

# ATELIER PRESSE

## Révolution thérapeutique en cancérologie : comment en favoriser l'accès ?

Jeudi 7 décembre 2017 à 9h30

### Intervenants

- **Dr Thomas Borel**, directeur des affaires scientifiques / RSE du Leem
- **Dr Alain Livartowski**, oncologue à l'Institut Curie, directeur des Data
- **Jean-Christophe Barland**, président du Comité Cancer du Leem
- **Pr Alexander Eggermont**, directeur général de Gustave Roussy
- **Patrick Errard**, président du Leem



#### Contacts Presse Leem

Stéphanie Bou - 01 45 03 88 38 / 06 60 46 23 08 – [sbou@leem.org](mailto:sbou@leem.org)

Virginie Pautre - 01 45 03 88 87 – [vpautre@leem.org](mailto:vpautre@leem.org)

Jean-Clément Vergeau - 01 45 03 86 82 – [jcvergeau@leem.org](mailto:jcvergeau@leem.org)

## **Ces innovations qui prennent le cancer de vitesse**

### ***Appel à une réforme urgente du système de santé pour les patients***

Une vague sans précédent de nouveaux anticancéreux vient enrichir l'arsenal de médicaments disponibles pour mieux traiter le cancer, et s'attaquer à des formes de cancer jusque-là sans solution thérapeutique. Plus de 70 nouveaux anticancéreux ont ainsi été autorisés ces 5 dernières années avec une proportion importante de thérapies ciblées, et 1 800 molécules en développement actuellement.

Cette accélération de l'innovation en cancérologie constitue une formidable opportunité pour les patients de bénéficier de nouveaux médicaments plus efficaces mais aussi un défi à relever par notre système de santé. C'est l'ambition de la plateforme de propositions que dévoile aujourd'hui Leem : défendre le rôle pionnier de la France dans la recherche, l'accès et la diffusion de nouveaux traitements en associant dans une démarche partenariale les acteurs impliqués en cancérologie.

La révolution thérapeutique est déjà là, la révolution des esprits est en marche. Les nouvelles immunothérapies anti-cancéreuses révolutionnent profondément le paysage thérapeutique et cognitif de la cancérologie. La maladie cancéreuse n'est plus seulement une dégénérescence cellulaire anarchique, c'est aussi une défaillance du système immunitaire dans sa surveillance de l'organisme. La médecine devient plus personnalisée, puisqu'elle s'intéresse maintenant au système immunitaire de l'hôte plutôt que de se focaliser sur les caractéristiques de la tumeur.

Dans cette phase d'innovations en cascade, avec l'arrivée des immunothérapies, des thérapies géniques, cellulaires, le médicament doit être disponible rapidement pour des populations de mieux en mieux identifiées. Le continuum du développement clinique d'un médicament jusqu'à son intégration dans le parcours de soins des patients est plus que jamais un enjeu d'actualité. L'objectif de la plateforme des entreprises du médicament est donc de permettre à cette vague d'innovations de devenir une réalité thérapeutique pour les patients avec des propositions clés :

- Accompagner les nouveaux modèles de recherche, en raccourcissant les délais d'autorisation et de démarrage des essais cliniques et en favorisant des programmes de recherche autour de partenariats public / privé.
- Favoriser l'accès précoce des patients aux innovations, identifiées parfois dès la fin de la phase II, en réformant le régime des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) pour aller vers un mécanisme de « fast track » par indication.
- Adapter les méthodes d'évaluation en vue du remboursement en prenant en compte les données générées en conditions réelles d'utilisation, pour apprécier l'efficacité des traitements sur une population donnée.
- Utiliser des outils d'« horizon scanning » pour anticiper l'arrivée des innovations et les conséquences en termes d'accès au marché du médicament et d'organisation des soins.
- S'appuyer sur l'arrivée des nouvelles approches thérapeutiques dans le parcours de soins des patients pour développer de nouveaux modèles de coordination des professionnels de santé.

*« Nous devons mettre intégralement à plat le circuit d'évaluation et d'accès au marché du médicament. C'est un chantier que la France doit mener pour conforter son leadership en oncologie et son écosystème de recherche et de soins, et dans lequel, nous, industriels, sommes force de proposition et de concertation »* déclare Patrick Errard, président du Leem.

L'innovation thérapeutique en oncologie est un modèle en profonde transformation, qui doit intégrer rapidement la complexité des maladies, des mécanismes d'action, des profils génétiques, des données... afin de répondre aux besoins des patients. *« C'est l'un des dossiers que nous porterons lors du prochain conseil stratégique des industries de santé en juillet prochain. Il est aussi capital pour les patients de le faire avancer dans la perspective d'un futur Plan cancer »,* conclut Patrick Errard.

## Les nouveaux médicaments font bouger les lignes.

Avec la compréhension des mécanismes participant à la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse par mutations génétiques successives, la cancérologie est sortie d'une médecine d'organe pour s'orienter vers des thérapies spécifiquement dirigées contre les anomalies ou altérations moléculaires des cellules malignes. L'arrivée des thérapies ciblées au début des années 2000 signe l'entrée de la cancérologie dans l'ère de la médecine de précision avec pour conséquences

- la mise en place de nouvelles approches d'essais cliniques fondées sur l'identification de l'altération moléculaire,
- une part croissante donnée au dépistage de l'altération génétique ou du mécanisme moléculaire (biomarqueurs) en cause, pour identifier les patients susceptibles de bénéficier des traitements ciblés.

Les toutes dernières stratégies thérapeutiques – les immunothérapies – utilisent une autre cible, le système immunitaire naturel, afin de l'aider à détruire les cellules cancéreuses en stimulant les défenses du patient et en contournant les stratégies des cellules malignes, avec pour conséquences

- des solutions thérapeutiques pour des patients pour lesquels le récepteur de la réponse immunologique a été identifié, et donc des avancées dans des cancers jusqu'alors sans traitement efficace,
- des traitements plus faciles à supporter,
- une évolution vers une chronicisation de la maladie cancéreuse.

L'immunothérapie est une innovation de rupture qui bouleverse les protocoles classiques de soins fondés sur la radiothérapie, la chirurgie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie, en permettant une autre combinaison de traitements :

- les séquences thérapeutiques se multiplient et s'adaptent à la situation de chaque patient,
- les stratégies thérapeutiques évoluent au rythme des découvertes et de l'espoir que font naître ces approches,
- les possibilités de combinaisons de traitements s'élargissent : sur le millier d'essais cliniques en cours dans le monde, une très large partie est consacrée aux combinaisons de traitements avec, des designs d'essais cliniques différents.

La conjugaison de deux phénomènes -une dynamique de recherche d'amont et une multiplication des essais cliniques sur des cibles- bouleverse le système global de développement des traitements, de leur évaluation et de leur prise en charge, qui ne correspond plus à la révolution thérapeutique en cours :

- les autorisations de mise sur le marché sont demandées pour des traitements comportant de multiples autres indications possibles (testées sur le plan clinique au fur et à mesure de l'identification des mécanismes biologiques associés à telle ou telle tumeur),
- par ailleurs, les options d'associations/séquences de traitement multiples remettent en cause les développements cliniques et l'évolution des prises en charge.

*L'intégralité de la plateforme et son découpage en fiches sont disponibles en téléchargement sur [www.leem.org](http://www.leem.org)*

**Contacts presse :**

Stéphanie BOU - tél : 01 45 03 88 38 - email : [sbou@leem.org](mailto:sbou@leem.org)

Virginie PAUTRE – tél : 01 45 03 88 87 – email : [vpautre@leem.org](mailto:vpautre@leem.org)

Jean Clément VERGEAU – tél : 01 45 03 86 82 – email : [jcvergeau@leem.org](mailto:jcvergeau@leem.org)

# Cancer

Un cancer (ou tumeur maligne) englobe un groupe de maladies caractérisées par la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales. Les nouvelles cellules résultantes, dites « cancéreuses », peuvent former une tumeur maligne ou se propager à travers le corps. Toutes ces cellules dérivent d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment.

*Pour en savoir plus :*

*Comment débutent les cancers ?*

Un cancer débute quand, dans une cellule, de nombreux dégâts microscopiques se sont accumulés sans être réparés. Devenue cancéreuse, la cellule va se multiplier de façon incontrôlée. Une tumeur maligne (masse de cellules cancéreuses) se constitue petit à petit dans l'organe de départ du cancer. La tumeur grandit et envahit les tissus voisins.

*Comment s'étendent les cancers ?*

Au fil de leurs multiplications successives, certaines cellules cancéreuses peuvent acquérir la capacité de s'échapper de leur tissu d'origine. Via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, elles peuvent alors coloniser d'autres organes et y fonder des cancers secondaires, appelés métastases.

Un cancer peut être dû à des facteurs externes (mode de vie, facteurs environnementaux ou professionnels, infections), ou internes (mutations héréditaires, hormones, dérèglement du système immunitaire, etc.). Ces facteurs de risque peuvent agir ensemble ou de façon successive, et enclencher ou favoriser le développement du cancer. Souvent, plusieurs dizaines d'années séparent l'exposition à des facteurs externes et le déclenchement de la maladie. Des études scientifiques concluent que seul 5 à 10 % des cas de cancer sont uniquement attribués à des facteurs génétiques contre 25 à 30 % au tabagisme, 30 à 35 % aux régimes alimentaires (dont l'alcool), 15 à 20 % aux infections, et 10 à 25 % à d'autres facteurs environnementaux (rayons ionisants, stress, activité physique insuffisante, pollution de l'environnement). Ces chiffres sont en réalité trompeurs : comme toute pathologie, le cancer est le résultat d'une interaction complexe entre l'environnement et l'individu. Or les recherches actuelles ont du mal à identifier des facteurs de risques génétiques uniquement liés à un facteur environnemental ou comportemental. (Source : Inserm)

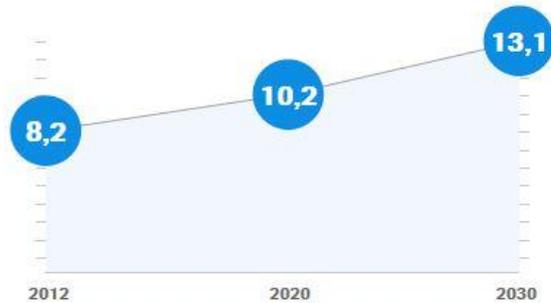
## Le cancer en chiffres

Chiffres Monde (Source : OMS)

- Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde. Il est à l'origine de 8,2 millions de décès en 2012, soit près de 13 % de la mortalité mondiale.
- D'après les projections, la mortalité due au cancer va continuer à augmenter pour dépasser, selon les estimations, 13,1 millions de décès en 2030.

## Mortalité

Estimation de l'évolution du nombre de décès selon l'OMS exprimé en millions



**18,0%**

Cancer du poumon :  
1 370 000 décès



**8,0%**

Cancer colorectal :  
608 000 décès



**6,0%**

Cancer du sein :  
458 000 décès



**9,1%**

Cancer du foie :  
695 000 décès

**9,7%**

Cancer de l'estomac :  
736 000 décès

**49,2%**

Autres cancers :  
3 733 000 décès

## Déclin en % des taux de mortalité par cancer depuis 1991

1991 à 2011 – Tous cancers confondus



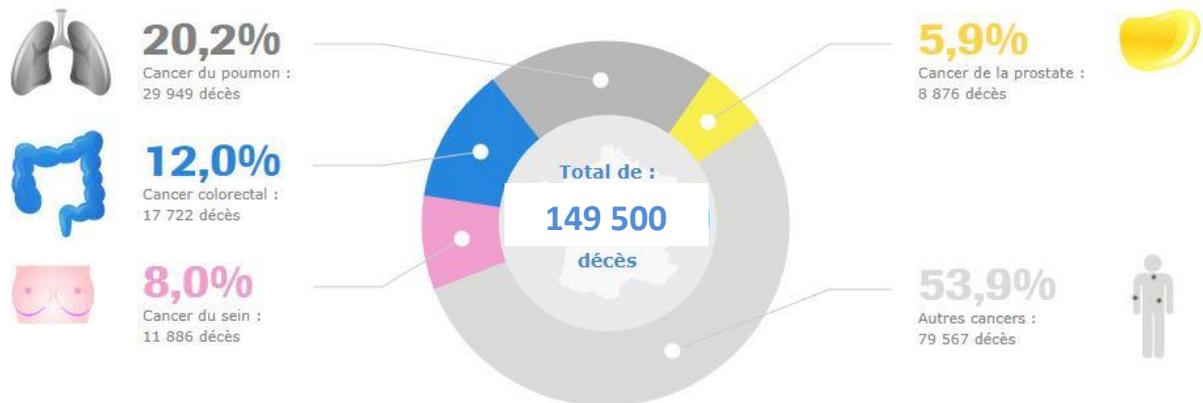
Source: Health Advances analysis; <sup>1</sup>PhRMA 2016 Prescription Medicines: Costs in Context; <sup>2</sup>WHO Mortality Database (accessed February 2016).



Sources schémas : OMS, Roche, EFPIA

## Chiffres France (Source : Rapport de l'INCa 2016)

- Les cancers les plus fréquents sont les cancers du sein, de la prostate, du poumon et du côlon. 20 % des patients ont un cancer rare dont l'incidence concerne moins de 1 personne sur 2000 par an.
- Le cancer est devenu la première cause de décès en France, devant les maladies cardiovasculaires.
- 50 % des patients peuvent être guéris, surtout dans les formes diagnostiquées très tôt, d'où l'importance du diagnostic précoce, des programmes de dépistage et de l'information du public.



## 149 500 DÉCÈS PAR CANCERS ESTIMÉS EN 2015 EN FRANCE MÉTROPOLITAINE

### Chez les hommes

#### 84 000 décès\*

Le cancer du poumon est toujours au 1<sup>er</sup> rang, devant les cancers du côlon-rectum et de la prostate.

TSM: 124,0 pour 100 000 [2]

Âge médian au décès: 73 ans

### Chez les femmes

#### 65 000 décès\*

Le cancer du sein est toujours en tête suivi de près par le cancer du poumon, devant le cancer du côlon-rectum.

TSM: 72,9 pour 100 000 [2]

Âge médian au décès: 77 ans

Sources schémas : Roche, INCa

## Aujourd'hui

Les traitements contre la maladie :

- 1 813 médicaments sont en développement (chiffres EFPIA englobant toutes les phases de développement du médicament du préclinique à l'AMM) pour lutter contre les cancers.
- Plus de 70 nouveaux anticancéreux ont été autorisés au cours des 5 dernières années avec une proportion importante de thérapies ciblées. Leur prescription se fait, pour environ la moitié d'entre elles, en fonction de la présence d'un biomarqueur dans la tumeur du patient. La France est le seul pays européen à avoir installé un réseau académique de 28 plateformes de génétique moléculaire pour faire les diagnostics moléculaires pour les médicaments ciblés autorisés. 100 000 tests moléculaires sont effectués chaque année pour 75 000 patients.
- En 5 ans, plusieurs inhibiteurs de point de contrôle immunologique (PD1/PDL1) ont été indiqués pour le traitement de plusieurs cancers avancés, comme le mélanome métastatique,

le cancer du poumon, de la vessie, de la tête et du cou, et de certains cancers rares comme la maladie de Hodgkin ou ceux ayant un phénotype MSI (instabilité génétique responsable d'un grand nombre de mutations dans la tumeur), par exemple certains cancers du côlon.

### Les enjeux :

- L'introduction des immunothérapies en première ligne de traitement est en cours. Leur toxicité, de type auto-immunité, est différente de celle de la chimiothérapie et nécessite un apprentissage des équipes pour des prises en charge particulières.
- L'efficacité des *CAR-T cells* est démontrée dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques. Il s'agit de modifier génétiquement ex vivo les lymphocytes T d'un patient pour les transformer en « super-lymphocytes », capables de reconnaître un antigène présent à la surface des cellules leucémiques et de les détruire. C'est une thérapie cellulaire qui nécessite une prise en charge intensive en milieu spécialisé. Le principe des CAR-T cells est en cours d'exploration dans les tumeurs solides.

## Demain

L'introduction de la biologie dans la décision thérapeutique et l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique (immunothérapies, thérapies ciblées, épigénétique, réparation de l'ADN, métabolisme) permettront de faire reculer la frontière actuelle entre ce qui est considéré comme curable et non curable, en particulier pour les patients dont la maladie est en phase avancée ou métastatique.

- Le portrait moléculaire tumoral fera partie intégrante du diagnostic

L'analyse biologique de la tumeur (recherche de mutation, translocation, amplification, caractérisation des cellules immunitaires infiltrantes) complétera le diagnostic issu de l'étude des tumeurs ou des lésions pour évaluer le risque de rechute et orienter les traitements médicaux associant immunothérapie, thérapies ciblées, chimiothérapie et radiothérapie. Les combinaisons seront différentes d'un cancer à l'autre et pour un même cancer entre différentes sous-populations. Un nouvel atlas du cancer résumera toutes les connaissances dans une perspective thérapeutique et intégrative.

- La biopsie liquide permettra de suivre l'évolution tumorale sous traitement

L'analyse moléculaire des acides nucléiques circulants sera répétée tout au long de la prise en charge des patients pour mieux évaluer la qualité d'une rémission complète (maladie résiduelle), diagnostiquer précocement une ré-évolution tumorale chez les patients en rémission apparente et dépister l'émergence de clones résistants justifiant un changement de traitement. La biopsie liquide permettra aussi le diagnostic de cancer chez des sujets à haut risque. L'imagerie fonctionnelle se sera considérablement développée complétant les analyses moléculaires par une visualisation anatomique et fonctionnelle des sites tumoraux.

- Des algorithmes décisionnels en constante évolution

Les analyses explorant l'ensemble du génome et du protéome dans des milliers de tumeurs auront généré d'immenses bases de données partagées et accessibles, exploitées par des biologistes, des bio-informaticiens, des biomathématiciens et des biostatisticiens avec les médecins. Avec l'aide des outils d'intelligence artificielle, les voies biologiques principalement altérées dans une tumeur et impliquées dans les processus de prolifération, de métastase et d'interaction avec le microenvironnement pourront être modélisées à partir des analyses biologiques. Dans certaines pathologies, des algorithmes décisionnels issus de ces modélisations aideront le clinicien à proposer à chaque patient le meilleur traitement médical possible.

- Un arsenal thérapeutique encore élargi et répondant au mieux à la situation de chaque patient

L'immunothérapie constituera un des piliers du traitement de la majorité des cancers. Au-delà des lymphocytes T, elle exploitera le rôle d'autres agents du système immunitaire comme les cellules NK (*natural killer*) et les macrophages, élargissant ainsi le scope des cancers sensibles à l'immunothérapie. Les combinaisons immunothérapeutiques seront définies selon les biomarqueurs de la tumeur pour optimiser les effets sur le système immunitaire. L'émergence de phénomènes de résistance des cellules malignes et leur microenvironnement resteront une cause d'échec des nouveaux agents thérapeutiques, qui sera anticipée par le monitoring biologique des patients.

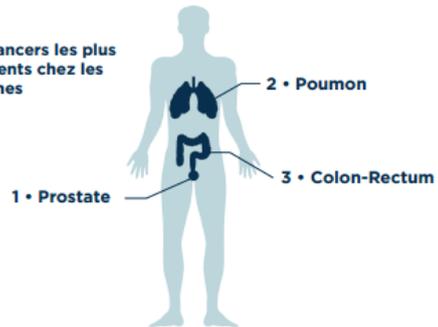
# LES CHIFFRES DU CANCER



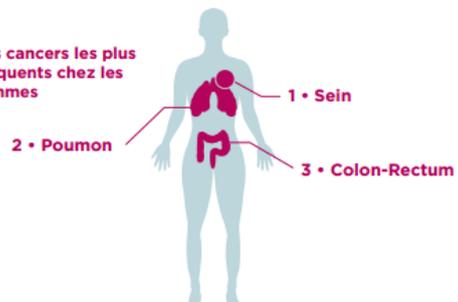
## 3 millions

c'est le nombre de personnes de 15 ans et plus, en vie en 2008, ayant eu un cancer au cours de leur vie

Les cancers les plus fréquents chez les hommes



Les cancers les plus fréquents chez les femmes



# LES TRAITEMENTS CONTRE LE CANCER

## Les médicaments en développement

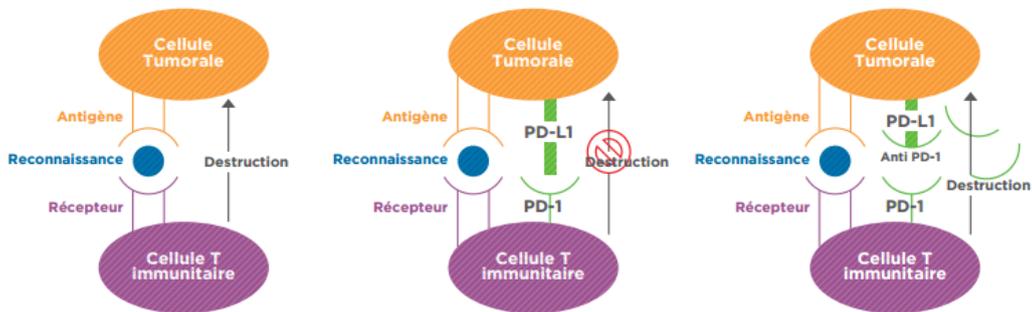
1813 médicaments sont en développement pour lutter contre les cancers. Plus de 70 nouveaux anticancéreux ont été autorisés au cours des 5 dernières années avec une proportion importante de thérapies ciblées. La France est le seul pays européen à avoir installé un réseau académique de 28 plateformes de génétique moléculaire pour faire les diagnostics moléculaires pour les médicaments ciblés autorisés. 100 000 tests moléculaires sont effectués chaque année pour 75 000 patients. En 5 ans, plusieurs inhibiteurs de point de contrôle immunologique (PD1/PDL1) ont été indiqués pour le traitement de plusieurs cancers avancés.

Source : chiffres EFPIA englobant toutes les phases de développement du médicament

## Les médicaments de thérapies innovantes

Les médicaments en cours de développement contre le cancer sont aux avant-postes de l'innovation.

- 47% des 804 études cliniques de thérapies innovantes en cours en Décembre 2016 dans le monde concernent le cancer (Source Alliance for Regenerative Medicines).
- Sous le terme thérapies innovantes sont englobées les thérapies géniques, cellulaires (CAR-T cells), tissulaires et combinées.



1 • Normalement, les cellules du système immunitaire (soi) reconnaissent les agents pathogènes ou les cellules tumorales (non-soi) et sont capables de les détruire.

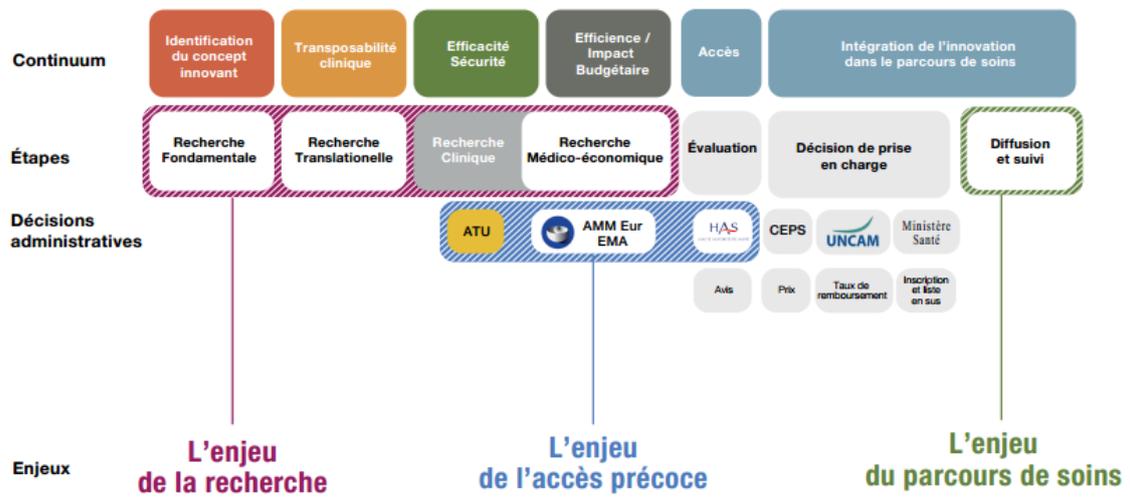
2 • Les cellules tumorales peuvent bloquer cette destruction en envoyant un signal via la fixation d'une protéine de leur membrane (PD-L1) sur le récepteur (PD-1) de la cellule immunitaire.

3 • Les anti-PD-1, en se fixant sur PD-1 permettent à la cellule immunitaire de jouer son rôle (schéma 1) et de détruire la cellule tumorale.

## Les médicaments d'immunothérapies

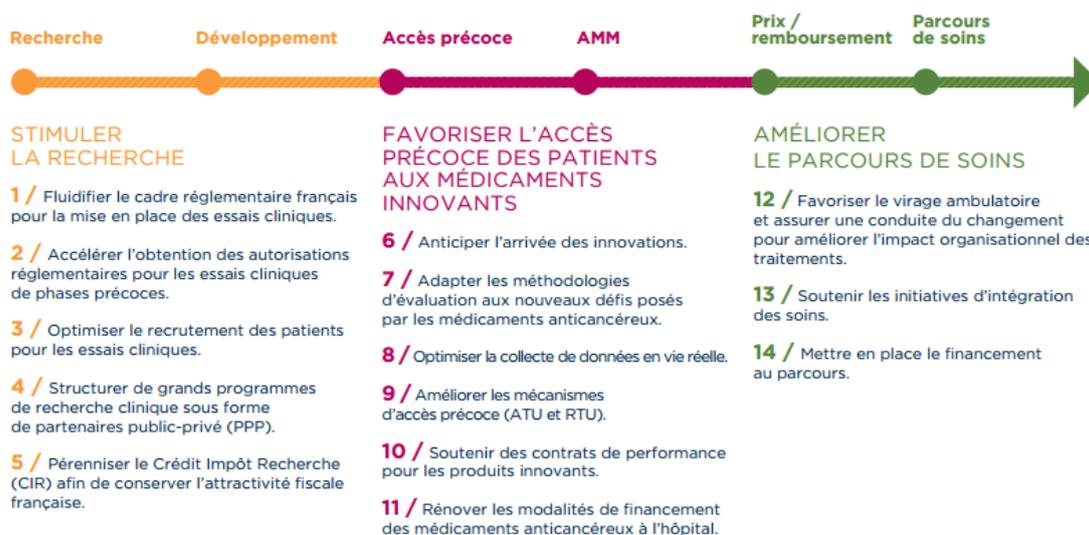
L'immunothérapie consiste à utiliser les défenses naturelles du patient ; à mobiliser son système immunitaire afin qu'il reconnaisse les cellules cancéreuses et qu'il les détruise. Le système immunitaire réagit lorsqu'un virus, une bactérie ou un autre agent pathogène pénètrent dans l'organisme. Il est ainsi en mesure de reconnaître et de détruire les cellules devenues cancéreuses. Malheureusement, dans certains cas, celles-ci sont capables d'échapper à cette réaction immunitaire en activant une autre voie. Ainsi, l'un des grands enjeux de l'immunothérapie est de restaurer l'action anti-tumorale de notre système de défense.

# LES ENJEUX



# LES OBJECTIFS

## Cycle de vie du médicament & positionnement des 14\* objectifs



AMM : Autorisation de mise sur le marché  
\*Le 15<sup>ème</sup> objectif est un objectif partagé en cours de construction