
b.	Posologie et mode d'administration .....	47
c.	Effets indésirables et contre-indications .....	49
III.	Business intelligence appliquée à Venclyxto® .....	51
1.	Marché de la LLC et son environnement .....	51
a.	Données de marché.....	51
b.	Indicateurs de performance .....	55
c.	Environnement concurrentiel .....	59
2.	Lancement dans les Leucémies Myéloïdes Aiguës .....	67
a.	Accès précoce au marché des médicaments.....	67
b.	Segmentation et ciblage en hématologie.....	71
	Conclusion.....	78
	Bibliographie .....	79
	Serment de Galien .....	85

## Figures

Figure 1 : Les différentes lignées de l'hématopoïèse

Figure 2 : La classification des hémopathies malignes selon les lignées cellulaires

Figure 3 : Algorithme de prise en charge des patients LLC nouvellement diagnostiqués

Figure 4 : Algorithme de prise en charge des patients atteints d'un lymphome du manteau

Figure 5 : Algorithme de prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple

Figure 6 : Analyse cytologique et coloration des blastes

Figure 7 : Les voies de signalisation de l'apoptose cellulaire

Figure 8 : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LLC

Figure 9 : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LAM

Figure 10 : La représentation en radar des 5 (+1) forces de Porter de Venclyxto® sur le marché de la LLC

Figure 11 : Courbe de concentration représentant le potentiel des centres

Figure 12 : Courbe de concentration représentant le quota produit des centres

Figure 13 : Matrice de segmentation en fonction du potentiel marché et du niveau d'influence

## Abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APV : Agrégats de Points de Ventes

AREB : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes

ASCT : *Autologous Stem Cell Transplant*

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BALT : *Bronchus Associated Lymphoid Tissue*

BCL2 : B-cell lymphoma 2

BCR : *B-cell receptor*

BLV : *Bovine Leukemia Virus*

BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire

BTK : *Bruton's tyrosine kinase*

CC : Coefficient de conversion

CD : Cluster de différenciation

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CFU-GEMM : *Colony Forming Unit* Granulocytes, Erythrocytes, Monocytes et Mégacaryocytes

CFU-L : *Colony Forming Unit* Lymphocytes

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CIP : Code Identifiant de Présentation

CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRDU : Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Unilignée

CRP : Protéine C réactive

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CT : Commission de la Transparence

CYP : Cytochrome

DR : *Death Receptor*

EBV : Epstein-Barr Virus

EMA : *European Medicine Agency*

EPO : Erythropoïétine

ESMO : *European Society for Medical Oncology*

FISH : *Fluorescence In Situ Hybridization*

FDA : *Food and Drug Administration*

GALT : *Gut Associated Lymphoid Tissue*

G-CSF : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HBV : Virus de l'hépatite B

HTLV-1 : *Human T-Lymphotropic Virus Type 1*

Ig : Immunoglobulines

IPSS : *International Prognostic Scoring System*

IV : Intraveineux

JOFR : Journal Officiel de la République Française

LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde

LB : Lymphocyte B

LDH : Lactate déshydrogénase

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LH : Lymphome Hodgkinien

LLA : Leucémie Lymphoïde Aiguë

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

LT : Lymphocyte T

MALT : *Mucosae Associated Lymphoid Tissue*

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

MIPI : *Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*

MM : Myélome Multiple

MOMP : *Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization*

MPO : Myéloperoxydase

NFS : Numération Formule Sanguine

NK : *Natural Killer*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDM : Part de marché

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SLT : Syndrome de Lyse Tumorale

SMD : Syndrome Myélodysplasique

SMP : Syndrome Myéloprolifératif

SMR : Service Médical Rendu

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

TNFR : *Tumor Necrosis Factor Receptor*

TRAIL: *Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Including Ligands*

UCD : Unité Commune de Dispensation

UGA : Unité Géographique d'Analyse

UN : Unité

UNEQ : Unité Equivalente

VS : Vitesse de Sédimentation

ZI : Zone d'Influence

## Introduction

En cet automne 2021, quelques mois après que le président de la République a présenté le plan de lutte contre les cancers 2021-2030, le gouvernement est en train d'élaborer un autre programme ambitieux que représente le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2022. Depuis plusieurs décennies ces programmes donnent un cap à notre système de santé afin d'améliorer la prise en charge des citoyens et la pérennité de notre modèle sanitaire.

Pour cette nouvelle édition du PLFSS, l'optimisation de l'accès aux soins et l'encouragement de l'innovation pharmaceutique sont au cœur des propositions. L'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2021 a déjà permis de refondre les bases de l'accès précoce aux produits de santé. Le PLFSS de cette année sera donc l'occasion « de mesurer le chemin parcouru et d'afficher de nouvelles ambitions » selon les mots du ministre des Solidarités et de la Santé, Olivier Véran.

Même si plusieurs mois se sont également écoulés depuis la présentation du plan de lutte contre les cancers 2021-2030, l'heure n'est pas encore au bilan. Il serait plutôt intéressant de revoir certaines des pathologies ciblées par ce programme afin de bien comprendre le choix des priorités. Les hémopathies malignes, par exemple, font l'objet de plusieurs propositions qui permettront de développer la recherche et le diagnostic précoce afin d'améliorer la prise en charge des patients.

Ces interventions de l'Etat ne sont pas incompatibles avec une économie de marché telle que la nôtre. Au contraire, les informations qui résultent de la confrontation de l'offre et de la demande en produits de santé sont bien plus précises. Pour l'industrie pharmaceutique, cette meilleure compréhension des besoins se traduira par le développement de solutions thérapeutiques mieux adaptées. Même si le marché des biens de santé peut être qualifié d'atypique aux regards de cette asymétrie d'information, il n'en reste pas moins un marché concurrentiel. Dès lors, il est vital pour les acteurs industriels de connaître leur position concurrentielle ainsi que de réaliser un suivi de leurs performances.

# I. Hémopathies malignes

## 1. Généralités

### a. Hématopoïèse et oncogenèse

Pour bien appréhender la physiopathologie, le diagnostic, le traitement et le suivi des hémopathies malignes, il est indispensable de bien comprendre l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse correspond aux mécanismes qui conduisent à la formation des cellules du sang. Elle comprend la myélopoïèse qui regroupe le mécanisme à l'origine des érythrocytes (érythropoïèse), celui à l'origine des polynucléaires (granulopoïèse), des monocytes (monocytopoïèse) et des plaquettes (mégacaryocytopoïèse). Elle comprend également la lymphopoïèse qui s'attache à produire les lymphocytes.

Cette hématopoïèse a lieu dans les organes dits hématopoïétiques que l'on peut distinguer en organes hématopoïétiques centraux et organes hématopoïétiques périphériques.

Les organes hématopoïétiques centraux sont composés de la moelle osseuse des os plats et/ou longs (sternum, os iliaque, vertèbres, sacrum, os du crâne, extrémités supérieures du fémur et de l'humérus), du thymus et du foie (chez le fœtus).

La moelle osseuse est le siège de la myélopoïèse et de la lymphopoïèse B chez l'adulte tandis que le thymus est le siège de la différenciation primaire lors de la lymphopoïèse T. En effet, les cellules souches, qui conduiront aux lymphocytes T, sont issues de la moelle osseuse.

Ces organes hématopoïétiques centraux assurent la multiplication et la différenciation des cellules sanguines en dehors de tout contact antigénique.

Les organes hématopoïétiques périphériques reçoivent les cellules différenciées comme les érythrocytes ou les lymphocytes et sont généralement le siège des contacts entre antigènes et anticorps. Ils comprennent les organes lymphoïdes secondaires que sont le BALT (bronchus associated lymphoid tissue) associé aux voies respiratoires, le MALT (mucosae associated lymphoid tissue) associé aux muqueuses, le GALT (gut associated lymphoid tissue) associé au

tractus gastro-intestinal et aux plaques de Peyer et enfin les ganglions lymphatiques. Les organes myéloïdes secondaires sont principalement représentés par la rate.

Il est intéressant de se représenter l'hématopoïèse en utilisant une image pyramidale avec au sommet la population de cellules souches et à la base les cellules sanguines différenciées. Entre ces deux extrêmes, nous retrouvons toute une série de cellules hématopoïétiques en multiplication et en différenciation à travers quatre compartiments (cellules souches primitives, progéniteurs, précurseurs, cellules matures fonctionnelles).

Cellules souches primitives totipotentes (moelle osseuse) : Ces cellules ne sont pas reconnaissables car elles ne sont pas encore engagées dans une lignée cellulaire spécifique. Elles ont une capacité d'auto-renouvellement donnant lieu à des divisions à l'identique. Ainsi, chaque colonie est d'origine clonale et reconstitue les fondations du système hématopoïétique. Les cellules souches vont se différencier en progéniteurs engagés dans une ou plusieurs lignées.

Progéniteurs (moelle osseuse) : Les progéniteurs ne sont pas reconnaissables morphologiquement. A la différence des cellules souches primitives, ils sont engagés dans une ou plusieurs voies de différenciation. Ils ont donc une capacité de différenciation mais ont perdu celle leur permettant de s'auto-renouveler. Pour pouvoir se différencier, ils ont besoin de facteurs de croissance. Ces facteurs de croissance sont spécifiques à chaque lignée. En effet, le passage d'une cellule souche totipotente à un progéniteur myéloïde est induit par le facteur CFU-GEMM. La différenciation en progéniteur lymphoïde se fait grâce au facteur CFU-L.

Précurseurs (moelle osseuse) : Ces cellules sont totalement différenciées puisqu'elles sont engagées dans une seule lignée pour donner un seul type de cellules matures. Elles sont nettement reconnaissables dans la moelle et constituent la majeure partie des cellules présentes dans celle-ci. Elles n'ont pas la possibilité de se renouveler à l'identique mais peuvent se diviser. Elles sont principalement concernées par une étape de maturation qui conduit aux cellules matures fonctionnelles circulantes.

Cellules matures fonctionnelles (moelle osseuse et sang) : Ces cellules ne se divisent pas et ne se différencient pas (sauf lymphocytes et monocytes). Elles vont migrer dans le sang et le système lymphatique [1].

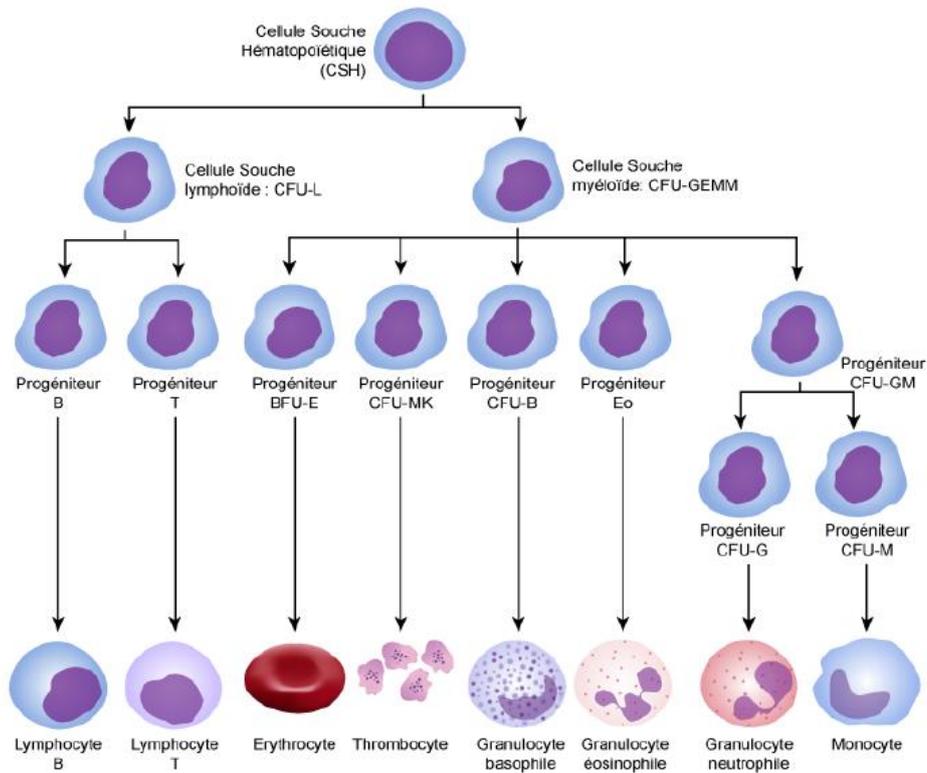


Figure 1 : Les différentes lignées de l'hématopoïèse

Lors de la lymphopoïèse B, les lymphocytes vont recevoir plusieurs récepteurs membranaires appelés clusters de différenciation (CD). Ces récepteurs sont des glycoprotéines membranaires qui peuvent agir de nombreuses manières (récepteurs, molécules d'adhésion, enzyme, etc.).

Suivant leurs rôles et leur importance, ils peuvent être des cibles thérapeutiques. Nous en recroiserons certains dans la suite de cette réflexion.

Les clusters de différenciation les plus importants pour les lymphocytes B sont :

- CD-34 : présent sur les cellules souches hématopoïétiques

- CD-19 : caractéristique des lymphocytes B
- CD-20 : important dans la maturation des lymphocytes B récepteurs
- CD-79 : constituant des « récepteurs des lymphocytes B dit BCR » à l'origine de la réponse immunitaire

Pour les lymphocytes T, les CD les plus importants sont :

- CD-34 : présent sur les cellules souches hématopoïétiques
- CD-3 : caractéristique des lymphocytes T
- CD-4 : présent sur les lymphocytes T4
- CD-8 : présent sur les lymphocytes T8 cytotoxiques

Ces cellules, qui composent les tissus hématopoïétiques, sont sujettes à des troubles de la multiplication, de la différenciation et de l'apoptose qui peuvent aboutir à des pathologies appelées hémopathies. La survenue de ces cancers du sang est favorisée par des mutations qui touchent des proto-oncogènes et/ou des gènes suppresseurs de tumeurs. Ce processus est appelé oncogenèse.

Les oncogènes correspondent à la forme mutée et activée des proto-oncogènes. Ils sont à l'origine des oncoprotéines dont le rôle est de stimuler la division cellulaire. L'activation de ces oncogènes peut être quantitative (surexpression due à une amplification, une translocation ou à d'autres mécanismes) ou qualitatives (mutation, micro-délétion, translocation avec fusion de gènes différents).

Les gènes suppresseurs de tumeurs ont pour rôle de contrôler la prolifération cellulaire, la survie des cellules ou encore la réparation des dommages causés à l'ADN. La perte de fonction de ces gènes peut également favoriser la prolifération cellulaire. Cette inactivation peut être due à des anomalies génétiques comme une délétion, à une méthylation du promoteur ou à une mutation du gène.

Ces anomalies génétiques sont le fruit d'une accumulation d'erreurs traductionnelles au cours des divisions cellulaires.

Les principales anomalies qui sont observées dans les cellules cancéreuses sont les suivantes :

- Amplification génétique : augmentation du nombre de copies d'un gène qui conduit à sa surexpression
- Délétion génétique : perte d'une ou plusieurs copies d'un gène
- Translocation : fusion de 2 segments de chromosomes normalement non contigus, originaires du même chromosome ou de 2 chromosomes différents. Cette anomalie conduit à la surexpression de certaines protéines
- Mutation : modification de la séquence nucléotidique qui peut concerner un seul nucléotide ou un nombre limité de nucléotides. Ces mutations aboutissent à la formation de protéines anormales

Ces anomalies peuvent être détectées par des techniques de biologie moléculaire comme la FISH, la PCR, séquençage, immunohistochimie, caryotype [2].

A l'issue de ces anomalies génétiques, le développement d'une hémopathie maligne se fera en plusieurs étapes :

- Initiation : l'ADN subit des lésions irréversibles et transmissibles à la suite de contacts avec un facteur carcinogène (chimique comme les métaux lourds, physique comme les radiations ou viral comme le HBV ou EBV).
- Promotion : l'exposition répétée et continue au facteur carcinogène contribue à entretenir les lésions (cytokines, facteurs de croissances...). Elle conduit à l'expansion clonale des cellules pré-tumorales.
- Progression : les cellules pré-tumorales acquièrent une capacité de prolifération, une perte de la différenciation, une capacité d'invasion locale voire de dissémination à distance

## b. Classification

Les hémopathies malignes sont classées en fonction de la lignée cellulaire et du stade de maturation cellulaire. Même si les hémopathies malignes sont caractérisées par un ensemble de spécificités morphologiques, biologiques et cliniques, la détermination de la pathologie

commence par l'identification de la lignée cellulaire en cause. Ensuite, le degré de différenciation des cellules permet de déterminer le type d'hémopathie observé.

De manière générale, les hémopathies malignes sont classées en :

- Leucémies qui correspondent à une atteinte des cellules souches du sang présentes dans la moelle osseuse ;
- Lymphomes qui concernent les organes hématopoïétiques périphériques et notamment les organes lymphoïdes secondaires ;
- Myélome Multiple (maladie de Kahler) qui est localisé au niveau de la moelle osseuse mais concerne des cellules du sang déjà différenciées.

Les syndromes suivants font également partie des hémopathies malignes sans pour autant être systématiquement considérés comme des cancers :

- Syndrome myélodysplasique qui correspond à un défaut de production d'un ou plusieurs types de cellules (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) ;
- Syndrome myéloprolifératif qui correspond à un excès de synthèse d'un ou plusieurs types de cellules parmi celles précédemment citées.

Une classification histologique, aussi appelée grade de la tumeur, est également employée pour définir la sévérité de la maladie. Dans cette classification, l'apparence des cellules cancéreuses est comparée à celle des cellules normales afin de prévoir l'évolution du cancer et l'efficacité du traitement. Pour certains types de cancers du sang, elle permet de définir le stade de la maladie. Ce grade a donc une valeur de pronostic importante [3].

Pour définir le grade, la taille, la forme et la disposition des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales sont observées. La rapidité avec laquelle les cellules se développent et se divisent est également prise en compte ainsi que les régions où l'on observe la nécrose.

A l'issue de ces observations, on distinguera les cancers de bas grade, dont les cellules ressemblent beaucoup aux cellules normales, des cancers de haut grade, qui se développent rapidement avec des cellules très différentes de la normale. Les cancers de bas grade ont généralement un meilleur pronostic que les cancers de haut grade.

Enfin, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini sa propre classification afin de fournir un langage commun notamment dans le cadre d'études comparatives. Même si la catégorie de certaines hémopathies malignes fait encore débat, cette classification permet d'harmoniser les pratiques. La plus récente date de 2016 et comporte 6 catégories, elles-mêmes divisées en sous-groupes [4].

- Leucémies Aiguës Myéloïdes ;
- Syndromes Myélodysplasiques et Syndromes Myéloprolifératifs/Myéloprolifératifs ;
- Syndromes Myéloprolifératifs et maladies myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie ;
- Leucémies Aiguës Lymphoblastiques et Leucémie Aiguë de lignée ambiguë ;
- Tumeurs à cellules B matures, T matures, NK, histiocytaires et maladie de Hodgkin ;
- Tumeurs myéloïdes avec prédisposition germinale.

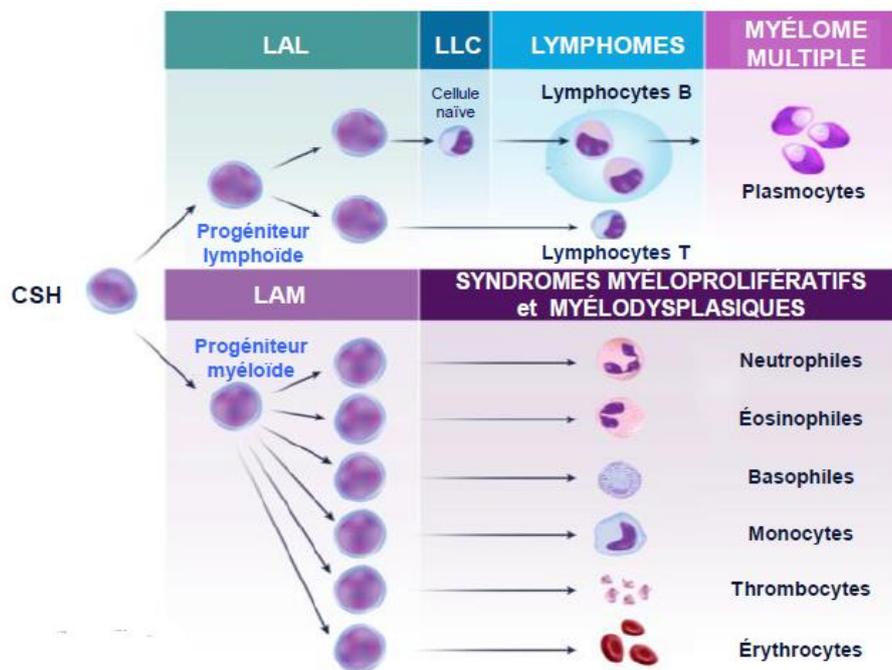


Figure 2 : La classification des hémopathies malignes selon les lignées cellulaires

Nous aborderons plus en détail les pathologies qui sont aujourd'hui traitées par Venclyxto® (vénétoclax) à savoir la Leucémie Lymphoïde Chronique (tumeurs à cellules B matures) et les Leucémies Myéloïdes Aiguës. Puis nous détaillerons les hémopathies pour lesquelles des essais cliniques sont en cours pour ce même médicament. Il s'agit de la Leucémie Lymphoïde Aiguë, des Syndromes Myélodysplasiques et du Myélome Multiple. Nous suivrons la classification de l'OMS pour réaliser la présentation épidémiologique, physiopathologique et thérapeutique de ces hémopathies malignes.

## 2. Tumeurs à cellules B matures, T matures, NK et maladie de Hodgkin

Pour l'étude des différentes pathologies, nous suivrons la classification de l'OMS. La vaste catégorie des tumeurs matures regroupe les principaux types de lymphomes. Elle est divisée en deux groupes à savoir les lymphomes hodgkiniens (LH) et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH). Nous étudierons uniquement la Leucémie Lymphoïde Chronique, le lymphome des cellules du manteau et le myélome multiple qui font tous les trois partie des lymphomes non-hodgkiniens. Même si la Leucémie Lymphoïde Aiguë fait également partie des lymphomes non-hodgkinien, son processus de développement implique les progéniteurs et non les cellules matures. De ce fait, cette pathologie ne sera pas traitée dans la catégorie des tumeurs à cellules matures.

### a. Epidémiologie

Les lymphomes non-hodgkiniens touchent principalement les personnes de plus de 60 ans avec une incidence d'environ 10 400 nouveaux cas en France par an. Les hommes sont plus touchés que les femmes avec un sex ratio de 1,2. La survie relative est décroissante en fonction de l'âge du diagnostic de la maladie. Elle est de 54% chez l'homme et 56% chez la femme à 5 ans puis se réduit à 36% chez l'homme et de 39% chez la femme à 10 ans tous lymphomes confondus. Il est constaté environ 5 000 décès par an en France. Néanmoins, il

existe une disparité en fonction de l'âge du diagnostic et du sous-type de lymphome [5] [6] [7].

### **Leucémie Lymphoïde Chronique :**

Parmi les LNH, la Leucémie Lymphoïde Chronique est la plus fréquente des leucémies avec une incidence de 3 300 cas par an en France [8]. Cette maladie d'évolution lente et progressive touche le plus souvent les personnes de plus de 70 ans avec une prédominance chez les hommes. La survie relative à 5 ans est supérieure à 80%. On dénombre environ 1 000 décès par an en France [9].

### **Lymphome du manteau :**

Le Lymphome du manteau représente 6% des LNH. Il concerne environ 900 nouvelles personnes par an en France. Il survient également chez les personnes âgées (plus de 60 ans) et majoritairement les hommes (sexe ratio 3/1). La survie relative est de 63% à 5 ans après le diagnostic car cette pathologie est souvent diagnostiquée à un stade avancé. Tout comme pour la Leucémie Lymphoïde Chronique, les cas sont rares avant 50 ans [10].

### **Myélome multiple :**

Le myélome multiple représente entre 10 et 12% des hémopathies malignes. Son incidence est de 5 000 nouveaux cas par an en France dont 54% d'hommes. Il concerne également les sujets âgés avec un âge médian au diagnostic de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. A la différence de la LLC et du lymphome du manteau, le myélome multiple peut également toucher des sujets plus jeunes. La survie relative à 5 ans après le diagnostic est de 40% [9] [11] [12].

#### **b. Physiopathologie et symptômes**

Les lymphomes regroupent les hémopathies malignes causées par les lymphocytes B, T ou NK différenciés qui s'accumulent dans les organes lymphoïdes secondaires tels que les ganglions lymphatiques. Parfois ils peuvent déborder dans le sang ou infiltrer des organes en

dehors du tissu lymphoïde donnant lieu à des localisations extra ganglionnaires (c'est le cas du myélome multiple) [13] [14].

Un des symptômes caractéristiques est l'adénopathie du fait de l'accumulation des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques entraînant un gonflement de ces derniers. On retrouve également les signes généraux « symptômes B » comme les sueurs nocturnes et la perte de poids. Une splénomégalie modérée est observée chez 50% des malades. Des symptômes plus généraux sont également présents comme la fièvre, un prurit ou encore une anorexie.

Les LNH sont classés en LNH à cellules B (85%) et à cellules T ou NK (15%). On peut aussi distinguer les LNH de bas grade (ou indolents) des LNH de haut grade (ou agressifs). L'analyse histologique, l'immunophénotypage et la cytogénétique de la biopsie d'un ganglion permettent de déterminer le type de LNH ainsi que son stade.

### **Leucémie Lymphoïde Chronique :**

La Leucémie Lymphoïde Chronique se caractérise par une prolifération monoclonale (syndrome lymphoprolifératif) de lymphocytes matures de type B ou T qui envahissent le sang et parfois les ganglions.

Elle est souvent diagnostiquée de manière fortuite lors d'un examen sanguin de routine. Elle va donner lieu à une hyperlymphocytose chronique persistante, un syndrome tumoral (polyadénopathie) et parfois à des complications infectieuses (zona).

Lors de l'immunophénotypage, la nature B ou T de la leucémie sera affirmée par la présence des marqueurs CD19+ et CD20+ pour les LB ou du marqueur CD3+ pour les LT. A contrario d'un immunophénotypage, un myélogramme n'aura aucun intérêt car la LLC n'a pas pour origine la moelle osseuse. L'analyse génétique par FISH révèle fréquemment des délétions de type 13q, 11q, trisomie 12 et délétion 17p (localisation du gène suppresseur de tumeur p53).

La classification de Binet permet de classer les patients en trois stades selon le pronostic de leur LLC : stade A (bon pronostic), stade B (pronostic intermédiaire) et stade C (mauvais pronostic). Cette classification prend en compte le taux d'hémoglobine, le nombre de plaquettes ainsi que le nombre d'aires ganglionnaires atteintes.

La distinction entre LLC et les autres LNH tel que celui du manteau est parfois arbitraire, et dépend de la proportion relative de la maladie entre les masses ganglionnaires et le sang.

### **Lymphome du manteau :**

Le lymphome du manteau est un lymphome malin non hodgkinien qui affecte les lymphocytes B situés dans une région du ganglion lymphatique appelée la zone du manteau. Il est caractérisé par une translocation  $t(11;14)(q13;q32)$  dans plus de 95 % des cas. Cette translocation implique le proto-oncogène CCND1 codant pour la cycline D1 à l'origine de l'activation du cycle cellulaire.

L'examen clinique montre des adénopathies superficielles et profondes au niveau de toutes les aires ganglionnaires (polyganglionnaire). Une splénomégalie est également assez fréquente. Comme pour la LLC, la NFS fait apparaître une hyperlymphocytose. Le diagnostic différentiel se fera grâce à la biopsie d'un ganglion. En effet, les marqueurs de surface LB CD20, une surexpression de la cycline D1 et la translocation  $t(11 ;14)$  pourront être identifiés.

Les facteurs de pronostic sont nombreux pour cette maladie. Les hématologues tendent à utiliser le score MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) qui se base sur l'âge du patient, le « Performance status », le taux de LDH et le taux de leucocytes. En fonction du score, quatre groupes de patients aux profils d'évolution différents sont définis.

### **Myélome Multiple :**

Le myélome multiple est une hémopathie maligne qui se caractérise par le développement clonal de plasmocytes tumoraux. Ils vont envahir la moelle osseuse entraînant une perturbation de l'hématopoïèse et du remodelage osseux.

La symptomatologie met en évidence des douleurs osseuses notamment du rachis et du bassin qui sont caractéristiques du myélome multiple. Des fractures spontanées peuvent survenir dans certains cas. On retrouve également des complications liées à un déséquilibre de la trame osseuse telle que l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, ou encore des compressions médullaires. En revanche aucune adénopathie, ni splénomégalie ne se développent. Il existe également des formes asymptomatiques dans 20% des cas [15].

Le diagnostic se fait généralement au détour d'un examen biologique qui est renforcé par une électrophorèse des protéines et un myélogramme. L'examen biologique révèle un syndrome inflammatoire (VS et CRP augmentées) ainsi que des anémies arégénératives. L'électrophorèse des protéines sériques permet de mettre en évidence un pic correspondant à la protéine monoclonale surexprimée. Le myélogramme montre l'infiltration plasmocytaire de la moelle avec des plasmocytes anormaux. Les examens radiologiques mettront en évidence les lésions ostéolytiques et les fractures.

Pour le myélome multiple, les hématologues utilisent la classification « International Staging System » qui définit quatre stades en fonction de la sévérité de la maladie. Cette classification prend en compte le taux de  $\beta$ 2-microglobuline et d'albumine.

### c. Prise en charge

La prise en charge varie selon le type de LNH. Cependant, on estime que 85% d'entre-eux sont issus de la lignée des lymphocytes B. Les médicaments anti-CD20 sont donc couramment utilisés. En règle générale, les thérapies suivantes sont employées :

- La radiothérapie
- La chimiothérapie intensive
- L'immunochimiothérapie associant une chimiothérapie avec une immunothérapie. Le protocole le plus connu est le R-CHOP (rituximab-cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone)
- Les thérapies ciblées
- La greffe de cellules souches hématopoïétiques

### **Leucémie Lymphoïde Chronique :**

Pour la Leucémie Lymphoïde Chronique, la classification de Binet est utilisée afin de déterminer le stade de la maladie et donc le type de prise en charge. Au moment du diagnostic, environ 70% des patients sont au stade A, 20% au stade B et 10% au stade C. Généralement les patients au stade A ou B, sans maladie active, font l'objet d'une surveillance

sans pour autant être traités « Watch and wait ». Les stades B évolutifs et C font l'objet d'une prise en charge thérapeutique spécifique [16].

L'approche thérapeutique cherche davantage à contrôler les symptômes qu'à obtenir une NFS normalisée. Pour ce faire, des immunochimiothérapies sont utilisées combinant à la fois des immunothérapies à base d'anticorps monoclonaux et de chimiothérapie. Le protocole R-FC (rituximab-fludarabine-cyclophosphamide), le BR (bendamustine-rituximab), le BO (bendamustine-obinutuzumab), le CR (chlorambucil-rituximab) ou encore VR (vénetoclax-rituximab) sont utilisés pour traiter les LLC.

Les chimiothérapies utilisées sont des antimétabolites ou/et des agents alkylants.

- Levact® (bendamustine), Chloraminophène® (chlorambucil) et Endoxan® (cyclophosphamide) sont des agents alkylants antitumoraux de la famille des moutardes azotées. Ils causent des dommages directs sur l'ADN ;
- Fludara® (fludarabine) est un antinéoplasique analogue des purines qui interfèrent avec la synthèse de l'ADN.

L'administration de ces médicaments se fait souvent par cycle. Par exemple, la bendamustine s'administre le 1er jour 1 et le 2ème jour du cycle et est répété toutes les 4 semaines. Puis ce schéma est répété jusqu'à 6 fois correspondant à 6 cycles.

Au sein des immunothérapies, nous retrouvons :

- Mabthera® (rituximab) et ses biosimilaires, Gazyvaro® (obinutuzumab) et Arzerra® (ofatumumab) qui sont des anticorps anti-CD20 ;
- MabCampath® (alemtuzumab) est un anticorps monoclonal Ig G1 kappa ;
- Imbruvica® (ibrutinib), Zydelig® (idélalisib) et Calquence® (acalabrutinib) sont des inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) entraînant l'inhibition des récepteurs antigéniques des cellules B (BCR) ;
- Venclyxto® (venetoclax) est un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique B-cell lymphoma 2 (BCL2).

Le choix dans l'utilisation de combinaisons est conditionné par différents éléments. L'état physique du patient et son âge. Un patient jouissant d'un bon état physique et moins âgé sera défini comme « fit » et bénéficiera d'un protocole FCR ou BR. La présence d'une mutation del

(17p) ou TP53 pourra également orienter la décision thérapeutique. L'European Society for Medical Oncology fait des recommandations quant aux stratégies thérapeutiques à mettre en place [17].

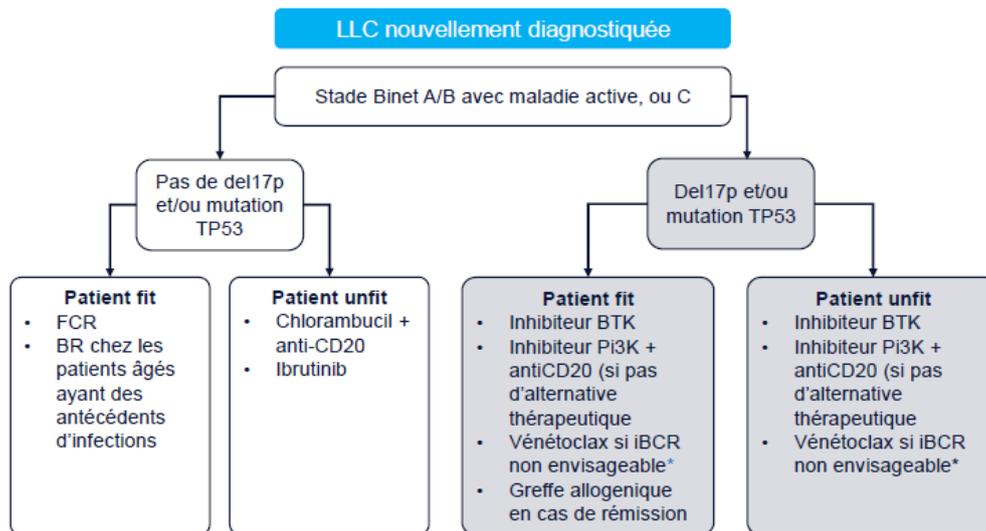


Figure 3 : Algorithme de prise en charge des patients LLC nouvellement diagnostiqués

### Lymphome du manteau :

Le lymphome du manteau est pris en charge en fonction de la sévérité de la maladie, défini par la classification MIPI, et par son stade, conditionné par la classification de Lugano. Cette dernière comprend 4 stades en fonction du nombre de ganglions atteints et de la présence de site extra-ganglionnaire. En général, ce cancer est diagnostiqué à un stade avancé (3 ou 4). Il s'est donc souvent propagé à d'autres ganglions lymphatiques, à la rate, la moelle osseuse et parfois au tube digestif.

On retrouve les mêmes types d'approches thérapeutiques que pour la Leucémie Lymphoïde Chronique. Cependant, les classes thérapeutiques et donc les médicaments peuvent différer.

Les protocoles utilisés sont le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) qui peut être associé au rituximab dans le R-CHOP, le CVP (cyclophosphamide,

vincristine et prednisone) également associable au rituximab dans le R-CVP. On utilise le protocole CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone, méthotrexate et cytarabine) avec ou sans rituximab. Le protocole EPOCH (étoposide, vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide et prednisone) peut être également utilisé [18].

Les chimiothérapies suivantes complètent celles utilisées dans le traitement de la LLC :

- Oncovin® (vincristine) issu de la pervenche, empêche la formation de la tubuline au niveau du fuseau mitotique ;
- Adriblastine® (doxorubicine) est une anthracycline (agent antibiotique) qui s'intercalent entre les 2 brins d'ADN empêchant la progression des polymérase ;
- Méthotrexate, Aracytine® (cytarabine) et Leustatine® (cladribine) sont des agents antimétabolites qui interfèrent avec la synthèse de l'ADN ;
- Celltop® (étoposide) est un agent intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II, qui empêche l'entrée en mitose des cellules tumorales ;
- Cyclophosphamide, bendamustine, fludarabine sont également utilisés lorsque le lymphome ne répond pas aux autres traitements habituels [19].

Parmi les immunothérapies, le rituximab est couramment employé. A la différence du traitement des LLC, le Revlimid® (lénalidomide) est utilisé dans la prise en charge du lymphome du manteau. Il a pour rôle d'inhiber la prolifération grâce à une action anti-angiogénique et favoriser l'apoptose de certaines cellules cancéreuses. On retrouve également les inhibiteurs du BCR comme l'ibrutinib voire l'acalabrutinib. Par ailleurs, le Velcade® (bortézomib), inhibiteur du protéasome, est administré dans le cadre d'une perte de réponse des autres traitements ou d'une rechute.

La radiothérapie peut être utilisée pour traiter des régions ganglionnaires lorsque le cancer est à un stade précoce.

La greffe de CSH peut être envisagée lorsque des patients sont en rémission ou lors d'un échappement thérapeutique total [20] [21].

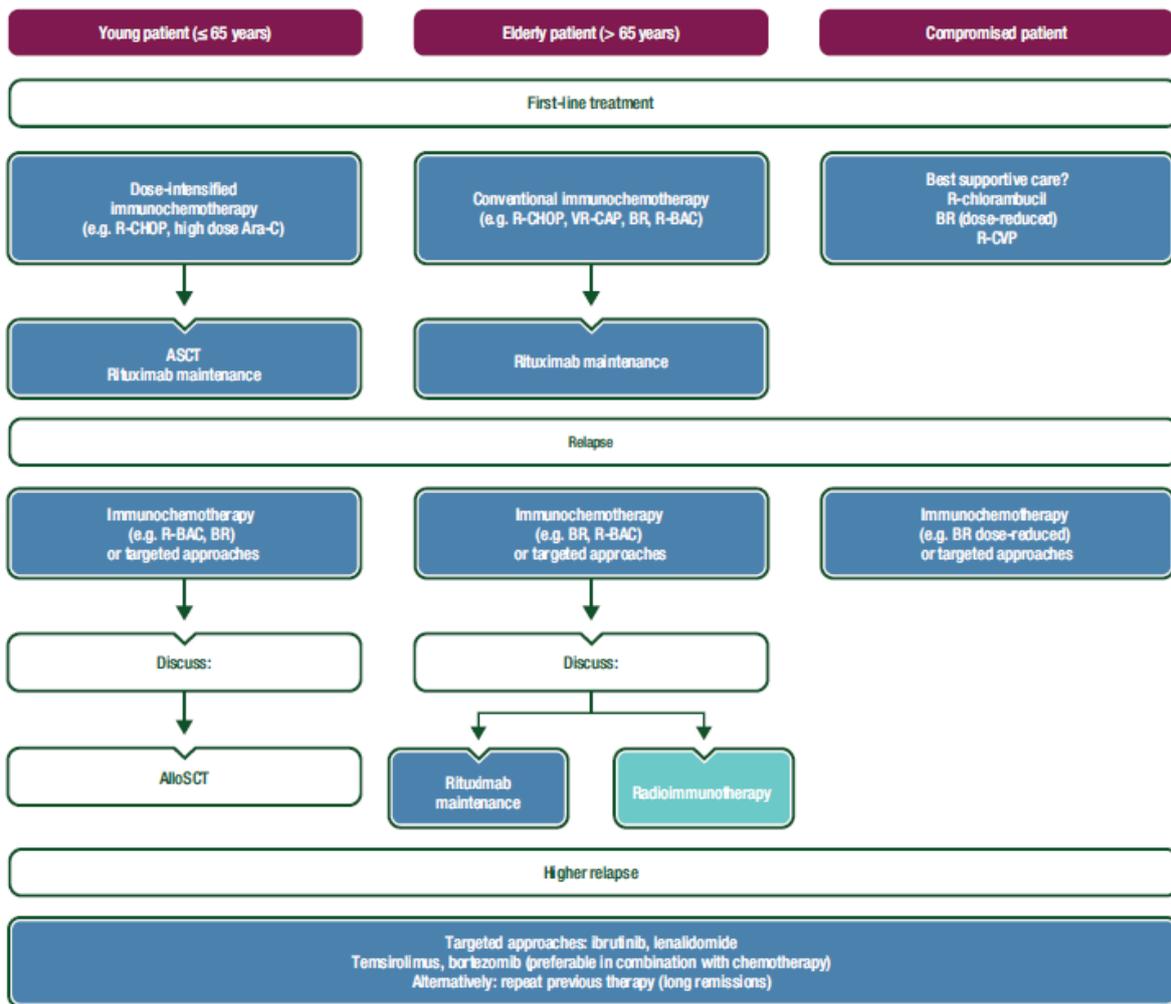


Figure 4 : Algorithme de prise en charge des patients atteints d'un lymphome du manteau

### Myélome multiple :

Le Myélome Multiple est à l'origine d'une atteinte osseuse additionnelle aux perturbations de la moelle osseuse. Il en résulte des lésions osseuses lytiques qui doivent être identifiées avant la mise en place d'un traitement. La classification de Durie et Salmon prend en compte à la fois ces facteurs osseux (calcémie et lésions osseuses) mais également des marqueurs sanguins (hémoglobine, Ig monoclonale ...). Les stratégies thérapeutiques dépendent de l'éligibilité du patient à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'absence de

comorbidité, l'âge du patient (>65 ans) ainsi que son bon état général permet généralement l'ASCT.

Pour les patients éligibles à une ASCT, les principaux protocoles utilisés lors de la phase d'induction sont le VRd (bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone), le DaraVTD (daratumumab, bortézomib, thalidomide et dexaméthasone), le VTD seul (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone) et le VCD (bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone). Après la greffe l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, un traitement à base de melphalan est instauré. Enfin, une phase de maintenance est mise en place à base de lénalidomide.

En cas de rechute, une nouvelle phase d'induction peut être initiée. Néanmoins, la stratégie thérapeutique a évolué vers l'utilisation d'autres médicaments comme Ninlaro® (ixazomib), Kyprolis® (carfilzomib) ou encore Imnovid® (pomalidomide). Récemment, Sarclisa® (isatuximab) a intégré l'arsenal thérapeutique en étant associé avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements.

Pour les patients non éligibles à une ASCT, les protocoles employés ont recours à plusieurs cycles comprenant le Rd (lénalidomide et dexaméthasone) voire VRd (bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone) ou le VMP (bortézomib, melphalan et prednisone). Ces protocoles pourront être associés au Darzalex® (daratumumab) [22].

Des immunothérapies sont en cours d'essais cliniques dans le myélome multiple comme Tecartus®. Cette approche thérapeutique consiste à modifier génétiquement des lymphocytes T en les dotant d'un récepteur qui reconnaît les cellules malignes exprimant un antigène ciblé. Très récemment la HAS a constaté l'impact significatif du médicament Abecma® (idécabtagène vicleucel) sur les dépenses de l'assurance maladie. Ce médicament est donc en cours d'évaluation médico-économique dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple [23].

Pour rappel, le melphalan est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées. Il va réaliser des liaisons covalentes avec l'ADN entraînant une inhibition de la réplication et de la transcription de celle-ci.

Le lénalidomide, est utilisé pour ses propriétés antitumorales car il inhibe la prolifération des cellules cancéreuses grâce à une action anti-angiogénique. De plus, il favorise l'apoptose de certaines cellules cancéreuses.

Le Darzalex® (daratumumab) est un anticorps monoclonal humain de type IgG 1 kappa qui se lie à la protéine CD38. Par cette action, il inhibe la croissance des cellules tumorales porteuses de cette protéine.

La prise en charge du MM inclus également des traitements complémentaires appelés « soins de supports ». Leurs rôles peuvent être de stimuler les CSH comme pour les facteurs de croissance (G-CSF) ou de ralentir les lésions osseuses à l'aide de bisphosphonates ou encore de soulager les douleurs [24].

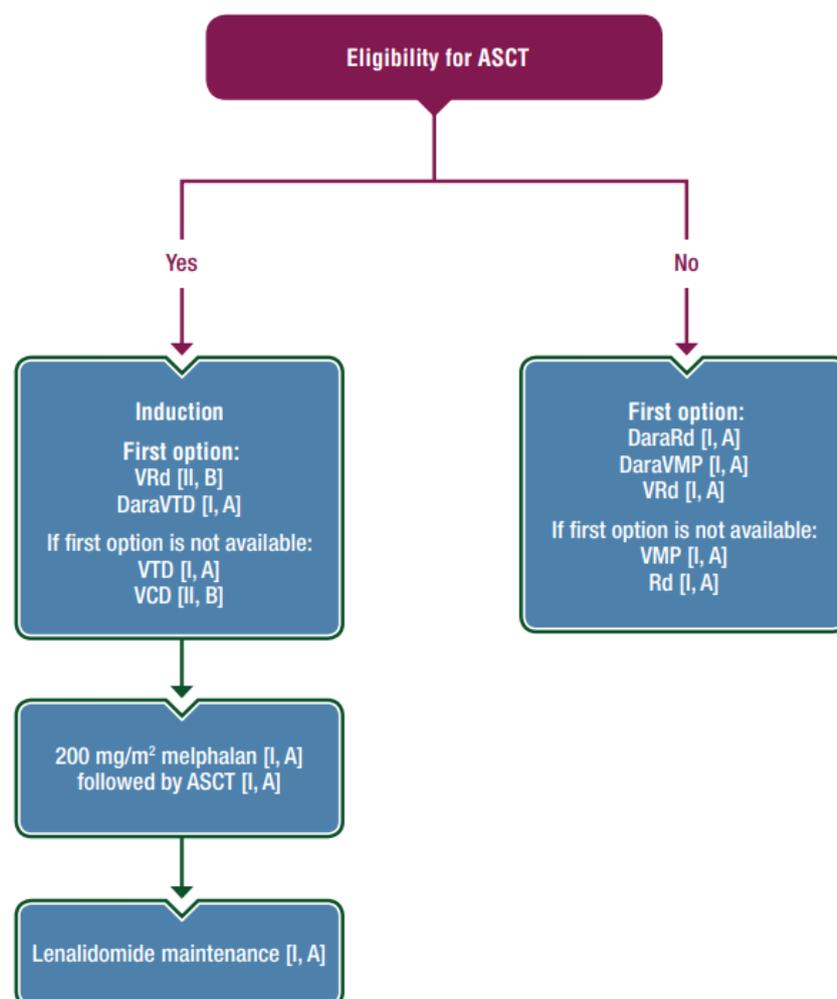


Figure 5 : Algorithme de prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple

### 3. Leucémies Aiguës Lymphoïdes et Myéloïdes

Comme nous l'avons expliqué plus haut, la Leucémie Aiguë Lymphoïde est un lymphome non hodgkinien qui implique les progéniteurs et non des cellules matures. Cette hémopathie est classée indépendamment des autres cancers du sang dans la classification de l'OMS. On retrouve également une catégorie distincte pour les Leucémies Aiguës Myéloïdes.

#### a. Epidémiologie

##### **Leucémie Aiguë Lymphoïde :**

La Leucémie Aiguë Lymphoïde est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez les enfants avec un âge moyen au diagnostic de 2 à 15 ans. Elle est rare chez l'adulte même si on note un second pic après 40 ans. Son incidence est de 3 500 cas par an en France. Il existe une légère prédominance chez les hommes (sex ratio 1,2). Sans traitement, la survie globale à 5 ans est de quelques mois. Grâce à une prise en charge adaptée, 80 à 90% des patients atteindront une rémission complète [25].

##### **Leucémies Aiguës Myéloïdes :**

Les Leucémies Aiguës Myéloïdes touchent environ 3 à 4 cas pour 100 000 personnes chaque année. L'incidence est donc proche de celle de la Leucémie Lymphoïde Aiguë en France. L'incidence augmente avec l'âge. Cette pathologie concerne essentiellement les adultes puisque l'âge médian au moment du diagnostic est de 65 ans. Elle représente 80% des leucémies aiguës de l'adulte. Cette hémopathie est assez rare chez l'enfant. Si tel est le cas, elle surviendra avant 2 ans ou après 15 ans. On retrouve le même sex ratio que pour la leucémie lymphoïde aiguë *ie.* une prédominance chez les hommes (53%) par rapport aux femmes. Sans traitement, la survie des patients est également extrêmement faible. La mise sous traitement permet à 60 voire 70% des patients d'atteindre une rémission complète. Cependant, plus l'âge du patient est avancé plus la survie en est réduite et la réponse au traitement est plus faible [26].

L'étiologie de ces leucémies aiguës est mal connue mais il existe de nombreux facteurs de risque. Parmi ceux-ci, les facteurs suivants ont été identifiés :

- Facteurs génétiques : trisomie 21, maladie de Fanconi, ataxie télangiectasie, déficit immunitaire ;
- Exposition à des substances toxiques : solvants organiques, radiations ionisantes, hydrocarbures aromatiques ;
- Antécédents de chimio et/ou radiothérapie : agents alkylants, inhibiteurs de topoisomérase II, antimétabolites (ils donnent lieu à des leucémies aiguës secondaires) ;
- Maladies hématologiques préexistantes : aplasie médullaire, syndromes myéloprolifératifs (SMP), syndromes myélodysplasiques (SMD) ;
- Virus oncogènes : Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1), Bovine Leukemia Virus (BLV) ;

#### b. Physiopathologie et symptômes

Les leucémies constituent un ensemble d'hémopathies malignes qui se caractérisent par une prolifération clonale de précurseurs lymphoïdes ou myéloïdes qui s'accumulent dans la moelle osseuse et le sang. La leucémie aiguë lymphoïde est due à une accumulation de progéniteurs engagés dans la voie lymphoïde. Elle peut concerner les progéniteurs des lymphocytes T ou ceux des lymphocytes B. La leucémie aiguë myéloïde intéresse les progéniteurs engagés dans la voie myéloïde. Ces progéniteurs restent des cellules indifférenciées que l'on appelle couramment « blastes ».

Il existe de grandes similitudes entre la Leucémie Aiguë Lymphoïde et les Leucémies Aiguës Myéloïdes concernant les symptômes, le diagnostic ou encore la prise en charge. Nous aborderons de manière commune ces différentes thématiques en prenant soin de mettre en évidence les spécificités de chaque pathologie le cas échéant.

Les signes cliniques sont communs car ils sont généralement causés par l'accumulation des blastes dans la moelle osseuse et les autres organes. Cette accumulation entraîne une insuffisance médullaire à l'origine d'anémie donc de fatigue, de neutropénie donc d'infections

et de thrombopénie donc d'hémorragie. Ces symptômes sont appelés syndrome d'insuffisance médullaire qui regroupe le syndrome anémique, le syndrome infectieux et le syndrome hémorragique. Lorsqu'il existe une infiltration dans d'autres organes, les blastes peuvent entraîner des adénopathies, une splénomégalie ou encore des douleurs osseuses. Ces autres symptômes constituent le syndrome tumoral. A titre d'exemple, l'adénopathie concerne principalement la leucémie lymphoïde aiguë avec une différenciation des LLA B si l'adénopathie est rétropéritonéale et LLA T si elle est médiastinale.

La découverte d'une leucémie est généralement fortuite à l'occasion d'une NFS qui met en évidence des signes biologiques anormaux. Quel que soit le type de leucémie, on retrouvera fréquemment une anémie, une thrombopénie ainsi que des anomalies leucocytaires (leucopénie à hyperleucocytose). Les signes biologiques peuvent également compter une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et un syndrome de lyse (hypercalcémie, hyperkaliémie et augmentation des LDH). Parfois, la situation du patient peut être grave avec des complications qui engagent le pronostic vital et nécessite une hospitalisation en urgence.

Des anomalies génétiques sont fréquemment retrouvées dans les leucémies aiguës qu'elles soient d'origine lymphoïde ou myéloïde. Dans les LAM, les plus courantes sont la translocation des chromosomes (8 ;21), (15 ;17) et (9 ;11), l'inversion du chromosome 16, la délétion du chromosome 5 ou 7 et une trisomie 8. La mutation du gène de la tyrosine kinase 3 apparenté à FMS (FLT3) est présent dans 30% des LAM. Ces anomalies génétiques sont prises en compte dans les classifications. Par exemple, la LAM 1 est souvent associée à une trisomie 8, une monosomie 7 ou une translocation (9 ;22). Cette translocation, appelée chromosome de Philadelphie est une anomalie chromosomique que l'on retrouve également dans les leucémies lymphoïdes aiguës. Elle est le résultat du changement de place entre le bras long du chromosome 9 et le bras long du chromosome 22.

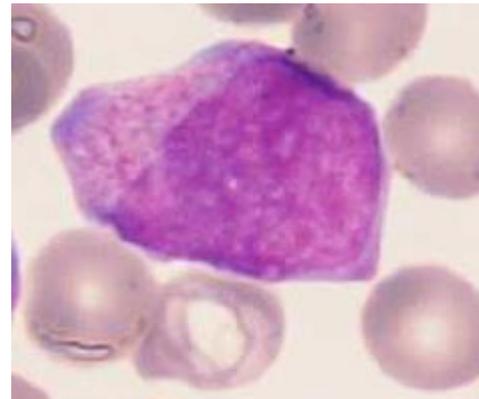
Le diagnostic différentiel entre la leucémie aiguë lymphoïde et myéloïde se fera sur la base du myélogramme. Il met en évidence l'envahissement médullaire ( $\geq 20\%$  de blastes dans une leucémie aiguë) et permet d'analyser la morphologie des blastes. Des blastes avec un cytoplasme agranulaire orienteront vers une LLA tandis que des granulations cytoplasmiques orientent vers une LAM. Des examens complémentaires doivent être pratiqués afin d'affiner

le diagnostic, de classer la leucémie, de préciser le pronostic et d'orienter le traitement. Un examen cytochimique par myélopéroxydase (MPO) permet de mettre en évidence des LAM s'il est positif. Enfin l'immunophénotypage des blastes permet d'identifier la lignée cellulaire impliquée en fonction des antigènes exprimés par les blastes. En règle générale, les blastes expriment peu l'Ag CD45. La lignée B sera identifiée grâce à la présence des CD79, CD19 et CD20. La lignée T sera identifiée grâce aux CD2, CD3 et CD8. La lignée myéloïde sera identifiée grâce aux CD33, CD14 et CD15.



**Leucémie Lymphoïde Aigüe**

**Cytoplasme agranulaire**



**Leucémie Myéloïde Aigüe**

**Granulation cytoplasmique**

Figure 6 : Analyse cytologique et coloration des blastes

Deux classifications sont utilisées pour distinguer les LLA et les LMA : la classification FAB (franco-américano-britannique) et la classification de l'OMS. La classification FAB distingue 9 types de LAM en fonction de critères cytologiques et cytochimiques. Parmi ces critères, on retrouve la morphologie des blastes (cytologie), le résultat MPO, le phénotypage, ou encore le type d'anomalie génétique. La classification de l'OMS met en évidence 4 groupes de LAM avec plus de 11 sous-types. Elle complète obligatoirement la classification FAB afin d'orienter le traitement et de déterminer le pronostic. Pour les LLA, la classification FAB et la classification de l'OMS distinguent 3 types de maladies. Les sous-types sont détaillés en fonction de l'anomalie génétique sous-jacente.

### c. Prise en charge

Du fait de leur caractère aiguë, ces leucémies évoluent rapidement et peuvent engager le pronostic vital si elles ne sont pas prises en charge dans les plus brefs délais. Avant tout traitement, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé afin d'identifier précisément le sous-type de la maladie, d'éventuelles comorbidités ainsi que d'autres complications. La décision thérapeutique sera discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). L'objectif du traitement est d'atteindre la rémission complète afin de restaurer la capacité médullaire.

La base du traitement est la même pour les LLA et les LMA à savoir une polychimiothérapie longue (jusqu'à 24 mois) et intensive. Elle est divisée en trois étapes :

- Le traitement d'induction qui a pour objectif d'obtenir une rémission complète. Il est mis en place lors d'une hospitalisation d'au moins 1 mois avec une à deux cures de chimiothérapies. Il comporte 4 phases : la réduction des blastes, l'aplasie, la régénération et la rémission ;
- Le traitement de consolidation qui a pour objectif d'éviter une rechute. Il comprend une ou plusieurs cures de chimiothérapies. Il peut conduire à une allogreffe de CSH pour les patients de moins de 60 ans ;
- Le traitement d'entretien qui n'est pas toujours nécessaire (notamment en cas de greffe) et peut être fait en ambulatoire.

Cette polychimiothérapie est généralement associée à des corticoïdes. Les molécules actives sur le cycle cellulaire sont privilégiées et vont différer selon l'origine lymphoïde ou myéloïde de la leucémie aiguë.

#### **Leucémie Aiguë Lymphoïde :**

Pour une leucémie aiguë lymphoïde, le traitement d'induction peut comprendre de la vincristine, asparaginase, dexaméthasone ± daunorubicine. Le traitement de consolidation est composé de daunorubicine, cytarabine, dexaméthasone, étoposide, tioguanine, mercaptopurine, et cyclophosphamide. Si la LLA concerne la lignée B, un anti-CD20 pourra

être associé comme le rituximab. On retrouve certaines molécules utilisées dans le traitement des tumeurs à cellules B et T matures.

### **Leucémie Aiguë Myéloïde :**

Les traitements des leucémies aiguës myéloïdes font appel à une association d'anthracyclines (daunorubicine ou idarubicine) + cytarabine pendant 3 jours puis de la cytarabine seule pendant 7 jours (protocole 3 + 7). Le traitement de consolidation est de la cytarabine qui peut conduire à une allogreffe de CSH.

Dans le cadre du traitement des patients atteints d'une LAM en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3, le Xospata® (giltéritinib) peut être utilisé en monothérapie. Dans une situation de rechute et lorsque les patients sont atteints d'une LAM CD33 positive, le Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicine) peut être employé dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Lorsque les patients sont non éligibles à une chimiothérapie intensive, ils se voient proposer des soins de support associant des agents anti-infectieux ainsi qu'une chimiothérapie par agents hypométhylants (azacitidine et décitabine ou cytarabine) ou un traitement par thérapie ciblée via l'inclusion dans des essais cliniques. Parmi ces nouvelles thérapies, on retrouve le sorafenib, l'enasidenib ou encore le vénétoclax.

Les rechutes peuvent survenir chez 60% des patients à cause de cellules résistantes au traitement. Elle est définie par la réapparition de blastes dans le sang ou la moelle osseuse avec un taux supérieur à 5%. Les rechutes sont traitées par la répétition du traitement d'induction intensif [3].

La prise en charge des complications et des effets indésirables des traitements doit également être mise en place. Des antiémétiques, des transfusions, des antalgiques ou encore des bains de bouche antiseptiques permettent de limiter ces complications (nausée, thrombopénie, douleur, mucite...) [25].

## 4. Syndrome Myélodysplasique

### a. Epidémiologie

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) ont une incidence de l'ordre de 4 à 5 cas pour 100 000 personnes par an. En 2018, 4735 nouveaux cas ont été répertoriés en France. Ces hémopathies malignes concernent principalement les sujets âgés avec une médiane d'âge, au moment du diagnostic, de 70 ans. L'incidence augmente rapidement avec l'âge des patients. En règle générale, les hommes sont plus touchés que les femmes (sex ratio 1,6/1).

On distingue deux catégories de syndrome myélodysplasique :

- Les SMD primitifs qui sont d'étiologie inconnue et comportent des anomalies génétiques dans moins de 50% des cas. Cette catégorie ne concerne généralement qu'une à deux lignées cellulaires ;
- Les SMD secondaires à un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'une autre hémopathie maligne. Cette catégorie représente 80% des SMD. Les 20% restants ont pour origine une exposition répétée à des hydrocarbures aromatiques, des benzènes ou encore des pesticides et herbicides agricoles. Cette catégorie concerne plusieurs lignées cellulaires dans lesquelles de nombreuses anomalies génétiques sont retrouvées.

A 5 ans, la survie globale est de 42% avec un meilleur taux de survie pour les femmes (48%) que pour les hommes (37%). Dans la majorité des cas, l'évolution se fera vers une aggravation des cytopénies. Dans 30 à 40% des cas, l'évolution se fera vers des leucémies myéloïdes aiguës difficiles à traiter. A ce titre, les SMD constituent les plus fréquents des états pré-leucémiques chez les adultes [27].

### b. Physiopathologie et symptômes

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un ensemble de maladies caractérisées par une production insuffisante de cellules sanguines matures saines. Les progéniteurs, appelées blastes, ne fonctionnent pas correctement et s'accumulent dans la moelle osseuse

et le sang. Ils peuvent concerner une seule lignée cellulaire ou plusieurs entraînant une diminution des érythrocytes, des leucocytes et des thrombocytes aboutissant à des pancytopénies. Cette diminution du nombre de cellules circulantes contraste avec une moelle osseuse généralement riche.

Dans de nombreux cas, les syndromes myélodysplasiques sont asymptomatiques notamment dans les premiers stades de la maladie. Les symptômes qui vont apparaître dépendront de la lignée cellulaire affectée. Lorsque l'érythropoïèse est concernée, un syndrome anémique sera présent par érythropénie. L'atteinte de la mégacaryocytopoïèse sera à l'origine d'un syndrome hémorragique par thrombopénie. Enfin, l'atteinte de la granulopoïèse ou de la monocytopoïèse donnera lieu à des syndromes infectieux du fait d'une neutropénie. Dans certains cas, toutes les lignées cellulaires sont concernées ce qui peut déclencher l'ensemble de ces syndromes. Les symptômes qui en résultent sont la fièvre, les infections fréquentes, la fatigue, des ecchymoses et des saignements ou encore de la pâleur. Cependant, ils ne sont pas spécifiques de cette pathologie. *A contrario* de nombreuses hémopathies malignes, les syndromes myélodysplasiques ne sont pas associés à une organomégalie.

Le diagnostic d'un syndrome myélodysplasique se fait généralement au détour d'un résultat d'une prise de sang anormale. Celle-ci va révéler une anémie isolée arégénérative accompagnée par d'autres cytopénies. Dans ce cas, on cherche à identifier la présence d'un trouble hématologique pour ensuite poser le diagnostic différentiel entre une leucémie et un syndrome myélodysplasique. Un myélogramme est pratiqué afin de mettre en évidence une blastose médullaire de faible intensité ( $\leq 20\%$  de blastes médullaires) ainsi que des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées. Ces anomalies morphologiques peuvent être confirmées à l'aide d'une biopsie ostéo-médullaire (BOM). Elle fait en particulier apparaître les anomalies morphologiques des cellules myéloïdes (dysmyélopoïèse) avec une apoptose excessive des précurseurs érythroïdes les plus différenciés.

Les anomalies chromosomiques sont recherchées à l'aide d'un caryotype ou par hybridation *in situ*. Elles mettent en évidence la perte ou le gain des chromosomes 5, 7, 8 ou 20. Des translocations équilibrées ou non et des hyperméthylations des gènes suppresseurs

de tumeurs peuvent être présents. Ces examens complémentaires ont un but à la fois de diagnostic mais également de pronostic et d'adaptation thérapeutique.

La classification la plus utilisée est celle de l'OMS qui distingue les différents syndromes myélodysplasiques en se basant sur une classification clinique et une classification cellulaire.

- La classification cellulaire prend en compte l'apparence des cellules et de la moelle osseuse, le degré de dysplasie, les mutations génétiques et l'évolution du syndrome ;
- La classification clinique distingue les SMD en fonction du facteur principal qui a conduit à l'apparition de la maladie.

Ainsi, 6 catégories de syndrome myélodysplasique regroupent 10 sous-types. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer la cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU), l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) ou encore le syndrome myélodysplasique avec del 5q.

Le pronostic de la maladie est établi à l'aide du score R-IPSS (*International Prognostic Scoring System*) qui se base sur les résultats de l'hémogramme, du taux de blastes et des anomalies cytogénétiques. Ce score établit le risque que le SMD a d'évoluer vers une leucémie aiguë voire le décès du patient en donnant une approximation de la survie médiane. Les SMD sont classés selon leur gravité allant du groupe dit de faible risque au groupe de haut risque. Chez les enfants, le score R-IPSS n'est pas appliqué car il n'a pas fait l'objet d'un consensus.

### c. Prise en charge

L'objectif de la prise en charge des syndromes myélodysplasiques est d'améliorer la qualité de vie des patients tout en retardant l'évolution vers une leucémie aiguë. Pour les patients les plus jeunes, la prise en charge vise à obtenir la guérison après la greffe de CSH. La mise en place d'un traitement est conditionnée par l'âge du patient et le score R-IPSS.

Le traitement des SMD est dépendant du score R-IPSS et de l'agressivité de la maladie. A ce titre, on distingue deux protocoles :

- SMD de haut grade : Chimiothérapie intensive qui se restreint au sujet jeune sans caryotype défavorable avant de procéder à une allogreffe. Traitement par azacitidine (agent hypométhylant) pour les autres patients ;
- SMD de bas grade : Abstention thérapeutique lorsque la pancytopénie est modérée. Si l'atteinte est plus importante, le traitement de l'anémie se fera par érythropoïétine (EPO), thalidomide ou lénalidomide. Le traitement de la neutropénie se fera par G-CSF sur de très courte durée. Le traitement de la thrombopénie se fait par agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, Nplate® (romiplostim) et Revolade® (eltrombopag).

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ne peut être mise en place que chez les patients pour lesquels il existe un donneur compatible qu'il soit apparenté ou non. Elle reste à ce jour le seul traitement qui permet de guérir cette maladie.

Récemment la HAS a donné un avis favorable au remboursement du médicament Reblozyl® (luspatercept) pour traiter les patients atteints d'une anémie dépendante de la transfusion due à un SMD [28].

Le traitement des symptômes permet également d'améliorer la qualité de vie des patients. Il peut s'agir de transfusion sanguine afin de minorer l'anémie, la thrombopénie et de réduire le risque d'infection. Ces dernières sont également traitées par des antibiotiques à spectres larges (amoxicilline associée à l'acide clavulanique voire de la ciprofloxacine). Un traitement par chélateurs du fer peut également être prescrit chez les patients régulièrement transfusés pour éviter les surcharges en fer.

## II. Venclyxto® (vénétoclax)

### 1. Mécanismes d'actions

#### a. Apoptose

L'apoptose est une fonction essentielle de l'organisme qui déclenche la mort des cellules par activation d'un signal d'autodestruction. C'est un mécanisme de régulation génétiquement programmé qui participe à la survie des organismes multicellulaires. Il permet de supprimer les cellulaires anormales ou vieilles. Elle se distingue de la nécrose qui, elle, provoque un syndrome inflammatoire.

Il existe deux voies qui gouvernent l'apoptose :

- La voie extrinsèque qui implique la super-famille des récepteurs aux facteurs de nécrose tumorale (TNF). Elle est appelée la voie des récepteurs de mort cellulaire ;
- La voie intrinsèque qui correspond à la super-famille des Bcl-2, encore appelée voie mitochondriale.

La voie extrinsèque est activée lorsque les ligands se lient à leurs récepteurs de mort cellulaire à la surface de la membrane. Il existe plusieurs types de récepteurs comme le Tumor Necrosis Factor Receptor (TNFR), le DR (Death Receptor) ou encore le TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligands) [29] [30]. Une fois active, la partie intracytoplasmique des récepteurs, le domaine de mort (Death Domain) va se trimériser. Il s'en suivra l'activation de la cascade apoptotique qui implique les caspases 8, 3, 6 et 7.

L'activation de la voie intrinsèque est généralement liée à un stress intracellulaire comme l'altération de l'ADN. Cette voie est régulée par la famille des protéines Bcl2 qui est divisée en 3 entités :

- Les protéines anti-apoptotiques (BCL2, MCL1, BCLx ...) ;
- Les protéines pro-apoptotiques (PUMA, BAD, BIM ...) ;
- Les protéines de médiation apoptotique (BAK, BAX ...).

L'évolution de la cellule, prolifération ou apoptose, est le résultat de l'équilibre entre ces 3 types de protéines.

A l'état normal, les protéines anti-apoptotiques régulent la perméabilité de la membrane mitochondriale externe par inhibition des protéines médiatrices de l'apoptose (*BAX* et *BAK*).

Lorsqu'un signal apoptotique est émis, par exemple l'altération de l'ADN ou l'absence de facteurs de croissance, les protéines pro-apoptotiques sont activées. Elles vont déclencher la cascade apoptotique soit par inhibition des protéines anti-apoptotiques soit par activation des protéines de médiation. Ainsi, la membrane mitochondriale devient perméable sous l'action des protéines de médiation apoptotique. Dès lors le cytochrome C mitochondrial est libéré et la caspase 9 est activée conduisant à l'apoptose.

La voie intrinsèque est la plus impliquée dans les hémopathies malignes. On retrouve une surexpression des protéines anti-apoptotiques comme le *Bcl2* qui conduit à la survie des cellules [31].

Plusieurs études ont mis en évidence que la plupart des LLC montrent une surexpression de *Bcl2*. A l'origine de celle-ci, une hypométhylation de *BCL2* ou une altération de la régulation post-transcriptionnelle a été remarquée [32] [33].

Cette surexpression du *Bcl2* est parfois accompagnée par l'activation ou l'inhibition anormale des protéines *BH3* ainsi qu'une perte d'expression des protéines de médiation apoptotique (*BAX* et *BAK*). Cette surexpression du *BCL2* a également été retrouvée dans le myélome multiple, le lymphome du manteau ou encore la leucémie lymphoïde aiguë [33].

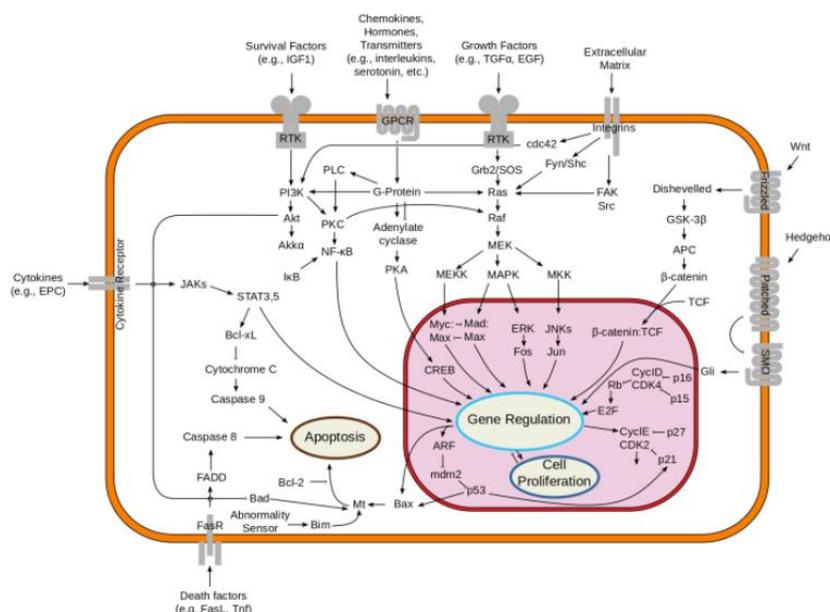


Figure 7 : Les voies de signalisation de l'apoptose cellulaire

## b. Inhibiteur du B-cell lymphoma 2

Le ciblage thérapeutique de l'apoptose et en particulier de *Bcl2* est connu depuis longtemps. Il a été démontré que l'évolution cellulaire, prolifération ou apoptose, est principalement conditionnée par le taux de protéines de médiation *BAX* et *BAK*. Pour rappel, la concentration de ces protéines est elle-même déterminée par le niveau intracellulaire de protéines pro-apoptotiques (*BH3*) et anti-apoptotiques (*Bcl2*).

Ainsi, une meilleure connaissance de l'homéostasie apoptotique a permis de déterminer que l'inhibition du mécanisme anti-apoptotique de *Bcl2* constitue un axe de développement clinique.

Tout d'abord, l'obatoclast et gossypol, des inhibiteurs non sélectifs des protéines *Bcl2*, ont été développés. Cependant, leurs activités thérapeutiques restent partielles même associées au rituximab [34].

Ensuite, le navitoclax, un *BH3* mimétique de deuxième génération a fait l'objet d'un développement clinique dans la LLC. Néanmoins, son mécanisme d'action entraîne également l'inhibition de *BCLx* exprimée dans les plaquettes et donc une apoptose plaquettaire. De ce fait, des thrombopénies aiguës ont été observées ce qui a conduit à l'arrêt du développement.

Les résultats prometteurs de ces recherches ont permis de démontrer l'intérêt de développer des inhibiteurs spécifiques du *Bcl2* [35] [36].

Ainsi, le Venclyxto® (vénétoclax) a été développé pour inhiber spécifiquement *Bcl2* sans inhibition de *BCLx* et *BCLw* limitant la toxicité plaquettaire. Cette petite molécule se lie directement au sillon de liaison du domaine *BH3* de *BCL-2*, en déplaçant les protéines pro-apoptotiques contenant le motif *BH3* telles que *BIM*, pour initier la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe. La formation de pores au niveau de la paroi mitochondriale entraîne la libération du cytochrome C et d'autres facteurs qui activent les caspases et l'apoptose [37].

Dans les études précliniques, vénétoclax a exercé une activité cytotoxique sur les cellules tumorales surexprimant *BCL-2* [38] [39].

### c. Syndrome de Lyse tumorale

Le mécanisme d'action du vénétoclax permet de limiter le risque de toxicité plaquettaire. Cependant, l'activité cytotoxique du médicament est importante et entraîne des syndromes de lyse tumorale (SLT).

Le syndrome de lyse tumorale est provoqué par la dégradation des cellules malignes qui conduit à la libération des composants intracellulaires.

Il survient généralement dans les premiers jours suivants l'instauration du traitement. Il n'est pas exclusivement lié à l'utilisation du vénétoclax et peut survenir lors de la mise en place d'une radiothérapie, d'une chimiothérapie ou d'un traitement par stéroïde. Les chimiothérapies entraînent plus fréquemment des SLT lorsque la masse tumorale est importante [40].

Physiologiquement, on distingue deux types de syndrome de lyse tumorale dont l'un précède généralement l'autre :

- Le syndrome de lyse tumorale biologique ;
- Le syndrome de lyse tumorale clinique.

Le SLT biologique est dû à la dégradation des cellules malignes. Dans un premier temps, il entraîne une libération du potassium et du calcium intracellulaire conduisant à une hyperkaliémie et une hypercalcémie. Celles-ci sont à l'origine d'arythmie cardiaque. Ensuite, la libération d'acides nucléiques, de protéines et de métabolites intracellulaires perturbe l'homéostasie électrolytique qui peut conduire au décès du patient.

Le SLT clinique survient lorsque les cristaux d'acide urique commencent à précipiter dans les tubules rénaux. La filtration glomérulaire s'en trouve réduite ce qui entraîne la cristallisation du phosphate de calcium dans les voies rénales. Les lésions rénales entraînent une nouvelle augmentation des taux plasmatiques de potassium. Il en résulte une acidose qui accélère la cristallisation de l'acide urique. A ce stade, la situation devient incontrôlable et provoque le syndrome de lyse tumorale clinique. Néanmoins, une prophylaxie appropriée permet d'éviter le SLT clinique [41].

La prophylaxie repose sur l'évaluation du risque de SLT des patients. Elle est déterminée en fonction de la taille des ganglions atteints et du nombre de lymphocytes circulants. Les patients sont ensuite classés en risque faible, risque intermédiaire et haut risque de SLT. En fonction de ces catégories, la prophylaxie est la suivante :

- Risque faible : surveillance, mesure des paramètres biologiques, hydratation par voie IV et allopurinol si nécessaire ;
- Risque intermédiaire : hydratation intensive et allopurinol jusqu'à 7 jours ;
- Risque élevé : hydratation par voie IV et administration de Fasturtec® (rasburicase).

Lorsqu'un syndrome de lyse tumorale se déclenche, le traitement suivant doit être mis en place :

- Hydratation par soluté normal ou isotonique ;
- Administration de Fasturtec® (rasburicase) ;
- Administration de gluconate de calcium pour réduire l'hypercalcémie ;
- Monitoring cardiaque si hyperkaliémie ;
- Dialyse jusqu'à récupération de la fonction rénale.

Lors du développement clinique de vénétoclax, des syndromes de lyse tumorale ont été identifiés chez des patients au cours d'une étude clinique de phase I. Afin de diminuer les risques, les patients suivants ont reçu une dose initiale de 50mg au lieu de 100mg. Une augmentation progressive des doses a été mise en place jusqu'à atteindre la dose prévue de 400mg par jour. Par la suite, ce schéma d'augmentation progressive des doses a été appliqué à tous les essais cliniques. Désormais, la première dose de vénétoclax est de 20mg pendant une semaine avec une augmentation progressive de la dose par palier pendant 5 semaines jusqu'à la dose cible de 400 mg par jour [42].

## 2. Informations sur le produit

### a. Présentation et indications

Les présentations commercialisées en France sont les suivantes :

- VENCLYXTO® (vénétoclax) 10 mg en boîte de 14 comprimés pelliculés
- VENCLYXTO® (vénétoclax) 50 mg en boîte de 7 comprimés pelliculés
- VENCLYXTO® (vénétoclax) 100 mg en boîte de 7 comprimés pelliculés
- VENCLYXTO® (vénétoclax) 100 mg en boîte de 14 comprimés pelliculés
- VENCLYXTO® (vénétoclax) 100 mg en boîte de 112 comprimés pelliculés

Ce médicament a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché initiale le 5 décembre 2016 via une procédure centralisée. Il est commercialisé en France depuis 2017. Il est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Il est remboursé à 100% pour les indications ouvrant droit au remboursement par l'Assurance Maladie [43] [44].

A l'origine, ce médicament a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché dans le cadre de la prise en charge des Leucémies Lymphoïdes Chroniques, en monothérapie, pour les deux indications suivantes :

- Une LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ;
  - o Cette première indication bénéficie d'un SMR insuffisant et d'une ASMR V (absence de progrès thérapeutique) ;
- Une LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ;
  - o Cette deuxième indication bénéficie d'un SMR important et d'une ASMR (absence de progrès thérapeutique).

Puis en 2018, une extension d'indication thérapeutique a été approuvée sur la base des résultats de l'étude de phase III MURANO. Dans cette étude, vénétoclax est associé à un anti-CD20, le rituximab *versus* la bendamustine qui est associée au rituximab. L'indication

thérapeutique qui en découle est : « Venclyxto en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

- Cette indication thérapeutique bénéficie d'un remboursement par la collectivité avec un SMR important et d'une ASMR IV (mineure).

En 2020, une extension d'indication thérapeutique a été approuvée sur la base des résultats de l'étude de phase III CLL14 en associant vénétoclax avec un autre anti-CD20, l'obinutuzumab.

« Venclyxto, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. »

- Cette indication n'est pas remboursée par la collectivité et n'a pas fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence de la HAS

En 2021, une extension d'indication thérapeutique supplémentaire a été obtenue dans la prise en charge des Leucémies Aiguës Myéloïdes qui est la suivante :

- « Venclyxto® en association avec un agent hypométhylant est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive. »
  - Cette indication thérapeutique fait l'objet d'un SMR important (en association à l'azacitidine) mais d'un SMR insuffisant (en association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine) ainsi qu'une ASMR III (modérée) (en association à l'azacitidine).
  - Actuellement, elle est prise en charge dans le cadre d'un relais d'ATU de cohorte d'extension.

#### b. Posologie et mode d'administration

A l'instar des biothérapies et des thérapies ciblées, le vénétoclax doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des anticancéreux. L'instauration du traitement peut entraîner un syndrome de lyse tumorale (SLT) De ce fait, l'instauration du

traitement doit se faire après évaluation du risque de SLT et la mise en place d'une prophylaxie adaptée.

Quelle que soit l'indication traitée, le médicament devra être administré de manière progressive en débutant par une faible dose jusqu'à atteindre la posologie de maintenance. Une titration du médicament ainsi que la surveillance des valeurs biologiques devront être opérées régulièrement.

Le schéma posologique varie selon si le médecin prend en charge une leucémie lymphoïde chronique ou une leucémie myéloïde aiguë.

Pour la LLC, la dose initiale est de 20 mg une fois par jour pendant 7 jours. Puis la dose sera augmentée à 50 mg une fois par jour pendant les 7 jours suivants avant d'augmenter à 100 mg pendant 7 jours puis à 200 mg également pendant 7 jours et enfin 400 mg par jour. Cette dernière dose correspond à la posologie d'entretien.

<b>Semaine</b>	<b>Dose quotidienne de vénétoclax</b>
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Figure 8 : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LLC

L'objectif est de diminuer progressivement la masse tumorale sans provoquer le syndrome de lyse tumorale.

Lorsque vénétoclax est associé avec l'obinutuzumab, il doit être administré pendant 12 cycles au total. Lors des 6 premiers cycles, vénétoclax est associé au l'obinutuzumab. Il doit être administré en monothérapie au cours des 6 cycles suivants.

Lors d'une association avec le rituximab, l'anti-CD20 sera administré après que le patient a terminé le schéma d'escalade posologique et dès lors qu'il recevra une dose quotidienne de 400 mg de vénétoclax.

Pour la leucémie aiguë myéloïde, le schéma de titration est beaucoup plus courts. En effet, le patient reçoit 100 mg de vénétoclax le premier jour, puis 200 mg le deuxième jour et enfin 400 mg le troisième jour et au-delà.

<b>Jour</b>	<b>Dose quotidienne de vénétoclax</b>
1	100 mg
2	200 mg
3 et au-delà	400 mg

Figure 9 : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LAM

Des agents hypométhylants peuvent être associés au vénétoclax comme l'azacitidine ou la décitabine dans la LAM.

Dans le cas de l'azacitidine, l'association débute le premier jour du premier cycle de vénétoclax. Il est administré du 1<sup>er</sup> jour au 7<sup>ème</sup> jour de chaque cycle.

La décitabine est également associée à partir du 1<sup>er</sup> jour du 1<sup>er</sup> cycle de vénétoclax. Elle sera administrée du 1<sup>er</sup> jour au 5<sup>ème</sup> jour de chaque cycle [45].

#### c. Effets indésirables et contre-indications

Au cours du développement clinique dans la LLC, les effets indésirables les plus fréquents qui ont été identifiés sont les suivants :

- Troubles de la NFS (neutropénie, anémie) ;
- Troubles digestifs (diarrhée, nausée) ;
- Infections (infections des voies respiratoires, pneumonie, septicémie) ;
- Syndrome de lyse tumorale ;
- Fatigue secondaire à l'anémie.

Les essais cliniques dans les leucémies aiguës myéloïdes ont mis en évidence les effets secondaires suivants :

- Troubles de la NFS (thrombocytopenie, neutropénie, anémie) ;
- Troubles de l'homéostasie (hyperkaliémie)
- Infections (pneumonie, septicémie) ;

- Hémorragie, vertige, anorexie ;
- Fatigue.

Ces effets indésirables sont influencés par l'association au rituximab, obinutuzumab, l'azacitidine et la décitabine [39].

Du fait de ces effets indésirables, le médicament ne doit pas être administré aux personnes qui souffrent d'une infection grave non contrôlée.

De plus, ce médicament est métabolisé par le cytochrome CYP 3A. L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de ce cytochrome hépatique est à proscrire. En effet, l'exposition au vénétoclax pourrait s'en trouver augmenter. Parmi les inhibiteurs puissants du CYP3A, on retrouve les antifongiques de la famille des imidazoles (ex : kétoconazole) et triazoles (ex : posaconazole), les antirétroviraux (ex : ritonavir) ou encore des antibiotiques de type macrolide (ex : clarithromycine). Les inducteurs du CYP 3A comme les antibiotiques de la famille des rifamycines peuvent diminuer le taux sérique du vénétoclax.

Chez tous les patients, l'administration concomitante de millepertuis est également contre-indiquée.

Les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés jusqu'à ce que la population de lymphocytes B ait été reconstituée.

Même s'il n'existe pas de données sur la fertilité, les femmes en âge de procréer doivent éviter le démarrage d'une grossesse pendant le traitement et au moins 30 jours après la fin du traitement. Une contraception hautement efficace doit être instaurée avant de début le traitement.

Par ailleurs, les études de toxicité embryo-fœtale chez l'animal ont mis en évidence une potentielle toxicité fœtale du vénétoclax en cas d'administration lors d'une grossesse. Les études ont également mis en évidence un effet toxique sur la reproduction [45].

### III. Business intelligence appliquée à Venclyxto®

#### 1. Marché de la LLC et son environnement

##### a. Données de marché

Le marché de la Leucémie Lymphoïde Chronique, en France, peut être estimé à partir de données épidémiologiques. La prévalence indique le nombre de cas d'une maladie à un moment donné, l'incidence indique le nombre de nouveau cas sur une période et la mortalité dénombre les décès sur cette même période. Pour la leucémie lymphoïde chronique, la prévalence est de 23 000 personnes (88 pour 100 000) en 2018. La même année, l'incidence annuelle est estimée à 4 674 cas tandis que la mortalité est estimée à 3 798. Cette mortalité tend à diminuer du fait de la mise sur le marché de nouveaux médicaments au cours des 15 dernières années. Néanmoins, ces données de mortalité sont très variables d'une source à l'autre. Il est donc difficile d'interpréter la dynamique du marché sur la base du différentiel entre l'incidence et le nombre de décès. Nous retiendrons la conclusion du rapport d'étude des registres des cancers du réseau FRANCIM qui met en évidence une stabilisation du nombre de LLC entre 1990 et 2010 puis une légère diminution jusqu'en 2018 [46].

Lorsqu'un médicament est lancé, l'industriel et les autorités de santé (EMA ou ANSM, HAS et CEPS) s'intéressent au nombre de patients qui pourront théoriquement bénéficier de ce traitement. Une population cible pour le médicament est calculée à partir de l'incidence de la maladie. Ce calcul est également conditionné par l'indication retenue dans l'autorisation de mise sur le marché voire, de manière plus restrictive, par les modalités de remboursement. Pour un médicament, la population cible correspond au nombre de patients maximal et calculé qui peuvent théoriquement bénéficier de ce traitement. Elle constitue également la base du marché d'un nouveau médicament.

Pour Venclyxto® (vénétoclax, AbbVie), le marché d'intérêt est celui de la leucémie lymphoïde chronique et plus précisément des thérapies orales. Il regroupe Imbruvica® (Ibrutinib, Janssen), Calquence® (Acalabrutinib, AstraZeneca), Zydelig® (Idelalisib, Gilead) et Venclyxto® (Vénétoclax, AbbVie).

Pour bien comprendre la logique du calcul d'une population cible, nous pouvons citer comme exemple celui utilisé pour Venclyxto® dans son avis de la commission de la transparence de la HAS publié en septembre 2019. L'indication concernée est l'association du vénétoclax au rituximab chez les patients atteints de LLC et ayant reçus au moins un traitement antérieur. La base du calcul repose sur l'incidence la plus récente, soit 4 674 en 2018 [40]. Dans la première partie, nous avons précisé que les patients au stade B et C requièrent un traitement. Donc 40% des patients sont traités réduisant notre population à 1 870 patients par an [47]. Enfin, environ 78% de ces patients seront réfractaires à une première thérapie ciblée soit 1 459 patients par an [48].

Les populations cibles des autres traitements oraux de la Leucémie Lymphoïde Chronique sont les suivantes :

- Zydelig® [49] [50] :
  - Indication « en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur » > population cible de 1 400 patients par an ;
  - Indication « en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de LLC comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les adultes présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ». Cette indication a été restreinte au patient « qui ne sont pas éligibles à aucun autre traitement » suite à la mise sur le marché de l'ibrutinib. La seconde population cible était de 60 à 200 patients par an avant d'être réduite à 20 patients par an.
- Imbruvica® [51] [52] [53] :
  - Indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur ». Cette indication a évolué vers « en association au rituximab, à savoir les patients atteints d'une LLC, non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53 ». La population cible était de 1 400 patients par an pour la première indication puis de 860 patients pour la seconde indication ;

- Indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de LLC comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les adultes présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ». La population cible est de 60 à 200 patients par an.
- Venclyxto® [54] [55] :
  - Indication « en monothérapie pour le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B » et « en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ». La population cible est de 1 000 patients ;
  - Indication « en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur ». La population cible calculée est de 1 500 patients par an.
- Calquence® [56] :
  - Indication « en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la LLC chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 lorsqu'ils sont inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose » et « chez les patients adultes présentant une délétion 17p ou mutation TP53 ». La population cible est de 1 050 patients par an ;
  - Indication « en monothérapie pour le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus de la LLC uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 ». La population cible est de 1 500 patients par an.

Au-delà des données épidémiologiques, il est possible d'obtenir des informations sur un marché à partir de données collectées en interne et par différentes agences expertes en données de santé. En premier lieu, chaque entreprise du médicament connaît les volumes

qu'elles vendent quotidiennement. Ce sont les données de ventes internes. Néanmoins, elles ne donnent pas de renseignement sur la position des concurrents.

Pour obtenir ces données, la France est le seul pays à s'être doté d'un groupement d'intérêt économique dont le but est de créer des statistiques, des études et des bases de données sur le suivi des ventes des médicaments en pharmacie de ville et à l'hôpital. Ce groupement, le GERS, a été créé pour l'ensemble des acteurs du système de santé. Pour mettre à jour ces données de ventes, l'ensemble des grossistes-répartiteurs et des laboratoires communiquent quotidiennement au GERS le nombre d'unités vendues pour chaque médicament et sur chaque point de ventes (officines et établissements de santé). Chaque jour, il est donc possible de connaître le nombre d'unités vendues aux officines et à l'établissement de santé. Ces données sont appelées « Gers sell in » pour les entrées en officine et « stathop » pour les consommations intra-hospitalières. Il est également possible de connaître le nombre d'unités vendues par les officines et les établissements de santé (en rétrocession) ; données appelées « Gers sell out ». Le « Gers sell out » a pour intérêt de connaître les quantités réellement délivrées aux patients ainsi que les quantités stockées par les officines et établissement de santé en calculant la différence entre « Gers sell in » et « Gers sell out ». Par ailleurs, la différence entre les données de ventes internes et les données de « Gers sell in » permet de connaître le niveau de stock et/ou d'exportation réalisés par les grossistes-répartiteurs. Lorsque le laboratoire vend directement ses médicaments aux officines alors les ventes internes correspondent au « Gers sell in ».

Les données que nous obtenons par le Gers sont rattachées au lieu de délivrance. De ce fait, nous ne connaissons pas l'origine des prescriptions médicales. Les données liées à l'origine des prescriptions sont nécessaires lorsque le lieu de prescription diffère de celui de la délivrance. C'est le cas, par exemple, des périodes de vacances car les patients peuvent se faire délivrer leur traitement sur leur lieu de villégiatures. Ainsi, les unités qui sont prescrites sur un secteur sont délivrées sur un autre secteur. Ce problème est appelé « *travelling prescription* ».

Lorsque le travail d'un délégué médical aboutit à la prescription d'un médicament dans son secteur, ledit médicament peut ainsi être délivré dans un autre secteur. Dans ce cas, quelle source de données pouvons-nous utiliser ? Les données correspondant au lieu de prescription

ou celle correspondant au lieu de la délivrance ? Il est considéré que c'est l'action du délégué médical du lieu de prescription qui a contribué à la prescription du médicament. Il bénéficiera de la prime. Nous avons vu que les données du GERS permettent de connaître le lieu de délivrance mais pas l'origine de la prescription. Pour répondre à ce problème une agence de données de santé a créé un large panel de pharmacies qui déclare l'origine des prescriptions délivrées. Ces données sont regroupées sous le nom de « GersOrigin » et « Xponent ».

Que ce soit pour le « Gers sell in », « Gers sell out », « Stathop », « Xponent » et « GersOrigin », ces données sont remontées quotidiennement. Il est donc possible de les acheter sur une base quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle. Le coût augmente avec la finesse des données.

Cependant, ces données ne sont pas disponibles à un niveau géographique extrêmement fin. La plus petite unité utilisée est ce que l'on appelle l'Unité Géographique d'Analyse (UGA). Une UGA regroupe l'ensemble des officines et/ou prescripteurs d'une zone. En France, il existe 746 UGA. Derrière chaque UGA, il existe un regroupement d'Agrégats de Points de Ventes (APV). Cette unité est la plus petite utilisée par les agences, elles regroupent 3 à 10 officines, mais n'est pas disponible dans les données achetées. Même si les UGA sont communes à toute l'industrie pharmaceutique, chaque laboratoire crée son propre marché. Généralement, ce marché national est divisé en plusieurs grandes régions qui sont-elles mêmes divisées en secteur dont l'unité de base est l'UGA. Les secteurs et les régions sont donc variables d'un laboratoire à un autre et d'une aire thérapeutique à une autre.

#### b. Indicateurs de performance

Lorsque nous nous sommes penchés sur les données épidémiologiques, nous avons remarqué que plusieurs médicaments sont susceptibles de cibler, tout ou partie, de la même population et donc de traiter le même patient. De ce fait, le choix du traitement se fait par le corps médical. Chaque médicament aura donc une part dans le marché.

La part de marché peut être calculée en nombre de boîtes (UN ou UCD), en unité équivalente (UNEQ) ou en patients. On distingue les unités (UN) en deux catégories : les boîtes

ou les UCD. Les boîtes, qui regroupent plusieurs unités de médicaments, correspondent à l'unité de dispensation des pharmacies de ville et sont identifiées par un code CIP (code identifiant de présentation) à 13 chiffres assurant la traçabilité. A l'hôpital, l'unité de dispensation est l'UCD (Unité Commune de Dispensation), correspondant à la plus petite unité qui peut être dispensée (un comprimé, un stylo injecteur ...) dont la traçabilité est assurée par un code UCD à 13 chiffres. La part de marché en UN (boîte ou UCD) n'est pas la plus pertinente car il peut exister plusieurs dosages pour un même médicament. Par exemple, Imbruvica® est disponible en 140 mg par 30 comprimés, en 140 mg par 90 gélules et en 420MG par 30 comprimés. Une boîte de l'un n'est pas équivalente à une boîte de l'autre. Pour résoudre ce problème, l'ensemble des boîtes peut être converti en unité équivalente à la posologie d'entretien. Par exemple, la posologie d'entretien d'Imbruvica dans le traitement de la LLC est de 420 mg par jour. Ainsi, la boîte de 420 mg par 30 comprimés correspond à 1 UNEQ, celle de 140 mg par 90 gélules à une autre UNEQ et celle de 140 mg par 30 comprimés à 1/3 d'UNEQ. La même logique de calcul peut s'appliquer aux UCD lorsqu'on veut les convertir en boîtes puis en UNEQ. Par exemple, 1 UCD de 140 mg d'Imbruvica® correspond à 1/90 d'une boîte de 420 mg de 30 comprimés. Le calcul de part de marché en UNEQ est employé pour comparer la position concurrentielle des acteurs au niveau régional. L'UNEQ est également utilisée pour définir les objectifs de la force de vente. Néanmoins, le calcul des UNEQ ne reflète pas le nombre de patients qui prennent le médicament. Ces UNEQ n'intègrent pas des paramètres comme l'observance, le taux d'utilisation du dosage dans la pathologie considérée, les ajustements de doses ou encore la durée des traitements.

La part de marché en patients est donc l'indicateur le plus pertinent pour suivre son marché. Le pourcentage d'utilisation d'un dosage dans une indication, dans le cas d'un médicament multi-indications, peut être obtenu en réalisant une étude de marché auprès d'un panel de pharmacies. Les données sont ensuite extrapolées afin d'avoir des résultats représentatifs des prescriptions au niveau national. Les ajustements de doses peuvent être évalués grâce à des études de cas patients réalisées auprès des médecins prescripteurs. Ces données sont également extrapolées. En ce qui concerne le taux d'observance, il est difficile de trouver un consensus grâce aux études de marché. La littérature fait état d'études récentes dans le cadre de la prise en charge de leucémies myéloïdes chroniques par les inhibiteurs de la tyrosine kinase. L'observance mesurée était comprise entre 67 à 95% (rapport observance

médicament, académie de pharmacie). Enfin si dans un même marché, des médicaments sont conditionnés par 30 comprimés et d'autres par 28 comprimés, une harmonisation de la durée des traitements doit être réalisée.

- Coefficient de temps :  $\frac{\text{nombre de comprimés}}{365/12}$
- CC UN en UCD : nombre de doses dans une boîte
- CC UN en UNEQ :  $\frac{\text{nombre de milligrammes par boîte de maintenance}}{\text{nombre de milligrammes par boîte}}$
- CC UN en PATIENT :  $\frac{\% \text{ utilisation dosage dans la pathologie}}{\frac{\text{CC UN en UNEQ}}{\frac{\text{taux d'observance}}{\text{CC ajustement de dose}}}} * \text{CC de temps}$
- CC UCD en UN : nombre d'UCD par boîte
- CC UCD en UNEQ :  $\frac{\text{nombre de milligrammes par boîte de maintenance}}{\text{nombre de milligrammes par UCD}}$
- CC UCD en PATIENT :  $\frac{\% \text{ utilisation dosage dans la pathologie}}{\frac{\text{CC UCD en UNEQ}}{\frac{\text{taux d'observance}}{\text{CC ajustement de dose}}}} * \text{CC de temps}$
- CC UNEQ en PATIENT : CC UN ou UCD en PATIENT \* CC UN ou UCD en PATIENT

D'autres indicateurs sont également utilisés pour suivre l'évolution du marché et de sa position par rapport aux concurrents. Nous pouvons citer, par exemple, le suivi de l'évolution du nombre total de patients. Cet indicateur nous permet de connaître les grandes tendances du marché. En effet, le gain ou la perte de part de marché est toujours à interpréter par rapport l'évolution globale du marché.

Certains médicaments sont uniquement disponibles à l'hôpital, d'autres sont disponibles à la fois en ville et à l'hôpital, et d'autres sont initiés à l'hôpital puis délivrés en ville. Dans ce cas, il est nécessaire de suivre le poids que représente chaque marché dans le marché total.

Les quotas situent les ventes d'une zone géographique par rapport aux ventes nationales pour un produit ou un marché donné. En général, un quota produit et un quota marché sont calculés par secteur. Le quota produit correspond à la contribution d'un secteur aux ventes de son produit en France. Le quota marché correspond à la contribution d'un secteur aux ventes du marché en France. La somme des quotas de tous les secteurs fait 100. La comparaison de ces deux quotas pour un secteur permet d'évaluer la marge de progression.

Ces indicateurs peuvent être suivis sur l'ensemble du marché ou sur une partie de celui-ci. Ainsi, des sous-analyses peuvent être réalisées en regardant spécifiquement le marché

hospitalier, le marché de ville ou les DOM-TOM que ce soit à un niveau national, sectoriel ou par UGA.

Ces indicateurs peuvent être combinés pour former des ratios. Les ratios permettent à la fois de comparer sa position concurrentielle dans un secteur par rapport à la situation au national mais également de comparer plusieurs secteurs entre eux. Le ratio d'implantation reflète la part de marché d'un secteur par rapport à la part de marché nationale. Le ratio de contribution compare la contribution du secteur aux ventes nationales pour son produit par rapport à la contribution des concurrents aux ventes nationales sur l'ensemble du marché.

- RTCA :  $\frac{\text{Quota produit d'un niveau géographique}}{\text{Quota marché du même niveau géographique}}$
- RI :  $\frac{\text{PDM du produit sur un niveau géographique}}{\text{PDM du produit au national}}$

La période d'analyse est variable. Elle sera plus rapprochée dans le cadre d'un lancement, par exemple mensuelle, que pour un produit mature. Cependant, des données hebdomadaires, *ie.* avec une fréquence très courte, seront plus sujettes aux variations que des données en cumul mobile 3 mois voire annuelles. Quelle que soit la période d'analyse, une somme sera effectuée si le nombre d'unités vendues est utilisé comme référence. Lorsque la référence est un nombre de patients, une moyenne sera réalisée. Parmi les périodes d'analyse, il existe la période mensuelle, bimestrielle, quadrimestrielle, cumul fixe et cumul mobile.

- Mois : résultats du mois de l'étude. Intérêt : impact d'une action promotionnelle ;
- Bimestre : deux mois qui se suivent. Intérêt : bilan à mi-cycle ;
- Quadrimestre : quatre mois qui se suivent. Intérêt : bilan d'une campagne ou d'un cycle ;
- Cumul mobile : résultats de la somme (unité) ou de la moyenne (patient) de plusieurs mois qui se suivent. Un cumul mobile est toujours glissant sur la période d'analyse. Ils peuvent correspondre à plusieurs semaines ou plusieurs mois. Le cumul mobile sur 3 mois (CM3), 4 mois (CM4) et annuel (*MAT pour Moving annual trend*) sont souvent utilisés ;

- Cumul fixe : résultats de la somme (unité) ou de la moyenne (patient) de plusieurs mois qui se suivent. Un cumul fixe débute toujours au 1<sup>er</sup> janvier. Ils peuvent correspondre à plusieurs semaines ou plusieurs mois. Le cumul mobile sur 3 mois (CM3), 4 mois (CM4) et annuel (YTD pour Year to date) sont souvent utilisés.

La comparaison de ces données peut se faire avec la même période de l'année précédente ou par rapport à la période précédente. En règle générale, les nombres réels (23 ; 65 ; 326,36 etc.) sont comparés sur la même période de l'année précédente. Les pourcentages seront comparés avec un autre pourcentage de la période précédente. De plus, lorsque des cumuls mobiles en pourcentage sont comparés entre eux, il faut veiller à éviter les périodes de chevauchement. Par exemple : si l'on souhaite comparer une part de marché calculée par cumul mobile 3 mois à juin (23% CM3), il faudra la comparer non pas avec le cumul mobile 3 mois à mai (car le CM3 à juin inclus avril, mai et juin) mais avec un cumul mobile 3 mois à mars (incluant janvier, février et mars). En comparant CM3 à juin et CM3 à mars, il n'y a pas de période de chevauchement. Pour pousser l'exemple jusqu'au bout, si notre part de marché était plutôt un nombre de patients en cumul mobile à juin. Nous la comparerions, non pas avec la période précédente (CM3 à mars), mais avec l'année précédente (CM3 à juin de l'année précédente).

### c. Environnement concurrentiel

Le modèle des 5 forces de Porter va nous permettre d'analyser en détails cette notion de concurrence susceptible de limiter la capacité des laboratoires à s'implanter sur un nouveau marché. Par ce biais, nous nous intéresserons aux facteurs externes qui conditionnent la rentabilité à long terme d'un nouveau médicament en prenant comme exemple le marché de thérapie orale permettant de traiter la Leucémie Lymphoïde Chronique.

#### **L'intensité concurrentielle (score 6/10) :**

L'intensité de la concurrence entre les entreprises est un facteur déterminant de la rentabilité d'un secteur d'activité. Elle est dépendante de la concentration du marché, de la

croissance de l'activité, de la diversité des concurrents, de la différenciation des produits, de l'importance des coûts fixes et des potentielles barrières à la sortie.

Actuellement, quatre médicaments sont présents sur ce marché. Ils sont tous les quatre commercialisés par des laboratoires différents :

- Zydelig® (Idelalisib), un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ commercialisé depuis 2014 par le laboratoire Gilead ;
- Imbruvica® (Ibrutinib), un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) commercialisé depuis 2014 par le laboratoire Janssen. Ce médicament a été développé par le laboratoire AbbVie mais sa commercialisation en France est réalisée par le laboratoire Janssen ;
- Venclyxto® (Vénétoclax), un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 commercialisé depuis 2017 par le laboratoire AbbVie ;
- Calquence® (Acalabrutinib), un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) commercialisé depuis 2020 par le laboratoire AstraZeneca.

Au début de l'année 2015, seul Zydelig® était présent sur le marché des thérapies orales. Il était donc en position de monopole sur ce segment. Puis un duopole s'est formé avec l'arrivée, quelques mois plus tard, d'Imbruvica®. Nous avons vu que les indications et les populations cibles retenues pour chaque médicament sont extrêmement importantes. En effet avec la mise sur le marché d'Imbruvica®, la population cible et donc le marché de Zydelig® a été réduite de 200 patients à 20 patients. Ces deux médicaments se sont partagés le marché des patients en échec de chimio-immunothérapies ou inéligibles à cette dernière. En 2017, Venclyxto® a modifié les habitudes de prise en charge des hématologues puisqu'il offre une option thérapeutique supplémentaire. Son indication le contraint à être utilisé après échec d'un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. Ainsi en prenant le segment de marché de la 2<sup>ème</sup> ligne et plus, il diminue mécaniquement la taille du marché des deux autres traitements. Enfin en 2020, un second iBCR est arrivé sur le marché. L'avis favorable au remboursement de la HAS le positionne comme un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique. De ce fait, il entre en concurrence direct avec Imbruvica® et Zydelig®. Nous pouvons donc estimer que l'intensité concurrentielle est moyenne sur ce marché. Il n'existe pas un grand nombre d'acteurs, les mécanismes d'action sont différents pour la

moitié d'entre eux mais la place dans la stratégie thérapeutique est semblable pour certains médicaments. Il en résulte une concurrence directe sur certains segments de marché comme la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement où Imbruvica® et Calquence® sont tous les deux présents.

En ce qui concerne les coûts fixes et les difficultés de distribution, ils sont très importants dans l'industrie pharmaceutique. Le coût associé à la recherche et au développement d'un médicament est de l'ordre de 600 à 800 millions d'euros. Ces chiffres ne prennent pas en compte les coûts de production qui sont nettement plus importants pour fabriquer une thérapie ciblée. La logistique nécessaire au stockage et à la distribution de ces biomédicaments requiert de lourds investissements notamment dans le cas où ces produits font partie de la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) [57]. Les industriels qui commercialisent les MITM ont l'obligation de disposer de stocks de sécurité permettant d'anticiper les risques de rupture afin d'améliorer leur mise à disposition sur le territoire français. Par exemple, l'ANSM peut obliger un laboratoire à augmenter son stock jusqu'à 4 mois si le médicament a fait l'objet de ruptures régulières dans les 2 années précédentes. Cette obligation peut réduire la compétitivité d'un acteur.

Le coût de ces infrastructures représente une barrière à la sortie. Dans ce secteur d'activité, les actifs des laboratoires de biotechnologie sont fortement spécialisés car ils ne permettront que de produire un type de principe actif. De telles infrastructures sont donc très difficiles à céder dans le cas où le laboratoire voudrait se désengager de ce domaine.

#### **La menace de nouveaux entrants et les barrières à l'entrée (score 4/10) :**

Pour limiter l'entrée de nouveaux acteurs dans un marché, il existe des barrières à l'entrée. Ces barrières ont pour rôle de réduire la menace en créant des avantages économiques significatifs pour les concurrents ou le seul acteur dans notre cas. Plus les barrières sont complexes et nombreuses, plus le secteur est économiquement rentable. Par conséquent, un secteur économiquement rentable va attirer un grand nombre de concurrents du fait de son attractivité. Néanmoins, la recherche et le développement d'un nouveau médicament sont hasardeux, longs et coûteux.

La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique a longtemps été dominée par la mise en place de protocole de chimiothérapie. Les premiers médicaments biologiques qui ont été développés dans cette indication sont des anti-CD20. En 1998, le laboratoire Roche a mis sur le marché son Mabthera® (Rituximab). Suite à la perte du brevet de cette molécule, il a développé et mis sur le marché un nouveau médicament anti-CD20, le Gazyvaro® (Obinutuzumab) en 2016. Un troisième anti-CD20 a été lancé en 2011 par le laboratoire Novartis, il s'agit de l'Arzerra® (Ofatumumab). En 2019, le laboratoire a demandé le retrait de cette AMM, qui a été abrogée, pour des raisons commerciales liées à une faible utilisation. Ce point illustre le fait que même si un médicament arrive à être commercialisé, cela n'assure pas sa pérennité sur le marché. D'une manière générale, la place dans la stratégie thérapeutique que va lui accorder les autorités de santé conditionne en grande partie son adoption et son utilisation par les médecins. Parmi les médicaments qui ont tenté de s'implanter sur ce marché, on peut citer le MabCampath® (Alemtuzumab) développé par le laboratoire Sanofi. Cet anticorps monoclonal Ig G1 kappa a été initialement développé dans la leucémie lymphoïde chronique dans les années 2000. Du fait de nombreuses notifications de réactions cardiovasculaires graves, il n'est plus utilisé dans la prise en charge de la LLC. Cette molécule est, toutefois, encore utilisée sous le nom commercial de Lemtrada® dans la sclérose en plaque. Enfin plus récemment, nous avons vu que des nouveaux acteurs sont arrivés sur le marché *a l'instar* d'Imbruvica®, de Zydelig®, de Venclyxto® et de Calquence®. D'autres médicaments sont en développement dans cette indication. Dernièrement, le laboratoire BeiGene a reçu un avis favorable du CHMP pour Brukinsa® (Zanubrutinib) pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

L'arrivée de ces nouveaux entrants est également limitée par le ticket d'entrée dans l'industrie. Celui-ci correspond au niveau d'investissement que doit réaliser une société pour pouvoir mettre sur le marché un médicament. Il faut compter une durée de développement de 10 à 15 ans afin de fournir des données scientifiques robustes et exhaustives aux agences du médicament (ANSM, EMA, FDA). Une fois les étapes de recherche et de développement finalisées et l'AMM obtenue, la production peut débuter. Encore une fois, la production de thérapies avancées qu'elles soient médicaments biologiques ou thérapies ciblées nécessite de lourds investissements. Enfin, la mise sur le marché du médicament doit être accompagnée

par des équipes scientifiques, des équipes commerciales, un service réglementaire, un service médical *etc.*

Il existe également des barrières légales telles que l'obtention d'autorisations inhérentes à la recherche, au développement, à la fabrication, à la production et à la commercialisation. Chaque étape de la vie d'un médicament, qu'il soit issu de la chimie ou de la biologie, est jalonnée par l'obtention de licences et autres autorisations accordées par différentes agences. Par exemple, les essais cliniques ne peuvent débuter qu'après obtention d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'ouverture d'usines de production est dépendante de la délivrance d'autorisation en fonction de l'activité réalisée : production de formes liquides stériles, stockages, distribution ... Les médicaments biologiques et les thérapies ciblées sont des molécules complexes qui peuvent se présenter sous formes injectables. L'ensemble de ces paramètres impacte tout le cycle de vie de ces biomédicaments ; de la recherche à la production en passant par l'approvisionnement. Au-delà de ces règlements, les molécules sont protégées par des brevets qui sont la barrière légale la plus efficace pour empêcher l'arrivée de nouveaux acteurs sur un marché [58].

#### **La pression des produits de substitution (score 1/10) :**

« La substitution consiste à remplacer un produit ou un service existant par un autre, qui remplit la même fonction d'usage pour un niveau de performance égal ou supérieur et à un prix compétitif. » tel que le définit le Strategor aux éditions Dunod [59]. Ici, nous devons comprendre « pression des produits de substitution » comme la possibilité que plusieurs options thérapeutiques se présentent au corps médical pour prendre en charge un patient à un stade précis de sa maladie. Dans notre cas, nous allons reprendre les solutions thérapeutiques qui sont établies au même niveau que Venclyxto® dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

Les deux premières indications qui ont fait l'objet d'une prise en charge par le système de santé sont les suivantes « En monothérapie, uniquement dans le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) : en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ; en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-

immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. » Dans le cadre de ces indications et suivant les arrêtés du journal officiel définissant les conditions de remboursement, le médecin dispose de deux possibilités. Il peut soit prescrire Venclyxto® en monothérapie ou Zydelig® en association avec le rituximab. Zydelig® associé au rituximab se présente donc comme un produit de substitution [60].

La dernière indication qui donne lieu à un remboursement est la suivante « VENCLYXTO en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur ». Pour cette indication, nous voyons qu'il est possible d'administrer les uns après les autres tous les traitements disponibles avant la combinaison de Venclyxto® et Rituximab. La mention « ... au moins un traitement antérieur... » nous indique que tous les traitements qui seront prescrits entre l'échec du premier et Venclyxto® pourraient être considérés comme traitement de substitution. Ainsi, et seulement pour cette indication, Imbruvica®, Calquence® et Zydelig® peuvent être des traitements de substitution à l'association Venclyxto® et Rituximab [61].

Dans les faits, la prescription d'une combinaison de médicaments est moins conditionnée par les conditions de remboursement que par l'expérience clinique du corps médical. Il est donc difficile de pouvoir affirmer qu'un traitement peut se substituer à un autre en se basant sur les avis de la CT et les arrêtés publiés au JORF. Les caractéristiques du patient, l'expérience du corps médical et les recommandations des sociétés savantes vont également jouer un rôle significatif dans le choix de la prise en charge.

#### **Le pouvoir de négociation des fournisseurs (score 2/10) et des acheteurs (score 5/10) :**

Du point de vue du laboratoire pharmaceutique, sa filière économique comprend des fournisseurs (marché des *outputs*) et des clients (marché des *inputs*). Venclyxto® est commercialisé sur deux marchés : le marché de ville et le marché hospitalier. Le fonctionnement de ces deux marchés est sensiblement différent. Le marché de ville correspond à la distribution des médicaments *via* les répartiteurs pharmaceutiques aux pharmacies d'officine. Le laboratoire peut également décider d'approvisionner lui-même les pharmacies de ville afin d'éviter de donner aux répartiteurs pharmaceutiques l'opportunité d'exporter ses médicaments. La vente directe en pharmacies de ville est le modèle retenu par

le laboratoire AbbVie pour distribuer Venclyxto®. Le cas du marché hospitalier est un cas de marché public dont les acheteurs, soumis au Code de la Commande Publique, sont les établissements publics de santé, l'état (hôpitaux des militaires), les établissements sociaux et médico-sociaux, les collectivités territoriales, les Groupement de Coopération Sanitaire et les Groupements Hospitaliers de Territoire. Dans un marché en général, la concentration relative est un facteur important car dans la relation fournisseur-client, le rapport de force s'établit en faveur du stade le plus concentré de la filière économique.

Venclyxto® est à la fois disponible sur le marché hospitalier et sur le marché de ville. A l'origine, les acteurs du marché hospitalier étaient peu concentrés. Chaque établissement de santé gérant individuellement ses achats de médicaments. En parallèle, il existe quelques coopératives d'acheteurs hospitaliers dont le rôle est de mutualiser les commandes afin d'obtenir de meilleures conditions. On peut citer par exemple UniHA, UniCancer ou encore AGEPS. Dans le cas de Venclyxto®, le laboratoire AbbVie est le seul à proposer ce médicament car il est encore protégé par des brevets. De ce fait, les achats de cette molécule par les établissements hospitaliers ou les coopératives ne se font pas au moyen d'une mise en concurrence par appel d'offre mais via une négociation directe avec le laboratoire. Cette procédure se fait sans publicité ni mise en concurrence préalable et est formalisée dans le code de la commande publique. De ce fait, on peut estimer que le laboratoire AbbVie, seul fournisseur, est « en position de monopole » sur son produit car il n'est pas générique. Cette position lui confère un avantage important pour négocier avec les acheteurs. Cependant, il faut garder à l'esprit que les prix des médicaments remboursés sont définis par le CEPS même s'il existe un écart entre le prix public et le prix effectif qui intègre les remises. Depuis 2016, la refonte du code des marchés publics a permis de favoriser le regroupement des établissements de santé pour former des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT). Ces nouvelles structures disposent de centrales d'achats pour l'ensemble des établissements. Il existe également des groupements d'acheteurs qui disposent d'une emprise régionale ou nationale concentrant jusqu'à 30% voire 40% du marché d'un médicament. Le maintien de bonnes relations avec ce type d'acheteur est primordial car leurs commandes sont à l'origine d'une part importante des ventes d'un laboratoire.

### **Les pouvoirs publics (score 7/10) :**

L'une des critiques qui est faite à l'encontre du modèle des 5 forces de Porter est, au-delà de son caractère statique, qu'il n'intègre pas le rôle des pouvoirs publics. Dans notre pays, héritier d'un modèle bismarckien, le gouvernement joue un rôle très important dans la politique de santé publique et dans la définition des mesures économiques visant à réguler notre système de santé.

Chaque année le gouvernement détaille ses propositions pour optimiser les dépenses relevant du budget de la sécurité sociale. Ses propositions font l'objet d'un projet de loi appelé Projet de la Loi de Finance de la Sécurité Sociale (PLFSS) débattu à l'automne par le parlement. Ce projet donnera lieu à la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour l'année suivante. A cette occasion des mesures contraignantes ou facilitatrices peuvent être adoptées vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, d'une classe thérapeutique ou d'un ensemble de pathologies. Les pouvoirs publics ont donc un poids important dans l'évolution du marché du médicament [62].

Depuis de nombreuses années, la lutte contre les cancers est devenue une priorité de santé publique. En 2021 à l'occasion de la Journée mondiale contre le cancer, le gouvernement français a dévoilé sa stratégie de lutte contre les cancers sur dix ans. Cette stratégie est définie autour de 4 priorités :

- Améliorer la prévention primaire et secondaire ;
- Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des patients ;
- Lutter contre les cancers de mauvais pronostic chez l'adulte et chez les enfants ;
- S'assurer que les progrès en matière de lutte contre les cancers bénéficient à tous.

Par exemple, la troisième priorité de ce plan cible particulièrement les leucémies myéloïdes aiguës qui sont des hémopathies malignes de mauvais pronostics. L'une des propositions qui a été retenue vise à développer la recherche grâce à la mise en place de nouveaux essais cliniques. Les LAM doivent également faire l'objet d'un diagnostic plus précoce afin d'améliorer la prise en charge et les chances de survie des patients. Cette volonté est matérialisée par l'action III.2.5 de ce plan de lutte contre les cancers qui propose de faciliter l'accès des personnes aux traitements prophylactiques dans le respect des règles éthiques. Au

travers de ce type d'initiative, les pouvoirs publics mettent l'accent sur les priorités en termes de santé. De ce fait, l'aire thérapeutique de l'oncologie peut bénéficier d'un environnement favorable à l'émergence de nouvelles thérapies [63].

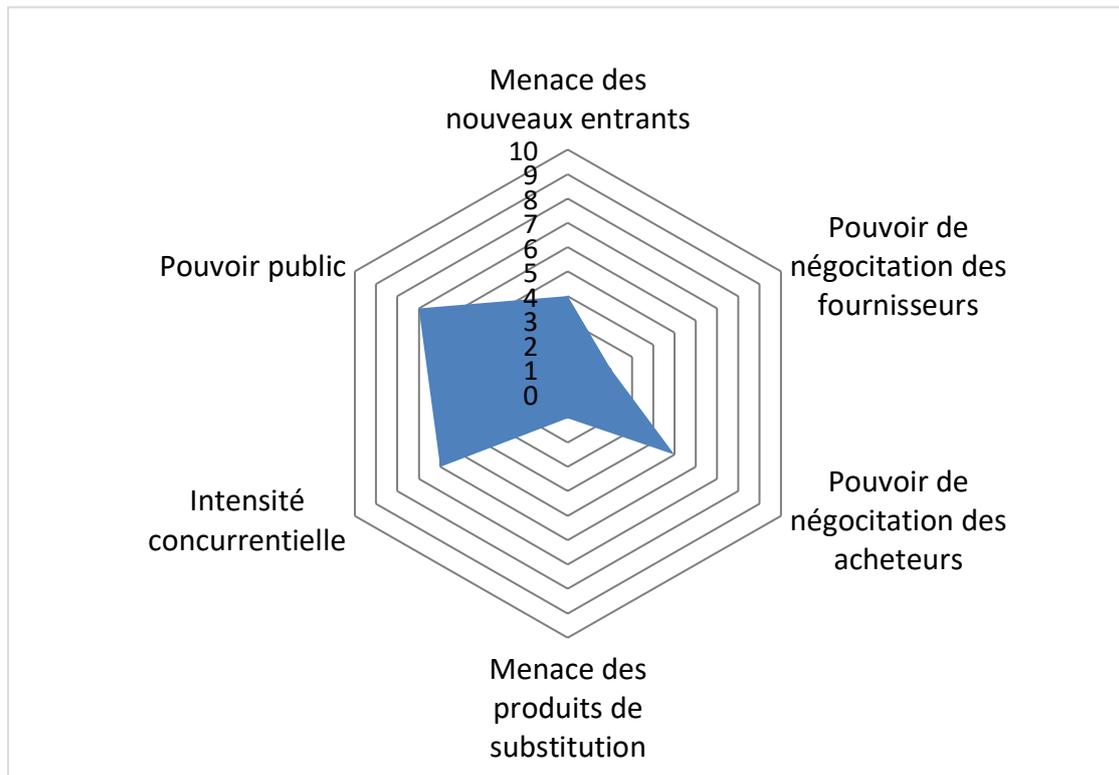


Figure 10 : La représentation en radar des 5 (+1) forces de Porter de Venclyxto® sur le marché de la LLC

## 2. Lancement dans les Leucémies Myéloïdes Aiguës

### a. Accès précoce au marché des médicaments

L'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) de 2021 a permis de refondre les bases de l'accès précoce aux produits de santé. Initialement, le système dérogatoire d'accès et de prise en charge des médicaments était fondé sur l'octroi

d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Puis en 2014, ce système a été modifié par l'ajout de deux nouveaux dispositifs appelés la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) et les poursuites d'ATU en post-ATU. Depuis 2019, l'ATU de cohorte dite d'extension et l'accès direct post AMM ont apporté de la complexité à ce système. Une réforme de l'accès précoce était donc nécessaire afin d'éviter les redondances entre dispositifs.

Depuis sa mise en place en 1992, le système de l'ATU permet aux patients atteints d'une pathologie grave et pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique de bénéficier d'un médicament qui n'a pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché. Il s'agit de mesures exceptionnelles et temporaires qui ont été instaurées par l'Etat français. Les ATU sont accordées par l'ANSM sur la base de quatre critères : la maladie doit être rare ou grave, aucune alternative thérapeutique n'est disponible, la balance bénéfique/risque est présumée positive, le traitement ne peut être reporté. Quatre types d'Autorisation Temporaire d'Utilisation ont été mis en place entre 1992 et 2019. Il s'agit de l'ATU nominative, de l'ATU de cohorte, de l'ATU en post ATU et l'ATU de cohorte dite d'extension. Nous nous intéresserons particulièrement à cette dernière dont Venclyxto® a bénéficié pour la prise en charge des LAM.

En 2019, l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) a permis d'étendre le dispositif de l'ATU de cohorte aux médicaments disposant déjà d'une AMM et pour lesquels une demande d'extension d'indication est prévue. Avant cet article, seuls les médicaments qui n'avaient pas encore d'AMM pouvaient être utilisés dans le cadre d'une ATU de cohorte ou nominative. Ce nouveau dispositif reprend les bases de l'ATU de cohorte. Celle-ci doit faire suite à des essais cliniques et s'adresse à un groupe de patients dont les caractéristiques sont semblables à celles de la population d'étude des essais. Les patients sont pris en charge selon un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Ce protocole a pour but de recueillir des informations sur l'efficacité, les effets indésirables et les caractéristiques de la population bénéficiant du traitement. Il est établi entre l'ANSM et le laboratoire pharmaceutique. A la différence de l'ATU nominative, l'ATU de cohorte est accordée sur sollicitation du laboratoire qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai maximal d'un an. A titre d'exemple, l'ATU de cohorte d'extension pour Venclyxto® a débuté en novembre 2020 pour se terminer en juin 2021. Un avis positif du CHMP concernant

la demande d'extension d'indication dans les Leucémies Myéloïdes Aiguës a été émise en avril 2021 [64]. En théorie, ce dispositif est donc mis en place pour un délai ne pouvant excéder un an (éventuellement renouvelable) [65]. Outre ces conditions communes à l'ATU de cohorte, l'ATU de cohorte d'extension doit cumuler 3 critères supplémentaires. Il ne doit pas exister de comparateur pertinent, le médicament est susceptible d'être innovant et une demande d'extension d'indication de l'AMM doit avoir été déposée ou un engagement doit être pris à cet effet par le laboratoire.

En ce qui concerne la prescription et la dispensation des médicaments sous ATU, ces médicaments sont uniquement disponibles dans les établissements de santé. Cependant, ils peuvent être inscrits sur la liste de rétrocession, et à ce titre, être délivrés à des patients qui ne sont pas hospitalisés [66]. Même si Venclyxto® est inscrit sur la liste des médicaments remboursables en ville, il ne l'est que pour son indication dans la leucémie lymphoïde chronique. Ainsi, la dispensation réalisée dans le cadre de l'ATU d'extension pour les LAM ne se fait qu'à l'hôpital. Le prix quant à lui est, en théorie, librement fixé par le laboratoire. Il peut même être dispensé à titre gratuit. Cependant, si le laboratoire décide de faire payer son médicament sous ATU, il devra rembourser la différence de prix qui pourrait exister lors de la mise sur le marché et de la fixation du prix final par le CEPS. En 2017, un mécanisme de plafonnement du prix des médicaments en ATU a été introduit. En effet, si le chiffre d'affaires généré est supérieur à 30 millions d'euros, le prix du médicament est plafonné à 10 000€ par patient et par an. Les médicaments délivrés sous ATU de cohorte d'extensions et qui font l'objet d'une rétrocession sont remboursés sur la base du prix d'achat majoré de la marge de délivrance de la PUI et de la TVA.

Il existe souvent une période de latence entre la fin de l'ATU et la fixation du prix ainsi que l'inscription sur la liste des médicaments remboursables en ville (assurés sociaux) voire l'agrément à l'usage des collectivités. Pour assurer la continuité des soins et assurer l'accès des nouveaux patients aux médicaments, deux dispositifs législatifs ont été mis en place. Le premier relève de l'article 24 de la loi dite « Médicament » qui a permis de mettre en place un dispositif expérimental visant à poursuivre la délivrance et la prise en charge du médicament en post-ATU pour une durée de 7 mois. Puis l'article 48 de la LFSS de 2014 a pérennisé cette expérimentation en créant le régime dit de « post ATU ». Celui-ci permet la continuité de délivrance et de prise en charge jusqu'à l'inscription du médicament au remboursement [67].

Le dispositif de l'ATU de cohorte d'extension ressemble à celui de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). La différence réside dans le fait que la RTU ne concerne que les médicaments qui, certes bénéficient déjà d'une AMM, seront utilisés dans une indication différente de celle retenue par l'AMM et de manière temporaire. La mise en place d'une RTU n'est donc pas conditionnée par une demande d'extension d'indication.

Depuis la création de ces systèmes, la nature et le nombre des médicaments qui en bénéficient ont considérablement augmenté. De plus, les différentes LFSS ont introduit de la complexité dans ce mécanisme. Des ajustements étaient donc nécessaires afin d'assurer le maintien d'un modèle d'accès précoce au traitement pour les patients. En 2021, le site de l'ANSM fait état de 172 médicaments enregistrés comme faisant l'objet d'une ATU ou d'un dispositif de post ATU. Les ATU actuelles ne sont pas soumises automatiquement et immédiatement au nouveau système.

Ce nouveau système a été mis en place par l'article 78 de la LFSS de 2021 et introduit deux nouveaux dispositifs qui, à terme, remplaceront le système actuel.

- Autorisation d'Accès Précoce (AAP) concerne des médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, innovants et pour lesquels une AMM sera demandée ;
- Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) concerne les médicaments qui répondent à un besoin thérapeutique non couvert, non nécessairement innovants et pour lesquels une demande d'AMM n'est initialement pas prévue.

L'accès précoce doit faire l'objet d'une demande par le laboratoire auprès de la HAS, de l'ANSM et du ministère de la santé. Cette démarche concerne les médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication. Le laboratoire doit s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai de deux ans. Ce dispositif concerne les médicaments qui feront l'objet d'une demande d'AMM, ceux disposant déjà d'une AMM pour une autre indication, ou encore ceux disposant d'une AMM pour l'indication mais dont la prise en charge n'est pas encore assurée. L'accès précoce cible donc les médicaments pour lesquels le laboratoire envisage une commercialisation.

L'accès compassionnel peut s'appliquer dans deux cas qui ont en commun le fait de concerner des médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas prévu de déposer une

demande d'AMM. Dans le premier cas, l'accès compassionnel vise les médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas de stratégie de commercialisation. Soit cette demande est faite par un prescripteur hospitalier pour un patient nommément désigné et concerne un médicament non autorisé et non disponible en France (Autorisation d'Accès Compassionnel Nominative). Soit l'ANSM souhaite sécuriser l'utilisation hors-AMM d'un médicament disponible sur le territoire français. Dans ce cas, elle met en place un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Les médicaments bénéficiant de ces accès sont mis à disposition des établissements de santé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation soit à titre gracieux soit moyennant un prix librement fixé. Dans le cas où le médicament bénéficie déjà d'un prix négocié avec le CEPS, celui-ci est également appliqué à ce dispositif. Les médicaments sont pris en charge à 100% par le système de santé dès l'octroi de l'autorisation. Lorsque le prix est librement défini par le laboratoire, le titulaire des droits d'exploitation doit déclarer au CEPS le montant maximal de l'indemnité demandée aux établissements de santé. Il doit également déclarer le chiffre d'affaires annuel réalisé par ce médicament. Ce chiffre d'affaires est utilisé pour calculer les remises qui doivent être reversées annuellement. Lorsque le prix final est fixé par le CEPS, la différence avec le prix librement fixé est reversée sous la forme d'une remise de débouclage payable en une ou plusieurs fois [68].

#### b. Segmentation et ciblage en hématologie

Lorsqu'un nouveau médicament va être lancé ou qu'une nouvelle indication sera lancée pour un médicament déjà sur le marché, il est nécessaire d'identifier clairement les futurs prescripteurs ainsi que leurs caractéristiques. Pour ce faire, il est intéressant d'employer la méthode de la segmentation marketing, méthode qui n'est pas exclusive à l'industrie pharmaceutique puisqu'elle est utilisée dans de nombreux domaines. Cette technique consiste à diviser les clients, ici les médecins prescripteurs, en des groupes sur la base d'un ou plusieurs critères. En règle générale, l'ensemble des groupes partage le même critère (exemple : l'âge ou le sexe) mais chaque groupe représentera une catégorie spécifique (exemple : les plus de 30 ans ou les femmes). A l'intérieur d'un groupe, on retrouve des

individus homogènes entre eux tout en étant hétérogènes à ceux d'un autre groupe. Habituellement, les critères sont d'ordre socio-démographique (âge, sexe, habitat...), comportementaux (habitudes de prescriptions, canaux utilisés ...) ou encore relatifs au mode de vie. Dans l'industrie pharmaceutique, les professionnels de santé peuvent être segmentés en fonction de leurs professions. Cette segmentation très basique permet d'identifier les médecins, les pharmaciens, les infirmières et chaque professionnel de santé en fonction de sa profession. Ensuite, une segmentation plus poussée peut être réalisée pour un ou plusieurs des segments précédemment constitués. Pour ce faire, plusieurs critères sont pris en compte pour définir des segments au-delà de la profession. Il peut s'agir du potentiel de prescription, du niveau d'influence du professionnel de santé dans la prise en charge médicale (si celle-ci relève d'une RCP) ou encore de l'intérêt pour le médicament en question.

Pour illustrer le principe de la segmentation dans le marché des leucémies, nous prendrons comme exemple la segmentation des zones d'influence puis quelques précisions seront données pour segmenter les médecins.

Nous avons expliqué que les zones d'influence (ZI) correspondent à un découpage spécifique à chaque laboratoire et regroupent un ensemble d'établissements de santé qui travaille ensemble. Il est nécessaire de distinguer les ZI en fonction de leur importance dans le but d'adapter les actions marketing et médicales aux besoins de chaque centre. Deux facteurs conditionnent le niveau d'importance. Il s'agit du potentiel (qui représente le nombre de patients qui peuvent potentiellement bénéficier du traitement) et de l'affinité des prescripteurs du centre pour la classe thérapeutique. Le potentiel peut être calculé à partir du nombre total de patients pris en charge dans la ZI pour l'indication d'intérêt. Cependant, lorsque ce nombre est analysé indépendamment des autres ZI, il est difficile de mesurer le poids de chaque centre par rapport au marché global. De ce fait, le critère le plus pertinent pour définir le potentiel est certainement le quota marché. Une fois que nous avons les quotas marché de chaque centre, il faut identifier ceux qui ont la plus grande importance. La méthode la plus simple consiste à classer les ZI du quota marché le plus grand au quota le plus petit. Nous connaissons donc le nom des ZI qui ont le quota marché le plus important. La segmentation peut commencer. Il va falloir regrouper les ZI dans 3 entités qui auront chacune une importance différente. Pour ce faire, nous pouvons décider que le premier groupe devra contenir un certain nombre de ZI dont le total des quotas représente 50% du marché. Le

groupe suivant contiendra les ZI suivantes et dont la somme des quotas représente les 30% suivants. Et enfin, le dernier groupe contiendra le reste des ZI dont la somme des quotas constitue les derniers 20% du marché. Une lettre peut être assignée à chaque groupe : A, B et C.

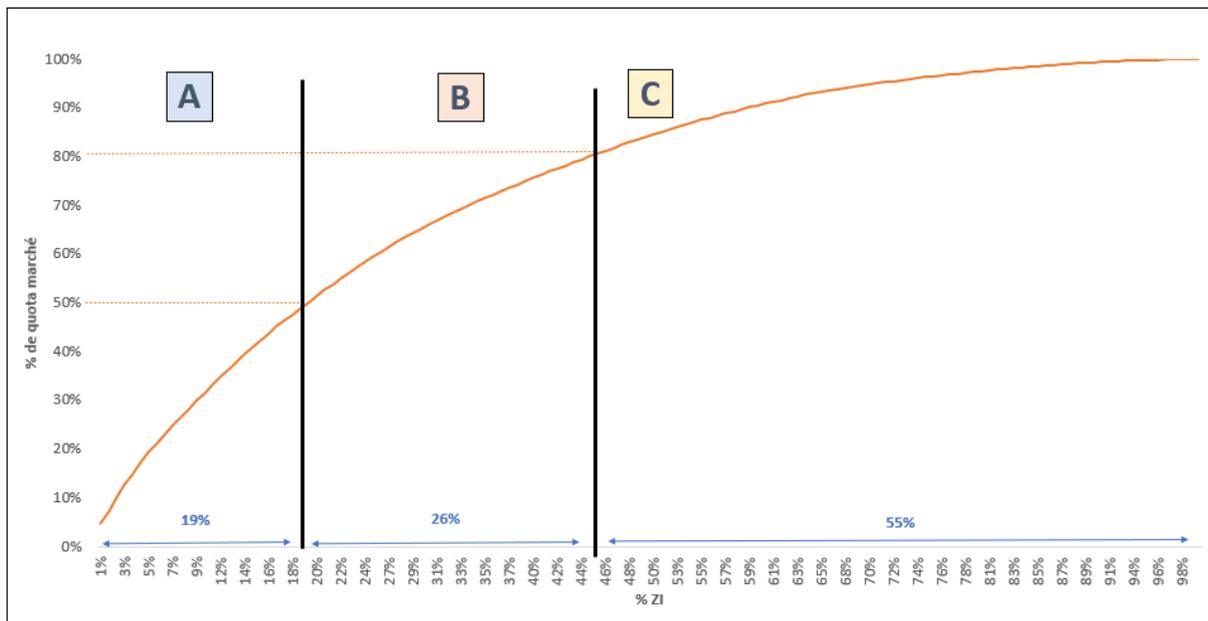


Figure 11 : Courbe de concentration représentant le potentiel des centres

Le potentiel de la zone d'influence ou du médecin ne nous indique pas le niveau d'intérêt pour le médicament qui doit être lancé. Cette composante est importante car elle va conditionner la dynamique d'adoption du médicament. Pour ce faire, il est possible de faire une seconde segmentation en utilisant un critère qui va refléter la future ou l'actuelle implantation du médicament. Par exemple, il est possible d'utiliser le niveau d'intérêt pour la classe thérapeutique (dans le cadre d'un lancement), sa part de marché actuelle ou encore le quota produit (lorsque le médicament est sur le marché). Si nous appliquons cette deuxième segmentation à nos zones d'influence, nous pouvons soit utiliser la part de marché soit le quota produit. Pour utiliser la part de marché, il suffit de définir les seuils de part de marché qui permettront de répartir les ZI en 3 groupes. Le premier groupe concentrera les ZI avec les PDM les plus grandes, puis le deuxième ceux avec les PDM intermédiaires et enfin le troisième

regroupera les ZI avec les PDM les plus faibles. L'utilisation des quota produit se fait de la même manière que la technique des quota marché. Une classification des ZI, des quotas les plus grands au plus petits, doit être effectuée. Puis le premier segment regroupe les X% de ZI qui représentent 50% des quota produit. Le second segment contiendra les X% de ZI qui cumulent les 30% suivant de quota produit. Et enfin, le troisième groupe comprendra les X% de ZI restantes et qui cumulent les 20% restants de quota produit. Une courbe de concentration permettra d'identifier les pourcentages de ZI contenus dans chaque groupe. Un chiffre pourra être appliqué à ces nouveaux groupes : 1, 2 et 3.

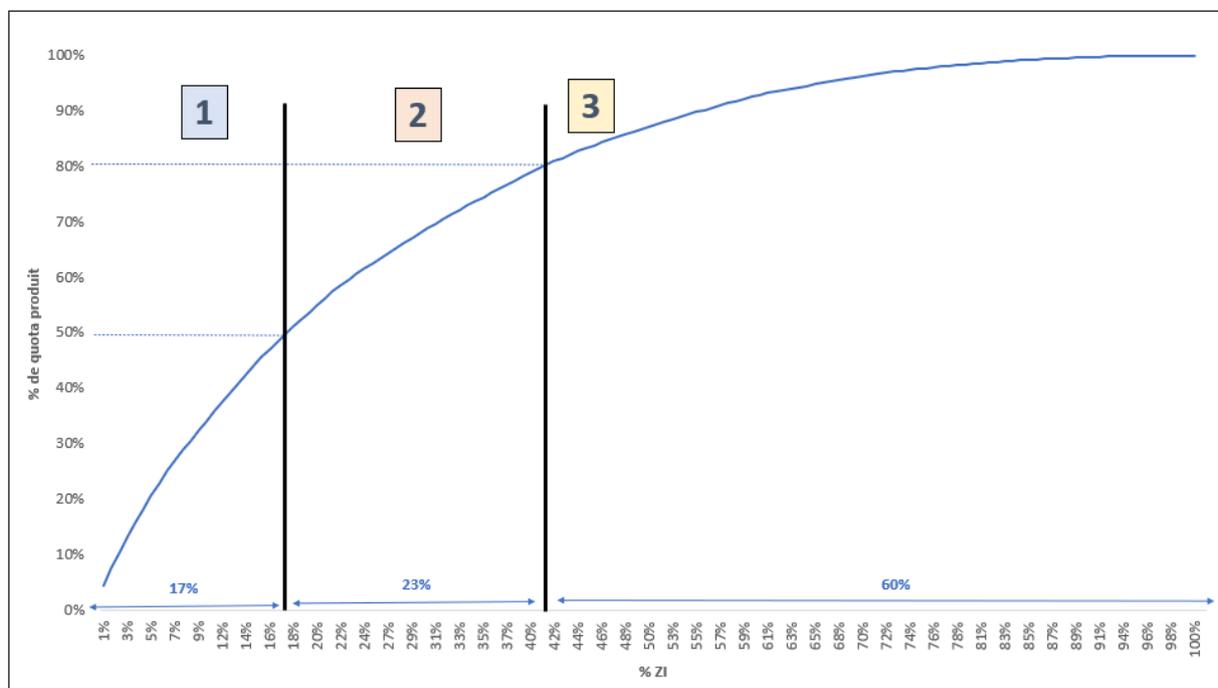


Figure 12 : Courbe de concentration représentant le quota produit des centres

Il en résulte une double segmentation des clients que ceux-ci soient des zones d'influence ou des professionnels de santé.

Les données qui permettent de calculer les quotas marché et les quota produit peuvent être achetées auprès de prestataires expert en gestion des données de santé. Il est préférable

d'utiliser des données remontant directement aux médecins prescripteurs et non au lieu de délivrance. Les données du panel Xponent ou GersOrigin seront donc à privilégier. Pour les raisons dont nous avons parlées dans la partie III.1.a, il est souhaitable d'utiliser des données en patient et non en unité. Par ailleurs, la période d'analyse doit être en cumul mobile 12 mois si le médicament a été lancé récemment afin de lisser les variations mensuelles sur 12 mois glissants. Lorsque le médicament est établi depuis plus longtemps sur le marché, un cumul mobile sur 4 mois peut être envisagé.

Dans le cadre d'une segmentation de professionnels de santé, les données de prescription ne peuvent être directement achetées au niveau des médecins. Il est, cependant, possible d'acheter ces données sous forme d'une ventilation par décile d'une liste de médecins. Les médecins seront déjà regroupés en dix groupes dont l'importance des prescriptions est croissante sans pour autant pouvoir identifier le nombre exact de prescriptions de chacun. Par ailleurs, il est également possible de solliciter sa force de vente pour avoir une idée, plus ou moins exacte, du potentiel de prescription des médecins. Dans ce cas, le questionnaire pourra être développé et mis à disposition des délégués afin qu'ils interrogent leurs médecins. L'interrogation des médecins par la force de vente est également utilisée pour connaître le niveau d'influence du médecin dans la prise en charge du patient ou encore son intérêt pour un médicament (pré-lancement). En fonction des réponses, un score sera calculé pour chaque médecin. Puis des seuils seront définis afin de regrouper les médecins en segments homogènes. Une lettre et un chiffre peuvent être attribués de la même manière que la double segmentation des zones d'influence.

A la suite de cet exercice, nous nous retrouvons avec deux marques de segmentation pour un même client : une marque de segmentation pour le potentiel, représentée par une lettre, et une marque de segmentation pour l'intérêt pour le produit, représenté par un chiffre. La méthode la plus simple pour utiliser ces deux indicateurs consiste à les croiser dans un tableau à deux entrées. L'axe des ordonnées représente le potentiel du client et l'axe des abscisses représente son affinité pour le médicament. Ainsi, chaque client aura une combinaison constituée d'une lettre et d'un chiffre.

L'objectif de cette segmentation est de pouvoir identifier et choisir les prescripteurs qui sont les plus importants pour le médicament. Nous pouvons remarquer que les segments

A1, A2 et B1 sont les trois segments qui concentrent le plus de potentiel et d'affinité. Ils seront donc prioritaires d'un point de vue médical et marketing. Des actions pourront être mises en place pour cibler de manière spécifique ce groupe et répondre à leurs besoins. Les autres groupes ont également des besoins bien spécifiques auxquels il faudra répondre par des actions adaptées et ciblées.

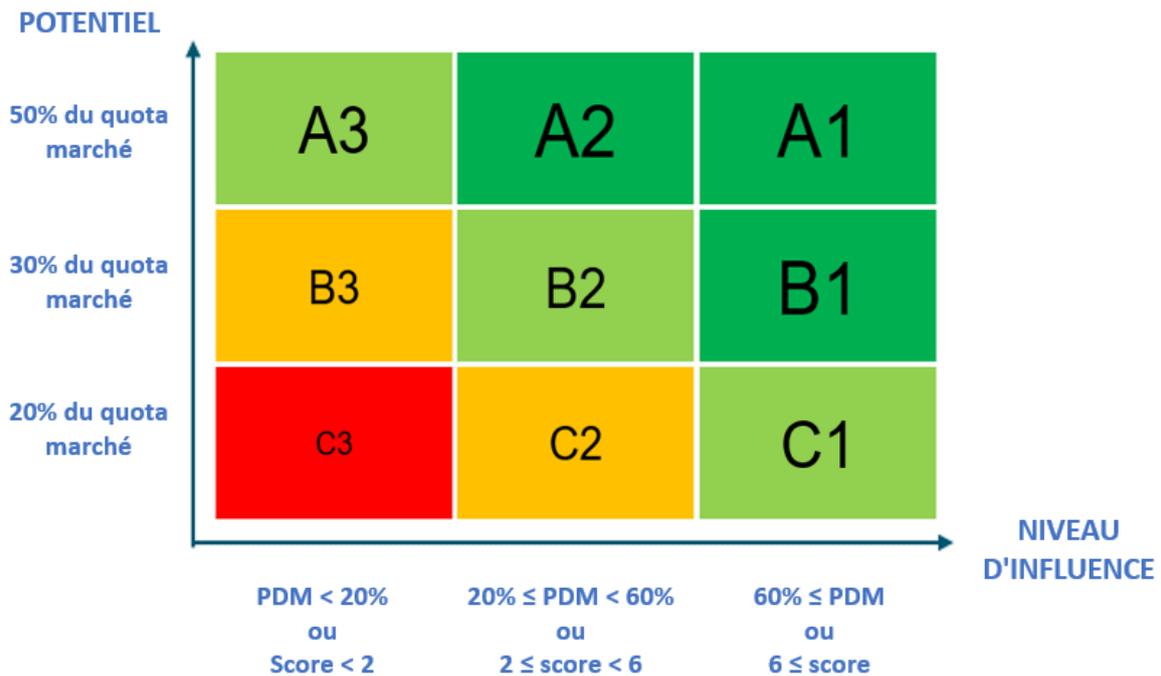


Figure 13 : Matrice de segmentation en fonction du potentiel marché et du niveau d'influence

Dans certaines situations, l'analyse des besoins de chaque médecin peut conduire à segmenter davantage les groupes. Ces segmentations peuvent être fondées sur des critères médicaux avancés donnant lieu à la création de profils de médecin suivant la manière avec laquelle ils prennent en charge leurs patients. Des critères liés à l'intérêt pour un ou plusieurs modes d'échange avec l'industrie pharmaceutique sont également utilisés. Par exemple, un profil peut correspondre à des clients qui utilisent peu le digital, d'autres qui souhaitent des interactions uniquement en présentiel et un troisième profil qui mélange les deux modes d'interaction.

Tous ces éléments permettent d'avoir une meilleure connaissance des professionnels de santé, de leurs modes d'exercice et de leurs méthodes de travail afin de leur apporter les informations dont ils ont besoin.

## Conclusion

Nous avons pu le voir, le domaine de l'hématologie est complexe d'autant plus lorsque l'on s'intéresse aux pathologies sous-jacentes. Les tumeurs à cellules B matures, T matures, NK, les maladies de Hodgkin, les leucémies et les syndromes myélodysplasiques dont nous avons parlé ne sont que quelques exemples au sein d'une aire thérapeutique qui en contient bien d'autres.

Parfois un seul dérèglement physiologique est à l'origine d'une maladie. D'autres fois, plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans la carcinogenèse. Lorsqu'un même mécanisme physiologique est retrouvé dans plusieurs hémopathies malignes, il donne une formidable opportunité de développer un traitement pour prendre en charge plusieurs de ces maladies. C'est le cas du médicament Venclyxto® qui est aujourd'hui utilisé dans la leucémie lymphoïde chronique et qui demain le sera dans les leucémies myéloïdes aiguës. L'utilisation de cette molécule pour soigner d'autres maladies comme la leucémie lymphoïde aiguë, le myélome multiple ou les syndromes myélodysplasiques sont également à l'étude.

Il va de soi que le développement et la commercialisation d'un médicament n'est pas uniquement une affaire scientifique. Le succès de la mise sur le marché d'un traitement est à la fois un enjeu sanitaire et économique. Bien que le marché français soit décrié, par les industriels, comme ayant des prix extrêmement bas, il offre un environnement juridique et sanitaire favorable à la mise sur le marché précoce des produits de santé. L'ancien système des ATU et RTU, qui a évolué pour devenir le système de l'accès précoce, est une grande force pour notre système de soins.

En tant qu'industrie pharmaceutique, il est nécessaire de bien comprendre le marché d'un médicament pour s'assurer que celui-ci soit prescrit au bon patient et dans les bonnes conditions. Il est donc d'autant plus important de connaître son environnement concurrentiel afin de prendre en compte les facteurs extérieurs qui influencent son marché. Dès lors, il est crucial de définir des indicateurs pertinents et de suivre leur évolution tout au long du cycle de vie du médicament.

## Bibliographie

- [1] Hoffbrand, *et al.* L'essentiel de l'hématologie. Traduction de la 7<sup>ème</sup> édition américaine. Edition Maloine. 2018.
- [2] Collège national des enseignants en cancérologie. Cancérologie. Edition Med-line. 2018, 2019, 2020.
- [3] Jacques Diebold, *et al.* Hémopathie malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. 2008 ; 38 (398) : 65-71.
- [4] Georges Flandrin. La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes Hémopathies myéloïdes. Hématologie. 2001 ; 7 (2) : 136-41.
- [5] HAS. Guide médecin – Affection de longue durée – Lymphomes non Hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Septembre 2009.
- [6] Feugier P, *et al.* Perceptions et pratiques des médecins français pour initier le diagnostic du lymphome en 2009 : première enquête nationale. Correspondances en onco-hématologie. 2010 ; 1 : 42-48.
- [7] Maynadié M. Epidémiologie des lymphomes. Rev Prat. 2010 ; 60 : 33-38.
- [8] HAS. Guide médecin – Affection de longue durée – Leucémie Lymphoïde Chronique. Septembre 2009.
- [9] INCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. 2010.
- [10] Sandra Le Guyader-Peyrou, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Hémopathies malignes. 2019 ; 2.
- [11] INCa. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. 2017.
- [12] INVS. Estimation nationale issue d'une modélisation des données d'incidence observées jusqu'en 2005 : « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 ; fiche Myélome multiple et maladies immunoprolifératives INVS ».

- [13] Feller A.C., Diebold J., Histopathology of nodal and extra nodal non-Hodgkin's lymphomas, based on the WHO classification, Third, Completely revised and updated Edition, 1 vol., Springer Verlag, 2004.
- [14] E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman. World health organization classification of tumours, Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press. 2001.
- [15] HAS. Guide ALD – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique (Myélome Multiple). Décembre 2010.
- [16] B. Eichhorst, R. Robak, *et al.* Leucémie lymphoïde chronique: directives de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. Ann Oncol. 2020.
- [17] ESMO Committee. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment recommendations. Guidelines. 2017.
- [18] American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma causes, risk factors, and preventions. Elsevier. 2014.
- [19] Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC . Non-Hodgkin lymphoma. DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015: 103:1552-1583.
- [20] Manson SD & Porter C . Lymphomas. Yarbro, CH, Wujcki D, & Holmes Gobel B (eds.). Cancer Nursing: Principles and Practice. 7th ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett; 2011: 60: pp. 1458-1512.
- [21] Medeiros L J . Pathology of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas. Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, Kyle RA (eds.). Neoplastic Diseases of the Blood. 5th ed. Springer; 2013: 42: 867-918.
- [22] Vidal. Recommandations concernant la prise en charge du myélome multiple. [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr). 2021
- [23] M. A. Dimopoulos, P. Moreau, *et al.* Multiple Myeloma : EHA-ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2021.

- [24] HAS. Décision n° 2021.0239/DC/SEM du 16 septembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit ABECMA (idecabtagene vicleucel) sur les dépenses de l'assurance maladie. 2021.
- [25] HAS. Guide médecin – Affection de longue durée – Leucémie Lymphoïde Aigue. 2011.
- [26] HAS. Guide médecin – Affection de longue durée – Leucémie Myéloïde Aigue. 2011.
- [27] HAS. Guide du parcours de soins – Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques. Syndromes myélodysplasiques. 2015.
- [28] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Reblozyl. 2021.
- [29] Hanada M, Delia D, Aiello A, et al. BCL-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993 ; 82 (6) : 1820-8.
- [30] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, *et al.* miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 (39) : 13944-9.
- [31] Anderson MA, Huang D, Roberts A. Targeting BCL2 for the treatment of lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2014 ; 51 (3) : 219-27.
- [32] Monni O, Joensuu H, Franssila K, *et al.* BCL2 overexpression associated with chromosomal amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1997 ; 90 (3) : 1168-74.
- [33] Guillaume Carton. Venetoclax : ciblage thérapeutique de l'apoptose dans les syndromes lymphoprolifératifs. Edimark. 2015.
- [34] Guilherme Fleury Perini, *et al.* BCL-2 as therapeutic target for hematological malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018 ; (11) 65.
- [35] Roberts AW, Seymour JF, Brown JR *et al.* Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30 (5) : 488-96.
- [36] Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS *et al.* Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol*. 2010 ; 11 (12) : 1149-59.

- [37] Certo, *et al.* Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members. *Cancer Cell*. 2006 ; 9 : 351–365.
- [38] Del GaizoMoore, *et al.* Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester pro death BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest*. 2007 ; 117 (1) : 112-121.
- [39] Jin, *et al.* Overview of cell death signaling pathways. *Cancer Biology & Therapy*. 2005 ; 4 (2) : 147-171.
- [40] Jones, *et al.* Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *BJH*. 2015 ; 169 : 661-671.
- [41] Roberts *et al.* Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med*. 2016 ; 374 : 311-22.
- [42] EMA. Assessment report for Venclxyto. 2021
- [43] JORF. Arrêté du 13 novembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. 2019.
- [44] JORF. Arrêté du 13 novembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. 2019.
- [45] EMA. Résumé des Caractéristiques Produit. 2021
- [46] Gautier Defossez, *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. 2019.
- [47] Watson L, Wyld P, Catovsky D, *et al.* Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology*. 2008 ; 81 : 253-8.
- [48] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Mabthera. 2012.
- [49] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Zydelig. 2015.
- [50] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Zydelig. 2017.

- [51] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Imbruvica. 2015.
- [52] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Imbruvica. 2020.
- [53] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Imbruvica. 2021.
- [54] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Veneyxto. 2017.
- [55] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Venclyxto. 2019.
- [56] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Calquence. 2020.
- [57] JORF. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L.5121-31 du code de la santé publique. 2016.
- [58] ANSM. Qu'est-ce qu'un essai clinique. 2017
- [59] L Lehmann, L Ortega, et al. Strategor. Dunod. 2016.
- [60] JORF. Arrêté du 14 mars 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. 2018.
- [61] JORF. Arrêté du 13 novembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. 2019.
- [62] Gouvernement Castex. Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2022. Octobre 2021.
- [63] Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Plan 2021.
- [64] CHMP. Summary of opinion (post autorisation) for Venclyxto. EMA. 2021.
- [65] Articles L.5121-12 du code de la Santé publique (CSP) dans sa rédaction résultant de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la Sécurité sociale pour 2020 (article 44, V) et R.5121-68 à R.5121-76 du CSP.
- [66] Article R.5126-60 du CSP.

[67] Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale. Rapport sur les médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce. Sénat. 2018.

[68] Article L.162-16-5-1-1 du CSS.

## Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, de mes condisciples et de mes confrères :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens. De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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.



## UFR de Pharmacie

ARNAUD BOIDART-JULIEN
<p style="text-align: center;">TITRE DE LA THESE</p> <p>VENCLYXTO® (Vénétoclax), enjeux liés à son utilisation dans le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique et à son développement dans de nouvelles indications (LMA, MM, SMD et LLA).</p>
<p style="text-align: center;">RESUME DE LA THESE</p> <p>Les hémopathies malignes, les médicaments qui les traitent et les marchés qu'ils constituent sont nombreux et complexes. Cette thèse vous invite à revoir les pathologies traitées par le médicament Venclyxto® tout en vous immergeant dans le monde de l'intelligence commerciale.</p>
<p>MOTS-CLES</p> <p>VENCLYXTO ; HEMOPATHIE MALIGNNE ; ACCES PRECOCE ; PORTER; SEGMENTATION; MARCHE; INDICATEURS DE PERFORMANCE</p>
<p style="text-align: center;">JURY</p> <p>PRESIDENT DU JURY: CATHERINE DEMAILLY</p> <p>DIRECTEUR DE THESE : VALERIE ELLIS</p> <p>MEMBRES DU JURY :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- CHRISTINE VICENTE</li><li>- CHARLES TOUSSAINT</li></ul>
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 28 octobre 2021 à AMIENS