

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année 2003

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Youssef ALJ

Présentée et soutenue publiquement le 19 février 2003

Le cancer du poumon :
Etat des lieux
Evolution des thérapeutiques et du marché

Président : Mr Alain TRUCHAUD, Professeur de Technologie Biomédicale

Membres du jury:

- Mr Christian MERLE Professeur de Pharmacie Galénique
- Mr Alain PINEAU Professeur de Toxicologie, Doyen de la Faculté de Pharmacie
- Dr Erick ABRAHAM Médecin Stratégie Laboratoire Aventis

B.U. SANTE
NANTES

SOMMAIRE

Introduction

Première partie : présentation de la pathologie et de la thérapeutique

I. La pathologie :	6
I.1.Epidémiologie	6
I.2.Les facteurs de risque	6
I.2.1.Le tabac	6
I.2.2.Les facteurs de risque non liés au tabac	7
I.3.Symptomatologie	7
I.4.Diagnostic et pronostic	8
I.5.Classification des cancers bronchiques et types histologiques	8
I.6.Classification standard des CBNPC	8
I.7.Les stratégies thérapeutiques dans le CBNPC : une approche multidisciplinaire	8
II. La chimiothérapie :	10
II.1.Classification et description des cytotoxiques utilisés dans le CBNPC	11
II.1.1.Les agents alkylants	11
II.1.2.Les antimétabolites	11
II.1.3.Les poisons du fuseau	12
II.1.4.Les analogues de la camptothécine	13
II.1.5.Les inhibiteurs de la topoisomérase II	13
II.2.Conclusion sur les classes pharmaco-thérapeutiques utilisées dans le CBNPC	14
II.3.Les perspectives de recherche	14

Deuxième partie : Le Marché de l'Oncologie Bronchique

Problématique	17
<u>I. Analyse du marché de l'Oncologie Bronchique actuel :</u>	17
I.1.Données globales du marché	17
I.2.Les produits en présence	18
I.2.1.Les spécialités encore protégées	18
I.2.2.La place des génériques dans le marché	25
I.3.Etude de l'environnement externe	26
I.3.1.Environnement politique	26
I.3.2.Environnement légal	27
I.3.3.Environnement économique	27
I.3.3.1. Introduction	27
I.3.3.2.Le contexte de maîtrise médicalisée des dépenses de santé	28
I.3.3.3.L'impact croissant de la pharmacoéconomie	29

I.3.4. Environnement social	29
I.3.5. Environnement socio-démographique	29
I.4. L'étude des cibles prescripteurs	30
II. <u>Le Marché de l'Oncologie Bronchique demain:</u>	36
II.1. Introduction : les besoins médicaux	36
II.2. Les produits : analyse du portefeuille de R & D	38
II.2.1. Introduction	38
II.2.2. Méthodologie de l'étude Datamonitor des nouveaux entrants	41
II.2.2.1. La classe des cytotoxiques	41
II.2.2.2. La classe des antiangiogéniques	49
II.2.2.3. La classe des thérapies géniques	56
II.2.2.4. Autres	58
II.3. Les génériques	59
II.4. Analyse comparative des futures drogues	60
II.5. Facteurs environnementaux influençant le marché de demain	63
II.6. Les cibles : évolution future	68
III. <u>Conclusion</u>	69
Bibliographie	71

GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS UTILISEES :

CBNPC : Cancer Bronchique Non A Petites Cellules

TTP : Time To Progression (Temps Jusqu'à Progression de la maladie), un des paramètres étudiés dans un essai clinique en oncologie.

ASCO : American Society of Clinical Oncology

FDA : Food and Drug Administration

EMA : European Medicinal Evaluation Agency

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CNCT : Comité National Contre le Tabagisme

CFES : Comité Français d'Education Sanitaire

MCF : Maison des Cancérologues de France

CM : Cumul Mobile

PDM : Part de Marché

Pipeline : portefeuille de R & D d'un laboratoire donné

Benchmarking : comparaison / étalonnage par rapport à la concurrence

SWOT Analysis : Strengths Weaknesses Opportunities Threats

Méthode d'analyse de produit utilisée en marketing

INTRODUCTION

Avec 1,2 millions de décès par an, le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde : la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme.

Cette pathologie représente actuellement environ 15% de tous les cas de cancer et on estime que 425 000 nouveaux patients seront diagnostiqués en 2003 dans les 7 grandes puissances industrielles.

En France, la prévalence est de 250 000 cas de cancers bronchiques par an, et il apparaît 25 000 nouveaux cas chaque année.

Face à ce constat accablant et en réponse aux déclarations de Jacques Chirac qui avait fait du cancer l'une de ses 3 grandes priorités lors de sa réélection, une nouvelle guerre contre le cancer est déclarée.

Dans ce contexte politique très favorable, les enjeux sont considérables à la fois pour les pouvoirs publics, les laboratoires pharmaceutiques, les soignants et les patients ; et en particulier pour des cancers au pronostic plus défavorable tels que le cancer du poumon.

Au cours de ce travail, nous dresserons un état des lieux du marché de l'oncologie bronchique dans ses différentes composantes, en axant notre réflexion sur les thérapeutiques actuellement disponibles et sur les mutations profondes de l'environnement de cette pathologie.

Nous verrons les espoirs suscités par les avancées de la recherche dans ce domaine et les réponses que peuvent apporter les nouveaux produits aux attentes médicales.

A partir de là, nous essaierons d'appréhender ce que sera le marché de l'oncologie bronchique de demain et les tendances de ce marché.

Nous pourrons de cette manière dégager les enjeux pour les acteurs du marché que sont les laboratoires et les soignants, ainsi que les perspectives pour les patients.

1^{ère} partie : Présentation de la pathologie et de la thérapeutique

I. La pathologie :

I.1. Epidémiologie : chiffres INSERM 2000 (1) et WHO Am J Clin Path (2)

Le cancer du poumon, avec 1,2 million de morts par an, est la première cause de mortalité par cancer dans le monde : la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme (3).

Cette pathologie représente actuellement environ 15% de tous les cas de cancer et on estime que 425 000 nouveaux patients seront diagnostiqués en 2003 dans les 7 grandes puissances industrielles.

En France, la prévalence est de 250 000 cas de cancers bronchiques par an, ce type de cancer représentant 16% des décès liés aux cancers.

Bien qu'environ 60% des patients soient des hommes, un nombre croissant de femmes sont diagnostiquées et actuellement aux Etats-Unis, la mortalité par cancer du poumon chez les femmes a dépassé celle par cancer du sein !

Les chiffres de l'épidémiologie en France : Globocan 2000 (4)

- Tout d'abord une absence cruelle : celle d'un Registre National des cancers bronchiques.
- Incidence : 26 743 / an
- Mortalité : 25 450 / an dont 21 650 chez l'homme
- Evolution :

Chez l'homme, on observe une stagnation de l'incidence et une augmentation de la mortalité.

Chez la femme, on observe une augmentation à la fois de l'incidence et de la mortalité. En 7 ans, on a noté une augmentation de 30 à 40 % des cas de cancer broncho-pulmonaire chez les femmes, sans que les données épidémiologiques dans ce domaine ne soient suffisamment détaillées. Plus fragiles sur le plan physique, elles sont peut-être aussi les premières victimes du tabagisme passif (4').

I.2. Les facteurs de risque :

Il existe un certain nombre de facteurs de risque associés au cancer bronchique :

I.2.1. Le tabac :

Le cancer du poumon a un nombre plus limité de facteurs de risque que les autres types de cancer.

Le plus important d'entre eux est le tabac. Initialement établi dans les années 50, le lien entre la cigarette et le cancer du poumon a conduit à un certain nombre d'initiatives à la fois à un niveau régional et national pour faire prendre conscience des risques auprès du Grand Public.

Ces initiatives ont eu un succès limité et les estimations suggèrent que la cigarette continue d'être un facteur de risque dans 70 à 90% des cas. Les hommes fumeurs ont 22 fois plus de chances de développer un cancer du poumon que les femmes fumeuses dont le risque est – seulement ! - augmenté d'un facteur 12. Cependant, à tabagisme égal, les femmes semblent développer un cancer plus jeunes et plus vite que les hommes (*Datamonitor : cabinet d'études américain spécialisé dans les analyses de marché*).

Le cancer broncho-pulmonaire est rare chez le non-fumeur (environ 7%).

Aux Etats-Unis par exemple, 50 millions de fumeurs côtoient 50 millions d'anciens fumeurs. L'incidence et la prévalence du cancer bronchique devraient continuer à augmenter avec le temps, surtout chez les femmes.

I.2.2. Les facteurs de risque non liés au tabac :

A côté du tabac qui reste le facteur de risque le plus important pour développer un cancer du poumon, il existe également d'autres facteurs de risque pour le cancer bronchique tels que l'exposition occasionnelle à des carcinogènes.

Ainsi l'amiante (asbestos) est probablement la mieux connue des substances industrielles associées au cancer du poumon, mais d'autres carcinogènes incluent l'arsenic, les chromates, le nickel, le chloromethyl ether, les gaz moutarde.

Les radiations ionisantes sont également connues pour être carcinogènes : c'est le cas du radon qui pourrait causer environ 15 000 décès par an. (*Datamonitor*)

Les personnes qui fument et qui sont exposées au radon sont particulièrement susceptibles de développer un cancer du poumon.

En France, 7 facteurs de risque professionnels sont reconnus par le législateur et indemnisés.

Enfin il existe des facteurs de risque alimentaires tels que des carences vitaminiques (vitamines A, C, E et β -carotène) et des facteurs de risque génétiques (terrain familial). Le rôle d'une susceptibilité génétique n'est pas encore établi avec certitude.

I.3. Symptomatologie :

Le cancer du poumon peut mettre plusieurs années à se développer.

Quand les poumons sont exposés à un carcinogène, les cellules épithéliales le long des voies aériennes peuvent développer des mutations dans les gènes contrôlant la croissance cellulaire et la mort cellulaire programmée (oncogènes) et les gènes suppresseurs de tumeurs (ou antioncogènes).

Ces altérations génétiques perturbent cet équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire et sont à l'origine du cancer bronchique naissant. On définit alors le cancer comme étant une multiplication et une prolifération anarchique de cellules.

Les cancers primitifs du poumon naissent à partir d'une cellule bronchique qui s'est transformée, ils constituent une prolifération monoclonale.

Les symptômes les plus courants d'un cancer bronchique sont : (5)

- une toux chronique
- une hémoptysie
- une asthénie et un amaigrissement
- une dyspnée
- une douleur thoracique
- une pleurésie
- une dysphonie

- des infections récurrentes (bronchite, pneumonie)

Cependant, ces symptômes ne se manifestent souvent qu'à des stades avancés de la maladie ou bien ils sont considérés comme une symptomatologie d'autres pathologies, plus bénignes. En conséquence, les patients se présentent souvent à des stades avancés de leur tumeur, ce qui est hautement associé à un mauvais pronostic.

I.4. Un diagnostic tardif et un mauvais pronostic : (4)

80 % des cancers bronchiques sont localement évolués ou métastatiques lors du diagnostic.

Le pronostic de cette pathologie est donc très mauvais avec une survie à 5 ans de 10% en moyenne et une médiane de survie de l'ordre de 9-10 mois.

I.5. Classification des cancers bronchiques & types histologiques:

Différents types de tumeurs peuvent se former dans le poumon, parmi lesquelles les plus communément diagnostiquées sont le *cancer bronchique à petites cellules* (CBPC ou SCLC) et le *Cancer Bronchique Non A Petites cellules* (CBNPC ou NSCLC).

On distingue ces 2 familles de cancers primitifs du poumon au microscope par la taille de leurs cellules : le diagnostic est en effet de type histologique.

A eux deux ils représentent près de 95 % des cas diagnostiqués de cancer du poumon, dont le CBNPC qui représente plus de 80% de tous les cas.

Nous n'examinerons dans notre travail que le CBNPC qui est le plus fréquent, en laissant de côté le CBPC qui est différent dans son approche thérapeutique.

I.6. Classification standard des CBNPC : (6)(7)

La stadification (« staging ») des CBNPC distingue les stades précoces où la tumeur est encore localisée (stades I et II) et les stades avancés avec envahissement ganglionnaire ou métastases (stades III et IV).

I.7. Les stratégies thérapeutiques dans le CBNPC : une approche multidisciplinaire

La chirurgie :

La résection chirurgicale est le traitement de choix pour les patients aux stades précoces (stades I et II). Les patients à ces stades encore localisés ont le meilleur pronostic, avec une survie à 5 ans de 60 % après un traitement chirurgical en intention de guérir. Cependant, chez les patients avec une tumeur métastasée au niveau des ganglions lymphatiques, les chances de récurrence sont élevées, bien que la tumeur récurrente soit souvent opérable.

Les types de procédures chirurgicales utilisées sont :

- La lymphadénectomie / « sampling »
- La lobectomie
- La pneumonectomie (surtout utilisée aux stades IIIa)

▪ La radiothérapie :

La radiothérapie est un autre traitement curatif utilisé dans les stades précoces du cancer du poumon. Elle peut être utilisée seule dans les stades I et II, où les patients peuvent avoir une fonction pulmonaire normale mais ne sont pas éligibles à la chirurgie à cause des co-morbidités.

Elle est donc utilisée s'il y a une contre-indication chirurgicale et reste non indiquée en adjuvant.

Chez les patients au stade III, la radiothérapie peut être utilisée en palliatif afin de réduire la taille de la tumeur et de réduire la douleur et des symptômes tels que la toux ou la dyspnée.

Dans les stades III b où la place de la chirurgie reste à définir, le traitement de référence est l'association radiochimiothérapie.

En résumé, la radiothérapie est donc soit exclusive (cancer du poumon inopérable) soit pré-opératoire, soit post-opératoire.

▪ La chimiothérapie :

Son intérêt et sa place restent à définir dans les stades I et II notamment en néoadjuvant, c'est-à-dire avant la chirurgie.

En revanche, la chimiothérapie est le traitement de **référence** dans les stades IV.

Dans ces stades IV où il n'y a pas de traitement curatif, les finalités principales demeurent le contrôle de la maladie et des symptômes, ce qui est l'indication d'une chimiothérapie à base de platinés.

La chimiothérapie est d'ailleurs souvent utilisée en conjonction avec les soins palliatifs. Un doublet de chimiothérapie, notamment les combinaisons à base de platine, reste de nos jours la meilleure approche pour traiter des patients à des stades avancés.

Les différentes situations où la chimiothérapie est utilisée :

- Adjuvant : désigne toute chimiothérapie administrée après un traitement local (chirurgie). Son rationnel est de détruire les micrométastases potentielles et d'augmenter le taux de survie des patients opérés.
- Néo-adjuvant : désigne toute chimiothérapie administrée avant la chirurgie, chez des patients avec une maladie loco-régionale. Son objectif est de détruire les micrométastases et permettre une meilleure chirurgie conservatrice sur la tumeur primitive.
- Chimiothérapie palliative : désigne toute chimiothérapie effectuée en situation métastatique. Son objectif n'est plus de guérir le patient mais de lui assurer un contrôle tumoral suffisant pour allonger sa survie le plus longtemps possible. Chaque protocole utilisé (mono ou polychimiothérapie) désigne une ligne de chimiothérapie . Un patient peut ainsi recevoir plusieurs lignes de chimiothérapie au cours de l'évolution de sa maladie métastatique : on parle de 1^{ère} , 2^{ème} , 3^{ème}lignes métastatiques.

On distingue les patients faisant l'objet d'un premier traitement : c'est ce qu'on appelle les patients de première ligne. Par 2^{ème} ligne, on entend les patients en échec de réponse à cette première chimiothérapie et également les patients en rechute après une chimiothérapie standard (maladie réfractaire).

Le tableau qui suit détaille les stades et les traitements du CBNPC : *Datamonitor (8)*

Stades	Description	Options thérapeutiques
Stades I a/b	Tumeur de taille quelconque présente dans le poumon uniquement	Chirurgie
Stades II a/b	La tumeur s'est propagée aux ganglions lymphatiques	Chirurgie
Stades III a	Envahissement ganglionnaire de la trachée, cage thoracique et diaphragme	Chimiothérapie suivie de radiothérapie ou de chirurgie
Stades III b	Envahissement ganglionnaire du poumon opposé ou du cou	Radio-chimiothérapie
Stades IV	Métastases extra-pulmonaires	Chimiothérapie et/ou soins palliatifs

II. La chimiothérapie :

La classe des cytotoxiques forme l'édifice de la prise en charge pharmacologique du cancer bronchique, avec pour le CBNPC la combinaison d'un analogue platiné et d'un taxane qui forme ce qu'on appelle la thérapie Standard.

Selon les pays, le standard de traitement n'est pas le même comme le montre ce tableau :

Pays	Standard
Etats-Unis	Carboplatine + paclitaxel
Japon	Cisplatine + etoposide
France	Cisplatine + vinorelbine
Allemagne	Carboplatine + étoposide
Italie	Cisplatine + gemcitabine
Espagne	Cisplatine + gemcitabine
Royaume-Uni	Mitomycine + vinblastine + cisplatine

Source : Datamonitor, Treatment Algorithms

II.1. Classification et description des cytotoxiques utilisés dans le CBNPC :

Les cytotoxiques sont différenciés sur la base de leur mécanisme d'action. La classification repose en effet sur le mécanisme d'action « supposé » de la drogue.

On verra dans le chapitre qui suit un aperçu des classes thérapeutiques les plus couramment associées au traitement du CBNPC :

II.1.1. Les agents alkylants :

C'est la première famille d'agents anticancéreux découverte.

Le mécanisme d'action est la formation de ponts inter ou intracaténaux sur l'ADN qui est la cible principale. Ces agents affectent le processus de la division cellulaire en alkylant les nucléotides, les empêchant ainsi de s'assembler en ADN.

L'effet cytotoxique est obtenu par formation de liaisons covalentes avec les sites nucléophiles et notamment la guanine, empêchant la réplication et la transcription ADN/ARN.

Leur toxicité majeure est la myélosuppression (globules blancs et plaquettes surtout).

Parmi les principaux agents alkylants, on peut citer le cyclophosphamide (Endoxan), l'ifosfamide (HoloXan), le chlorambucil.

Ces molécules n'ont plus aucune utilisation de nos jours dans le cancer du poumon, mis à part dans des pays pauvres très sensibles au prix, puisqu'elles figurent parmi les cytotoxiques les moins onéreux sur le marché.

Les sels de platine peuvent figurer comme sous-classe de ces agents à mécanisme d'action alkylant.

Ils sont d'une importance majeure dans le cancer du poumon non à petites cellules puisqu'ils restent encore de nos jours la base de la thérapeutique standard en première ligne.

Le chef de file est le cisplatine (ou CDDP) qui est une molécule majeure dans diverses indications tumorales : poumon mais aussi tumeurs ORL et tumeurs germinales.

Cependant, bien que le cisplatine donne de forts taux de réponse, cette efficacité est sérieusement altérée par les effets secondaires sévères associés à cette molécule.

En effet, les toxicités du cisplatine sont dose-cumulatives et sont de trois types :

Rénale principalement, mais aussi auditive et neurologique périphérique.

La carboplatine est un analogue du platine également utilisé.

Des études suggèrent que le cisplatine et la carboplatine ont une activité globalement équivalente. Cependant, la carboplatine est mieux tolérée : moindre néphrotoxicité et neurotoxicité. Sa toxicité dose-limitante étant une toxicité plaquettaire et médullaire.

II.1.2. Les antimétabolites :

Cette famille thérapeutique partage un même principe thérapeutique : inhiber la synthèse normale des bases puriques et pyrimidiques, en se substituant à l'un de leurs métabolites normaux ou en inhibant des enzymes clés de leur métabolisme.

Comme les agents alkylants, les antimétabolites furent parmi les premières formes de cytotoxiques à être utilisées dans le traitement du cancer.

Un certain nombre de nouveaux antimétabolites ont été lancés dans la dernière décennie, avec notamment la gemcitabine (Gemzar) qui a marqué une avancée significative dans la prise en charge du CBNPC.

La gemcitabine est un analogue des bases pyrimidiques (antipyrimidique) qui est structurellement très proche de la cytarabine, un autre antimétabolite, et a été autorisée en 1998 en association avec le cisplatine en 1^{ère} ligne de CBNPC localement avancé ou métastatique.

Tous ces agents sont cycle cellulaire-dépendants, leur efficacité et leur toxicité dépendent de la durée d'exposition et de la dose utilisée.

II.1.3. Les poisons du fuseau :

Ils regroupent toutes les drogues qui exercent leur action cytotoxique sur la même cible, le fuseau mitotique et plus particulièrement son constituant de base, les microtubules.

On distingue deux familles essentielles

- Les Vinca alcaloïdes
- Les Taxanes

- Les alcaloïdes de la pervenche :

Dérivés de plantes, les vinca-alcaloïdes (alcaloïdes de la pervenche) inhibent la réplication cellulaire en empêchant l'assemblage des composants essentiels à la division cellulaire : inhibition de la formation des microtubules (= polymérisation) qui composent le fuseau mitotique nécessaire à la mitose.

Ce mécanisme d'action rend compte de l'activité élective de ces molécules sur les cellules en division (agents cycle-dépendants).

4 molécules sont répertoriées dans cette classe dont une majeure dans le cancer du poumon qui est la vinorelbine (Navelbine). Les autres molécules sont la vincristine (Oncovin), la vinblastine (Velbé) et la vindésine (Eldésine).

Leur toxicité est surtout neurologique (paresthésies, atteintes motrices...), en plus de la toxicité hématologique classique.

- Les taxanes :

La famille des taxanes est une famille thérapeutique récente également issue de végétaux, l'if. Ce sont des stabilisants du fuseau.

Leur activité cytotoxique s'exerce sur la même cible que les vinca-alcaloïdes, le fuseau mitotique, mais de manière différente et plus puissante.

Les taxanes exercent en effet une action de promotion de la polymérisation de la tubuline en microtubules et de stabilisation empêchant ainsi la dynamique physiologique du fuseau mitotique : ce sont des inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules, contrairement aux vinca-alcaloïdes qui sont des inhibiteurs de la polymérisation des microtubules.

Ce mécanisme d'action, bien que majeur, n'est toutefois pas unique (apoptose, angiogénèse).

Il existe 2 molécules dans cette famille des taxanes :

- Le paclitaxel (Taxol, commercialisé par BMS), isolé à l'origine par le NCI (National Cancer Institute).
- Le docetaxel (Taxotere), commercialisé par Aventis.

Les taxanes ont révolutionné le marché, non seulement en termes de caractéristiques cliniques et de supériorité d'efficacité comparés aux cytotoxiques de première génération mais également en termes de fixation des prix, de marketing et de stratégie de vente. C'est pourquoi il leur sera accordé plus d'importance dans la seconde partie de notre travail.

Cependant, il faut noter 2 effets secondaires spécifiques à ces 2 molécules :

Un risque de rétention hydrique surtout avec le docetaxel, d'où pour celui-ci une prémédication orale systématique par corticothérapie sur 3 jours, à commencer la veille de la perfusion.

Des risques de réactions d'hypersensibilité sévère surtout avec le paclitaxel (possibilité de prémédication à base d'anti-H2).

II.1.4. Les analogues de la camptothécine : inhibiteurs de la topo-isomérase I

C'est une famille thérapeutique également récente inaugurée par Campto®.

- La cible est une enzyme nucléaire impliquée dans les mécanismes de torsion et de détorsion de la double hélice d'ADN
- Les inhibiteurs de topo I stabilisent le complexe formé par l'ADN et la topoisomérase I, ce qui entraîne la formation de coupures de l'ADN qui ne seront pas réparées et seront ainsi responsables de la cytotoxicité.

Ce sont des agents phase-dépendants.

On peut citer 2 molécules dans cette classe :

- Irinotecan (Campto) extrait d'un arbre chinois, le *camptotheca acuminata*
- Topotécan (Hycamtin)

II.1.5. Les inhibiteurs de la topo-isomérase II :

-La topoisomérase II est une enzyme naturelle responsable de modifications de la structure tridimensionnelle de l'ADN

-Elle contrôle le degré de superenroulement de la double hélice pour permettre soit le compactage de l'ADN soit son accessibilité aux enzymes chargées de la réplication et de la transcription

-Les inhibiteurs de topo II agissent en inhibant cette enzyme et empêchent ainsi le travail des DNA et RNA polymérases.

2 molécules sont commercialisées dans cette classe :

- L'étoposide ou VP16 de Novartis et BMS. Cette molécule est maintenant beaucoup plus utilisée dans le CBPC, où elle fait partie des standards thérapeutiques.
- Le téniposide ou VM 26 de Novartis.

II. 2. Conclusion sur les classes pharmaco-thérapeutiques utilisées dans le CBNPC :

Le médicament cytostatique de référence utilisé dans les différents régimes de chimiothérapie reste le cisplatine. Outre ses effets secondaires classiques, digestifs et hématologiques, sa toxicité limitante est rénale, nécessitant une hospitalisation pour hyperhydratation. Elle est à la base des associations utilisées.

Un dérivé voisin, la carboplatine, peut être utilisé en cas de contre-indication rénale, mais il n'est pas dénué de toxicité hématologique.

Les autres médicaments actifs ont été ou sont encore :

- avant 1990 : mitomycine, cyclophosphamide (Endoxan), ifosfamide (HoloXan), vindésine (Eldésine), étoposide (Vépéside) ;
- en 1990 : vinorelbine (Navelbine) : l'association Cisplatine-Navelbine est la référence française.
- Après 1990 : taxanes (docétaxel ou Taxotère ; paclitaxel ou Taxol)- gemcitabine (Gemzar).

II.3. Perspectives de recherche :

Quelle que soit la classe, le mécanisme d'action de ces anticancéreux n'est pas exclusivement spécifique des cellules tumorales.

Agissant électivement sur les cellules en division de l'organisme, ils peuvent ainsi toucher des cellules ou des tissus normaux à renouvellement physiologique rapide comme les cellules de la moelle osseuse, les muqueuses digestives et les phanères, d'où une toxicité médullaire (anémie, leucopénie, thrombopénie), digestive (nausées, vomissements), unguéale et une alopecie qui sont des effets secondaires non spécifiques communs à pratiquement tous ces agents.

Ces limites des traitements actuels ont poussé les chercheurs à s'orienter sur de nouvelles voies de travail, notamment pour tenter d'améliorer la tolérance mais également l'efficacité :

✦ Nouveautés dans la compréhension par les chercheurs du mécanisme de tumorigénèse bronchique et développements attendus dans la chimiothérapie de demain :

Le challenge actuel est l'émergence d'une gamme de produits qui ne visent plus la cytotoxicité directe et aveugle mais qui, grâce à une meilleure identification des mécanismes de dérégulation et des protéines concernées, n'affecteraient que la protéine déficiente et le mécanisme dérégulé.

Ces produits sont appelés cytostatiques car, par opposition aux cytotoxiques usuels, ils ne visent pas la destruction de la cellule tumorale mais uniquement l'inhibition de sa prolifération.

• Avec des cibles de plus en plus précises au niveau de la cellule :

- Récepteurs de surface :

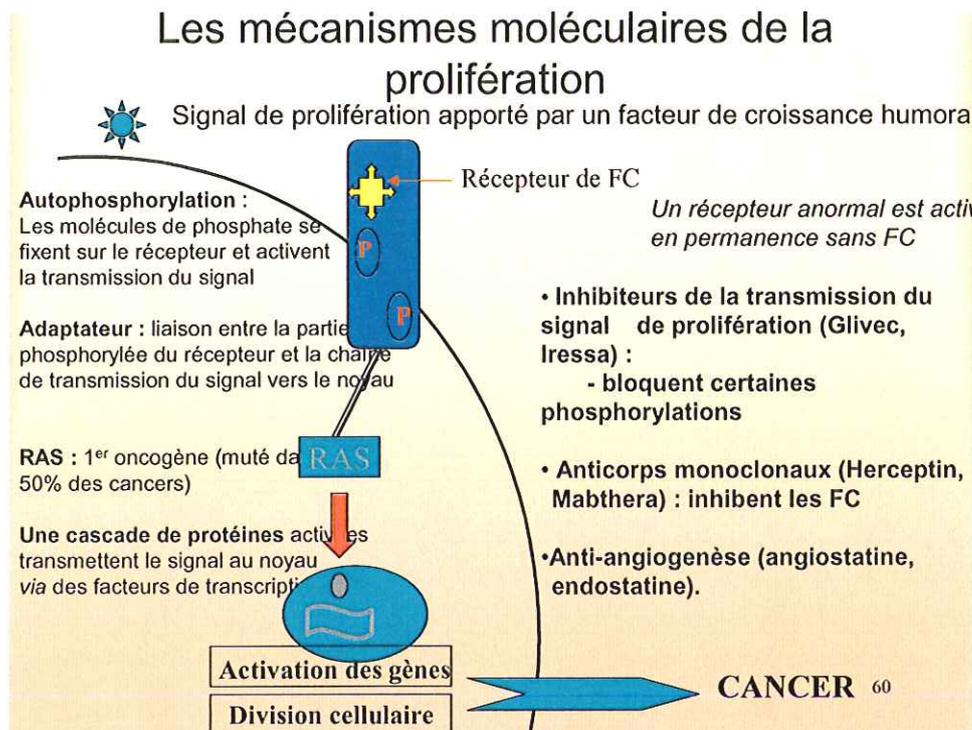
· EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor.

· Cycline kinases

- Mais aussi des produits qui ne ciblent plus la cellule tumorale elle-même mais son environnement ou sa vascularisation :

- Antiangiogéniques
- Antimétalloprotéinases

Ces nouvelles « thérapies ciblées » permettraient de freiner l'évolution des tumeurs malignes sans détruire complètement les cellules normales et auraient donc beaucoup moins d'effets secondaires systémiques.



source : *Le Concours Médical juin 2002*

Il faut savoir que les cellules cancéreuses expriment fréquemment des récepteurs pour des facteurs de croissance qu'on ne trouve pas dans les tissus normaux. Parmi eux, il existe par exemple une famille de récepteurs, dite à tyrosine-kinase (activité tyrosine-kinase assurant la phosphorylation de protéines d'aval). Ces récepteurs reçoivent de l'extérieur un message de division cellulaire qui doit s'exercer dans le noyau. La transmission (ou transduction) de ce signal se fait par une cascade de phosphorylations-déphosphorylations.

Sur le plan pharmacologique, on peut inactiver ces récepteurs en utilisant un anticorps monoclonal qui se fixe sur le récepteur et donc bloque la réception du signal de prolifération. Un autre moyen consiste à inhiber la transmission du signal, c'est-à-dire la fonction enzymatique tyrosine-kinase. Pour cela, il faut mettre à profit des familles de composés qui entrent en compétition avec l'ATP utilisé pour les phosphorylations.

A côté de ces agents biologiques, l'autre grand défi est la **génétiq**ue (les thérapies géniques).

Plusieurs équipes de chercheurs travaillent actuellement sur une carte d'identité génétique des tumeurs. En effet, chaque tumeur porte en elle, dans ses gènes, une signature : son agressivité, sa résistance à tel ou tel traitement, son pronostic d'évolution, tout est inscrit. Si les chercheurs parviennent à déchiffrer tous ces gènes, ils pourront, à terme, proposer un traitement à la carte aux patients, en fonction du profil de leur tumeur, et ainsi donner le bon traitement au bon patient.

Les 10 dernières années ont vu des avancées majeures dans la compréhension par les chercheurs de l'étiologie génétique du cancer bronchique.

2 mécanismes en particulier sont connus comme jouant un rôle critique dans la progression de la maladie :

-L'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs comme le gène P53 (« gardienne du génome »).

-L'activation d'oncogènes, comme les gènes de la famille « ras ».

Il faut savoir que l'expression de la protéine P53 est très faible dans des cellules normales mais est augmentée dans les cellules soumises à un « stress »(agression sur l'ADN). Activée par des dommages sur l'ADN, elle permet ainsi soit une correction précoce des altérations de l'ADN ou bien si ces anomalies sont trop importantes elle déclenche un processus de mort programmée de la cellule (apoptose).

La technologie des Antisens est un autre domaine de R&D gagnant beaucoup d'intérêt chez les chercheurs. Elle fonctionne en fusionnant un morceau d'ADN de synthèse avec un morceau d'ARN messager nécessaire à la transcription pour une protéine donnée. En conséquence, la molécule antisens agit en bloquant la synthèse de la protéine pour laquelle cet ADN ou ARN code. Bien que ne constituant pas un moyen de guérir en elle-même, on pense qu'elle est efficace dans la réduction de la masse tumorale.



Agents cytotoxiques : Avenir... à venir

- Agents agissant sur la traduction des signaux membranaires, essentiellement différents inhibiteurs de tyrosine kinase dont le chef est le ZD 1839
- Stratégies de développement de thérapies géniques dont le principe est validé mais les techniques de vectorisation, de transport et de ciblage des cellules cibles reste à mettre au point...
- Poursuite de la recherche d'agents cytotoxiques à spectre large et de cibles thérapeutiques variées...

2^{ème} partie : le marché de l'oncologie bronchique

PROBLEMATIQUE :

Nous avons vu dans une première partie les traitements et les perspectives. Nous allons étudier maintenant les mutations du marché de l'oncologie dans son segment poumon : mutations de l'environnement, menace des génériques, arrivée de nouveaux entrants...

Pour tenter d'appréhender le marché de l'oncologie dans le segment « poumon », nous ferons tout d'abord un état des lieux de ce qu'est aujourd'hui le marché du cancer bronchique en France, par une analyse de l'environnement externe, des produits et des cibles.

Ensuite, nous découvrirons ce que sera l'oncologie bronchique de demain .

A partir de là nous pourrons faire un diagnostic de ce marché et de son évolution dans les prochaines années.

I. Analyse du marché de l'Oncologie Bronchique actuel :

I.1. Données globales du marché :

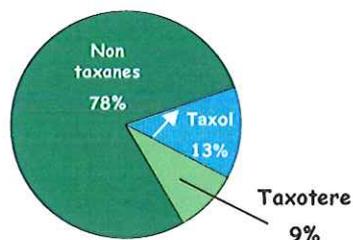
Comme nous l'avons dit précédemment, nous allons focaliser notre analyse du marché sur les **taxanes** et les autres acteurs clés du marché, en terme de pénétration et d'effort promotionnel par les laboratoires, que sont la gemcitabine et la Navelbine.

On étudiera ainsi 4 chimiothérapies dites modernes, actuellement disponibles sur le marché : Taxotere, Taxol, Gemzar (gemcitabine) et Navelbine (vinorelbine).

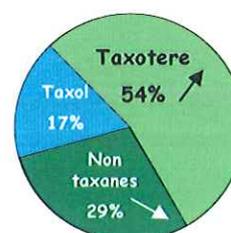
La méthode utilisée sera la méthode SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) très utilisée en marketing et qui consiste à analyser les forces et les faiblesses du produit ainsi que les opportunités et les menaces pour ce produit.

NSCLC market by Key Segments: 2001

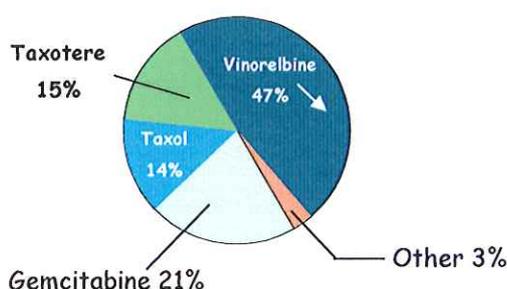
Market Shares for
1st line NSCLC (patients)



Market Shares for
2nd line NSCLC (patients)



Cytotoxic drug Market Shares
for NSCLC (patients)



Evolution Jan 2002

TxL 63%
TxT 57%
Gem 57%
NVB 7%

Source: taxtract march 2002, 370 pts

source : interne

Comme le montre ce premier tableau, le marché connaît une bonne dynamique et une tendance de croissance, sauf pour la Navelbine dont l'évolution est plus faible.

I.2. Les produits :

I.2.1. Les spécialités encore protégées :

❖ **Taxotere®** : Laboratoire Aventis

Taxotère est le produit majeur de la franchise oncologie d'Aventis. C'est le seul agent de chimiothérapie autorisé pour le traitement de rattrapage du cancer du poumon non à petites cellules et à l'heure actuelle le traitement de référence et le seul en 2^{ème} ligne.

Taxotere a une AMM dans le **traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.**

En décembre 2002, il a reçu l'aval de la FDA et de l'EMEA pour une utilisation dans le traitement en 1^{ère} ligne du CBNPC, en combinaison avec le cisplatine.

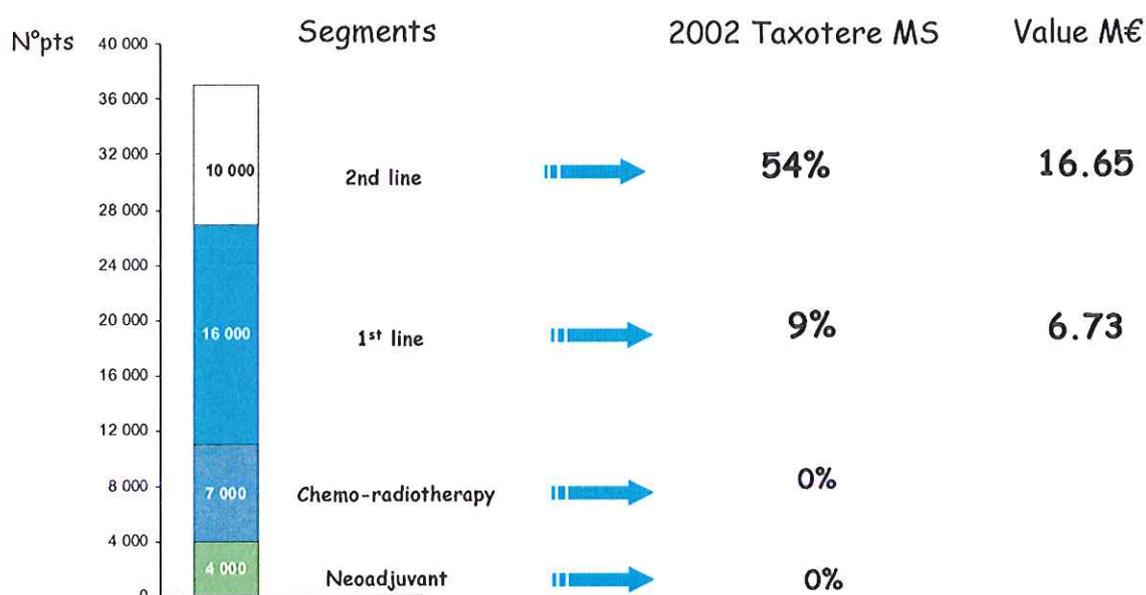
Taxotere est également indiqué *dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique « en association à la doxorubicine, chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure »* (1^{ère} ligne), et « *en monothérapie après*

échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant (2^{ème} ligne)».

Taxotère est un des 5 produits stratégiques d'Aventis, moteurs de la croissance du laboratoire. Il a enregistré en 2001 un chiffre d'affaires **mondial** de 1003 millions d'Euros contre 744 millions d'Euros en 2000, soit un taux de croissance de **35%** (source : conférence de presse 13/02/02).

Le tableau ci-contre nous montre que le marché NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) du Taxotere **en France**, c'est-à-dire le total des ventes dans l'indication du CBNPC, s'évalue à 16.65 Millions d'€ pour ce qui est de la 2^{ème} ligne et 6.73 M€ en 1^{ère} ligne.

NSCLC market: Structure and Size



Source: Epi A 2002

Taxtract march 2002, 370 patients

source : interne MS = Market Share (Part de Marché) pts = patients

Taxotère en 1^o ligne : nouvelle indication de l'AMM

Forces :

- Données favorables sur la survie et la tolérance (étude TAX 326, supportive de l'AMM, comparant Taxotere en association en 1^{ère} ligne au standard Navelbine - Cisplatine)
- Utilisable en association ou non avec les sels de platine : force de la possible monothérapie
- Données favorables sur la qualité de vie
- Facilité d'administration : temps de perfusion d'une heure seulement.

Faiblesses :

- Arrivé en retard sur le marché (« second-to-market »)
- Données sur les combinaisons assez limitées
- Perception négative du coût (« trop cher »)
- Faible usage hors AMM
- Mauvaise perception de ses toxicités par les médecins (« plus toxique que Taxol », « on est gênés par les onycholyses »)

Opportunités :

- L'arrivée des thérapies ciblées nécessitant obligatoirement une association avec un agent cytotoxique
- L'intérêt croissant pour les thérapies (doublets) sans platine
- L'association avec Gemzar : une alternative aux associations à base de Platine.
- Les futurs Génériques du Taxol qui vont diminuer les prescriptions de Taxol, ce qui représente une opportunité pour les concurrents s'ils sont bien différenciés.
- Le sous-groupe des patients âgés (importance des données Qualité de vie / tolérance, favorables pour Taxotère).
- Le schéma Taxotère hebdomadaire mieux toléré.
- Le diagnostic de plus en plus précoce de la maladie favorable aux traitements de 1^{ère} ligne.

Menaces :

- Celle des thérapies ciblées développées avec d'autres agents
- Les Génériques du Taxol qui pourraient diminuer la prescription de Taxotère, en raison de leur prix forcément inférieur.
- Le bon positionnement de la gemcitabine.

Taxotère en 2^{ème} ligne : monothérapie de rattrapage dans les CBNPC

Forces :

- TAX 317/320 : les seules études de 2^{ème} ligne publiées montrant un bénéfice en survie de Taxotère®.
- **La seule 2^{ème} ligne actuellement approuvée en France**
- Leader aux Etats-Unis du segment de la 2^{ème} ligne avec 50% d'un marché de 400 millions de dollars.
- Activité en monothérapie
- Des données intéressantes sur la qualité de vie
- Facilité d'administration : schéma simple de perfusion (1 heure)

Faiblesses :

- Les données coût / bénéfice publiées, pas très favorables
- Retard dans l'entrée sur le marché : « Late to Market »
- La taille actuelle du marché de la 2^{ème} ligne qui est encore faible.

Opportunités :

- La croissance du marché de la 2^{ème} ligne
- L'intérêt croissant pour les thérapies sans platine
- Des données pour Taxol en 2^{ème} ligne qui sont décevantes ⇒ opportunité de différenciation pour Taxotere.

Menaces :

- Les Génériques du Taxol
- Le positionnement et la forte concurrence de la gemcitabine
- La position de la Navelbine au niveau prix, nettement moins chère

❖ **Taxol** de BMS (Bristol Myers Squibb) :

Il a été enregistré dans le CBNPC en 1998, en association avec la cisplatine (*libellé*). Mais il est beaucoup plus utilisé avec la carboplatine, molécule appartenant au même laboratoire.

Taxol est un véritable blockbuster (médicament générant plus d'un milliard d'euros de chiffre d'affaires) pour BMS avec un Chiffre d'Affaires annuel mondial en 2000 de 1592 millions de \$, en hausse de 7% par rapport à 1999.

C'est la première chimiothérapie mondiale en terme de Chiffre d'Affaires.

Libellés d'AMM :

« en association avec la cisplatine est indiqué pour le traitement du CBNPC avancé chez les patients non candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie »

Comme Taxotere, il a également une AMM pour le traitement du cancer du **sein** : *« traitement des carcinomes métastatiques du sein chez les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracyclines »*

Enfin, sa dernière indication est le cancer de l'**ovaire**, *« en 1^{ère} intention en association avec la cisplatine »* et *« en 2^{ème} intention »*.

Forces :

- La franchise Oncologie de BMS et leur puissance Marketing
- Produit Leader en chimiothérapie.
- *Un meilleur taux de réponse par rapport à Taxotere d'après une étude de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), étude comparant entre elles les chimiothérapies dites modernes, c'est-à-dire l'association des 4 molécules étudiées avec la cisplatine.*
- Perçu comme le traitement le plus confortable en association avec la carboplatine (pas d'hospitalisation)
- La Synergie marketing Taxol-Paraplatine : protocole complet proposé aux médecins.
- Beaucoup d'essais Taxol-radiothérapie ⇒ travaillent beaucoup dans le CBNPC localement avancé.

Faiblesses :

- **neurotoxique en combinaison** (surtout avec la cisplatine)
- toxicités hématologiques significatives de la combinaison Taxol/cisplatine

- moins de protocoles cliniques support que Taxotere
- un temps de perfusion plus long par rapport à Taxotere : 3 heures

Opportunités :

- Développement de formulations orales améliorées (Paxoral, BMS 275183)
- L'axe radiochimiothérapie qui alimente la communication

Menaces :

- **Arrivée des génériques en 2003 (09/03)**

❖ **Gemzar** : Laboratoires Eli Lilly

Il a obtenu l'AMM en 1996 : « *CBNPC localement avancé ou métastatique* » en monothérapie ou en association.

Ses autres indications sont le cancer du pancréas et le cancer de la vessie.

Positionnement : un antimétabolite avec un « univers de possibilités » fournissant une meilleure qualité de vie et une meilleure tolérance

Forces :

- Perçu comme ayant le meilleur taux de réponse en association avec le cisplatine (produit qui ressort le mieux en terme d'efficacité à la dernière étude de l'ECOG).
- Un bon profil de tolérance (pas d'alopécie), surtout en monothérapie de 2^{ème} ligne
- **Concurrent direct de Taxotere en 2^{ème} ligne**
- Un des trois premiers anticancéreux mondiaux en terme de Chiffre d'Affaires
- Une multitude d'études support de phase II – III

Faiblesses :

- La présence limitée de Lilly dans le domaine de l'oncologie (franchise produits limitée).
- L'association à la radiothérapie est trop toxique
- Handicapée en 1^{ère} ligne par sa toxicité (plus manifeste en association avec le cisplatine)

Opportunités :

- L'intérêt croissant pour les thérapies sans platine, avec Gemzar qui est la base de beaucoup de nouveaux doublets sans platine.
- La combinaison prometteuse avec Taxotere (Taxotere + Gemzar = le rêve de beaucoup d'oncologues)

Menaces :

- Les génériques du Taxol moins onéreux qui pourraient éroder les ventes du Gemzar

❖ Navelbine : Laboratoire Pierre Fabre

La vinorelbine a été lancée en Europe à la fin des années 80, enregistrée en France en 1989. Elle a l'AMM dans 2 indications : le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du sein métastatique.

Positionnement : un vinca-alcaloïde avec un profil de tolérance favorable (**patients âgés**) et une administration commode.

Forces :

- Perçu comme un bon agent en combinaison : l'association vinorelbine/cisplatine est le standard du CBNPC en France ⇒ domination en 1^{ère} ligne.
- Une bonne tolérance, notamment grâce au nouveau protocole d'administration (Navelbine à J1, J8).
- Facile à administrer
- Prix moins élevé que les taxanes ou le Gemzar (prix attractif) et AMM large.

Faiblesses :

- Neurotoxicité en combinaison
- Publication d'une multitude d'études en faveur des taxanes
- La forme orale, développée récemment, est très émétisante

Opportunités :

- La forme orale +++ (moins de toxicités, plus facile d'utilisation)
- Les populations tolérant mal la chimiothérapie agressive, en particulier les patients âgés (*études ELVIS...*).

Menaces :

- Perte des PDM (parts de marché) en faveur des taxanes
- Produit en fin de vie : probable érosion du prix et des volumes de vente en conséquence.

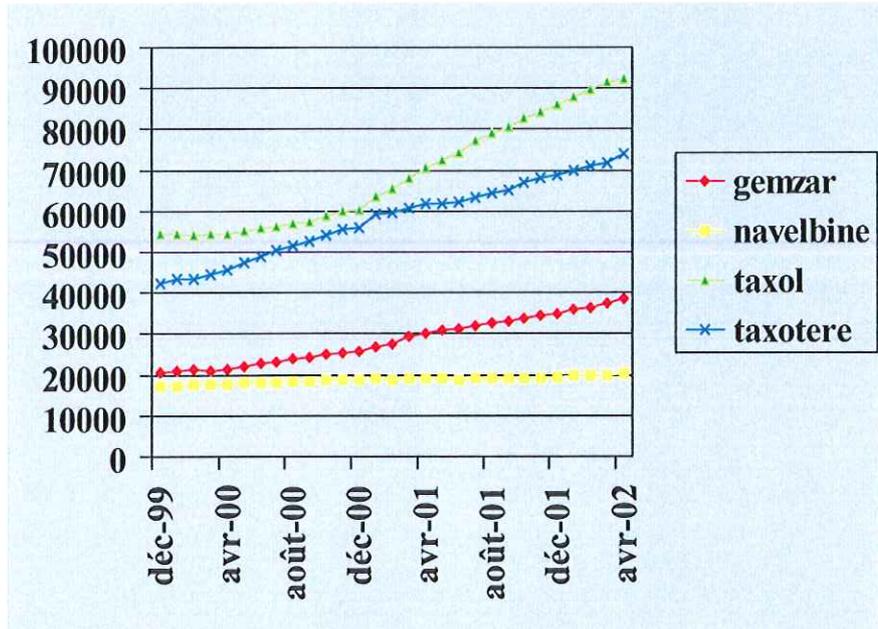
Conclusion :

Ces traitements actuels ont indéniablement leurs forces et leurs avantages mais également leurs limites : limites d'efficacité, de tolérance et limites de la survie (différences non significatives dans les médianes de survie entre ces traitements). C'est pourquoi, comme nous le verrons plus tard, l'enjeu dans le futur est d'améliorer tous ces items grâce à de nouvelles molécules.

Cependant, avec ces molécules déjà, on peut se demander comment on peut influencer sur les décideurs dans ce contexte où tous les traitement paraissent équivalents en termes d'efficacité, avec de petites différences de tolérance, les seuls critères de choix restant :

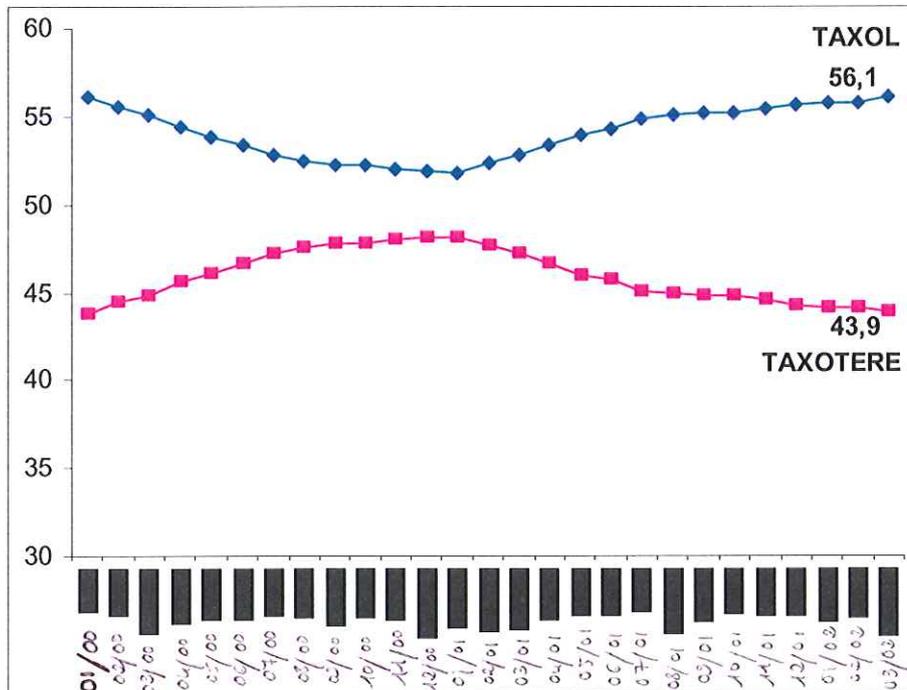
- les habitudes thérapeutiques (familiarité avec tel ou tel traitement)
- la toxicité du traitement
- la maniabilité de la molécule.

Evolution du CA en Cumul Mobile de Taxotère et de ses concurrents en k€ : toutes tumeurs



(source : interne)

Evolution des parts de marché de Taxotère et de Taxol depuis 2000 : toutes tumeurs



source : GERS hôpital mars 2001

I.2.2. La place des génériques dans le marché :

A l'heure actuelle, il y a un manque de génériques sur le marché de l'oncologie en général. D'une part ce marché n'est pas encore impacté par les génériques puisque les médicaments les plus utilisés sont généralement assez récents et d'autre part les génériques à l'hôpital ne représentent que 7% du budget hospitalier en valeur (9). Les raisons de cette faible pénétration sont les suivantes :

- **L'innovation** : l'hôpital s'occupe de traiter des pathologies lourdes et graves comme le cancer, le SIDA... faisant appel à des traitements innovants, par définition non génériques et chers.

- **La liberté des prix à l'hôpital** :

A l'hôpital, les prix sont libres depuis 1987 en France. Pour le laboratoire, la politique de prix varie en fonction de la molécule. Pour un produit innovant, le laboratoire bénéficie d'une période d'exclusivité pendant laquelle le prix est peu flexible. Les autorités acceptent des prix élevés pour les produits innovants dans la mesure où ils sont uniques et non substituables (cette mesure favorise également l'innovation). Plus tard, lorsque le produit est ancien et que la concurrence émerge, la flexibilité des prix s'accroît. Le prix des princeps devient très bas et à peu équivalent à celui des génériques (alors que légalement, le prix du générique doit être de 30% moins cher que le produit de référence).

- **le faible impact de l'économie réalisée** : depuis 1985, l'hôpital est divisé en centres de responsabilité. Les dépenses médicales ne représentent qu'un cinquième du budget, loin derrière le poste personnel. Les dépenses médicaments ne s'élèvent qu'au tiers de ces dépenses médicales. Ainsi lorsque les pouvoirs publics essaient de promouvoir une politique de développement des génériques à l'hôpital, l'effort ne se concentre en réalité que sur 7 à 8 % du budget hospitalier.

- dans les établissements privés, la **problématique** n'est pas la maîtrise des coûts mais plutôt **la satisfaction des clients**. De plus, ils bénéficient d'un taux de remboursement avantageux en hospitalisation de jour (cas des anticancéreux), il est donc beaucoup plus intéressant de promouvoir les traitements innovants et coûteux pour les patients.

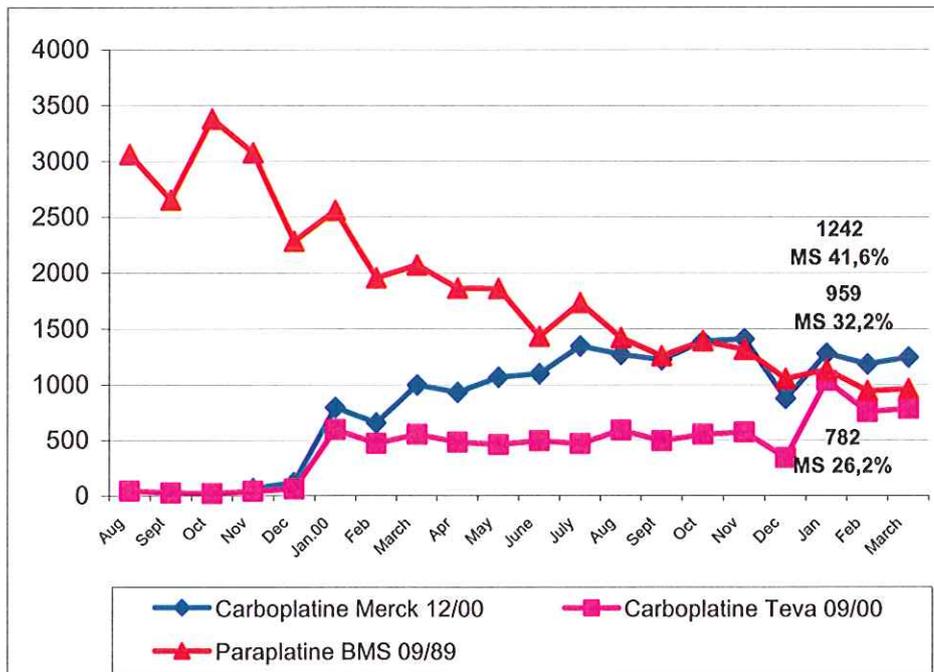
Si les génériques sont légitimes en ville, ils sont, **à l'heure actuelle**, plus discutables à l'hôpital où il existe un potentiel clinique des molécules utilisées et où le prix est négocié en intégrant le produit mais aussi l'information, le service et la relation avec les laboratoires (rôle des négociateurs hospitaliers).

Place des génériques dans l'oncologie bronchique :

Dans le poumon, à l'heure actuelle, on peut citer comme génériques Paxene du laboratoire Ivax (version générique du Taxol) approuvé par l'EMA (juin 99) et lancé dans les pays européens en 2000. Cependant l'AMM est limitée à l'indication niche du sarcome de kaposi lié au SIDA mais on ne sait pas jusqu'où il sera utilisé en « off-label » (c'est-à-dire hors AMM) dans le poumon d'ici 2003.

La carboplatine (Paraplatine® de BMS) est elle officiellement génériquée depuis 2001 par les laboratoires Merck, Teva classics (1^{er} génériqueur mondial), Faulding (Australie)...
 Ci-dessous un graphe montrant l'impact des génériques sur les ventes de Paraplatine® :

Chiffre d'affaires en k€ :



MS = "Market Share"

source : GERS hospital mars 2002

Le cisplatine (Cisplatyl®-Aventis) est générique depuis plus longtemps. Son prix est moins élevé que la carboplatine.

Il faut savoir aussi que les coûts de traitement des génériques sont plus élevés dans le poumon que dans le sein par exemple, par suite d'un arsenal thérapeutique plus large dans le cancer du sein et donc une plus grande intensité concurrentielle et une plus forte pression sur les prix.

I.3. Etude de l'environnement externe :

I.3.1. Environnement politique : (10) (11)

L'étude de l'environnement externe commence d'abord par l'environnement politique. On peut dire qu'il est globalement –et enfin- favorable. En effet, il y a à peine quatre ans, la lutte contre le cancer et la prévention ne mobilisaient pas les pouvoirs publics et il n'y avait même personne en charge du dossier au Ministère de la Santé, pas de plan contre le cancer...Personne ne savait même quel budget y était consacré. Pourtant le cancer toutes tumeurs confondues touche un nombre croissant de personnes (actuellement près d'un million de personnes) et reste avec les maladies cardio-vasculaires la première cause de mortalité en France.

Heureusement les choses ont changé. Les pouvoirs publics ont décidé de faire du cancer une priorité de santé publique avec la mise en place en février 2000 d'un **programme national de lutte contre le cancer (Plan Gillot)**. En 2 ans, un certain nombre de réalisations ont été faites ou sont en cours.

Dans le poumon on peut citer, en matière de prévention, la poursuite de l'engagement sur les consultations de sevrage tabagique (8,4 millions d'€ en 2002) ainsi que le financement d'une étude de faisabilité pour le dépistage par les scanners à hauts débits.

D'autre part, l'ancien ministre Bernard Kouchner a lancé en avril dernier une campagne télévisée de sensibilisation, au thème « changer le regard des français sur le cancer », s'inscrivant dans le cadre du **plan cancer**.

Cependant, il faut souligner que si le ministère a lancé en 2001 une campagne de dépistage massif pour les cancers du sein et du côlon, il reste encore beaucoup d'efforts à fournir contre les autres types de cancers, notamment le cancer du poumon, pour informer et éduquer la population. Le cancer reste encore de nos jours un sujet tabou pour le grand public et l'application des différentes campagnes ne pourra être effective que si la perception de la maladie évolue.

En ce qui concerne le dépistage du cancer du poumon, des études de dépistage de cette tumeur très meurtrière (près de 25 000 décès annuels en France) par scanner font pour le moment l'objet d'études encore très préliminaires.

Il n'existe toujours pas de diagnostic très précoce, et le retard français est assez net : 5 fois moins de scanners qu'en France par exemple.

I.3.2. Environnement légal : les obstacles réglementaires à l'accès au marché

Le processus actuel d'autorisation des médicaments en France impose le fait que, en déposant un dossier pour un médicament innovant, les industries pharmaceutiques doivent non seulement fournir des informations sur l'efficacité du médicament mais également sur le prix proposé. Aujourd'hui, la fixation du prix est l'aboutissement d'une négociation entre les laboratoires et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé).

Le besoin de rassembler des informations exhaustives soutenant le prix proposé peut potentiellement ralentir le processus d'obtention de l'admission du médicament au remboursement, et est une des principales causes de retard dans la mise sur le marché d'un nouvel agent en France. Ainsi, bien que les produits puissent théoriquement être lancés immédiatement après l'obtention de l'AMM, la plupart des laboratoires choisissent de retarder leur lancement jusqu'à l'admission au remboursement et/ou l'agrément aux collectivités.

La relative faible fréquence de lancement de nouveaux cytotoxiques signifie que cette politique n'a pas encore un impact significatif sur la dynamique du marché français des cytotoxiques.

Cependant, avec un certain nombre d'agents proches de l'autorisation, cette politique pourrait potentiellement ralentir le taux de pénétration de ce marché comparativement aux autres marchés européens et par conséquent le taux de croissance global du marché.

I.3.3. Environnement économique :

I.3.3.1. Introduction :

Le coût reste un obstacle majeur à la prescription de médicaments dans la plupart des tumeurs, le cancer du poumon ne faisant pas exception à la règle.

Ainsi, avec des dépenses relativement hautes comparées aux autres thérapies anticancéreuses, la chimiothérapie du cancer du poumon est fortement influencée par le facteur prix.

Le problème est évident en Europe, en particulier en France où la plupart des patients comptent sur leur système de sécurité sociale pour être remboursés contrairement aux Etats-Unis.

Pour illustrer ceci, carboplatine/Taxol est le traitement standard recommandé dans le CBNPC aux US alors que ce protocole est rarement utilisé en Europe où le cisplatine avec la vinorelbine sont plus fréquemment utilisés. Ceci est en partie dû au coût élevé des taxanes dans les pays européens : ces cytotoxiques de 2^{ème} génération coûtent avec le Gemzar en moyenne 3 fois plus cher (12).

L'opinion médicale pense que le prix des chimiothérapies est un problème majeur en France et donc que les taxanes, Taxotère et Taxol en particulier, sont trop chers par rapport à leur bénéfice thérapeutique.

Paradoxalement, la préférence pour le cisplatine est principalement attribuée au système de remboursement. En raison de la sévère toxicité de la molécule, les patients nécessitent une nuit supplémentaire à l'hôpital pour être réhydratés. Les hôpitaux français revendiquent le coût de traitement en fonction de la durée du séjour du patient à l'hôpital. Par conséquent, il est bénéfique pour les hôpitaux d'utiliser le cisplatine plutôt que la carboplatine qui peut être administrée en ambulatoire. Le taux de remboursement pour le cisplatine est ainsi 4 fois supérieur à celui de la carboplatine.

La carboplatine est en revanche préférée par les hôpitaux privés car, dans ce cadre, il est préférable de dépenser plus d'argent sur la drogue et admettre le patient pour les 4 heures requises pour l'administration de la drogue et l'observation du patient.

Dans le privé, les médecins sont en effet payés en fonction du temps de perfusion.

1.3.3.2. Le contexte de maîtrise médicalisée des dépenses de santé :

Les dépenses de santé françaises sont sous contrôle depuis le Plan Juppé de 1996 par 3 grandes mesures : le **système de contrôle des Médecins Généralistes**, les **guidelines de prescription des génériques** et les **accords prix/volume**. Parmi ces 3 mesures, seulement les 2 dernières ont un impact substantiel sur le marché français des cytotoxiques.

Les règles de prescription des génériques adoptées en France stipulent que les médecins généralistes doivent essayer de porter le niveau de prescription des génériques jusqu'à environ 15 % des prescriptions totales. Bien que cette procédure ait peu de chances d'avoir un impact significatif sur le marché des cytotoxiques, étant donné que les généralistes sont rarement impliqués dans les prescriptions en oncologie, la possibilité pour les pharmaciens de substituer une prescription par un générique (Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 1998 autorisant la substitution) pourrait très bien impacter profondément le marché.

Un grand nombre des plus anciennes et lourdement génériquées classes de cytotoxiques continuent à avoir des ventes élevées en France (cisplatine, carboplatine). Cependant, les ventes dans ces classes sont susceptibles de décliner sur les 5 prochaines années, maintenant que les génériques sont de plus en plus substitués aux marques.

Les accords prix/volume (accord sectoriel de 1999) ont été conclus en France entre le Gouvernement (CEPS) et les professionnels de l'Industrie Pharmaceutique. Ils stipulent une limite supérieure sur les ventes qu'une molécule donnée peut accomplir.

Aussi, bien que les industries pharmaceutiques aient un degré de liberté sur les prix fixés pour les médicaments, si les ventes dépassent la limite conclue dans le contrat, le laboratoire devra rembourser un pourcentage du bénéfice réalisé sur le médicament.

Ces mesures représentent une barrière majeure pour le revenu potentiel des drogues les plus onéreuses telles que les taxanes, et placent un plafond au potentiel de croissance du marché des cytotoxiques dans son ensemble.

I.3.3.3. L'impact croissant de la pharmacéconomie :

Dans un passé encore récent, la pharmacéconomie avait un faible impact sur les décisions de prix et de remboursement en France. Cependant, en 1999, le Gouvernement a décidé que la pharmacéconomie devait jouer un rôle plus important dans la fixation des prix, et à cette fin, a mis en place un groupe d'experts chargé de revoir les études pharmacéconomiques. En 1999, ce groupe a analysé seulement 7 études, ce qui fait penser que l'introduction d'un plus grand rôle pour les données pharmacéconomiques n'est pas encore considéré comme un problème majeur dans le système de soins français.

Cela signifie que l'efficacité clinique et le niveau de réponse aux besoins continueront à être les déterminants majeurs du niveau de fixation des prix pour les nouveaux cytotoxiques, au moins dans un proche avenir.

Là où les démonstrations de coût-efficacité peuvent impacter sur la performance commerciale des agents cytotoxiques existants ou nouveaux, c'est en terme de marketing envers les praticiens hospitaliers et les pharmaciens dispensateurs. Le coût élevé des thérapies anticancéreuses, couplé avec le besoin de contenir les coûts de traitement, signifie que des données pharmacéconomiques positives peuvent être utilisées comme un levier afin d'assurer l'inscription d'une drogue sur les livrets/formulaires hospitaliers.

I.3.4. Environnement social : (13)

Un facteur important joue dans le marché de l'oncologie bronchique comme ailleurs : c'est le fait que **le patient devient partie prenante du système de soins**.

Les associations de patients connaissent aujourd'hui un développement important en France surtout dans le domaine des maladies graves/chroniques comme le diabète, le SIDA ...et le cancer.

La loi sur le droit des malades du 4 mars 2002 ne peut que renforcer leur influence.

La démarche est un peu toujours la même. Il s'agit d'abord de lieux d'échanges et de représentation des patients auprès du corps médical afin de réduire l'asymétrie d'information. Puis, ces associations interviennent auprès des industriels pour que ceux-ci développent ou adaptent certains produits, ce qui donne souvent lieu à des collaborations assez fortes. L'étape suivante est le développement d'un lobbying auprès des tutelles financières et administratives. Cependant, les associations françaises n'ont pas encore atteint la puissance des organisations américaines.

En ce qui concerne le cancer, le rôle et l'influence de la Ligue contre le cancer sont déterminants, dans la recherche, dans l'aide et le soutien aux malades et dans la prévention.

I.3.5. Environnement socio-démographique : *annexes presse KBP 2000 (14)*

- Evolution de la démographie / pyramide des âges :

Le cancer du poumon progresse continuellement, notamment du fait du vieillissement de la population.

L'incidence annuelle en France est d'environ 25 000 nouveaux cas.

Il touche également des personnes **de plus en plus jeunes** comme le montre la dernière étude épidémiologique KBP 2000 menée dans 148 hôpitaux généraux pendant un an : Le sujet le plus jeune diagnostiqué avec un cancer du poumon avait 27 ans !!!

- Plusieurs tendances se dégagent par ailleurs de cette étude menée à l'initiative du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux :
 - ❖ La pyramide des âges tend à s'élargir :
Une incidence croissante chez les plus de 70 ans (33% de la population totale).
Un rajeunissement des malades : incidence croissante chez les moins de 40 ans ;
2/3 des patients ont moins de 65 ans.
 - ❖ Une **féménisation constante** : 11% de nouveaux cas féminins en 1993 – 16% en 2000.
Avec une sur-représentation dans les tranches d'âge extrêmes c'est-à-dire chez les moins de 50 ans et chez les plus de 70 ans.
 - ❖ Une écrasante responsabilité du **tabac** (52.5% des cas sont des fumeurs et 40.5 % des ex-fumeurs) et un lien très fort avec le tabagisme même dix ans après sevrage.
 - ❖ Une progression inquiétante du cancer chez les *femmes non fumeuses* (32.3% des femmes atteintes d'un cancer du poumon n'ont jamais fumé, contre 2,5% des hommes) ainsi qu'une plus grande vulnérabilité des femmes par rapport aux hommes (4').
 - ❖ Le *diagnostic* intervient à un stade trop *tardif* dans trois quarts des cas : 63% diagnostiqués aux stades III B – IV.

L'analyse de cet environnement externe dans son ensemble nous montre que le marché oncologie poumon connaît une importante croissance et qui ne fera que s'accroître.

I.4. L'étude des cibles prescripteurs :

I.4.1. Analyse quantitative :

La population de prescripteurs en cancérologie est constituée exclusivement de spécialistes. Les médecins ciblés dans le poumon sont les oncologues, les pneumologues, les radiothérapeutes et également les pharmaciens hospitaliers (dispensateurs).

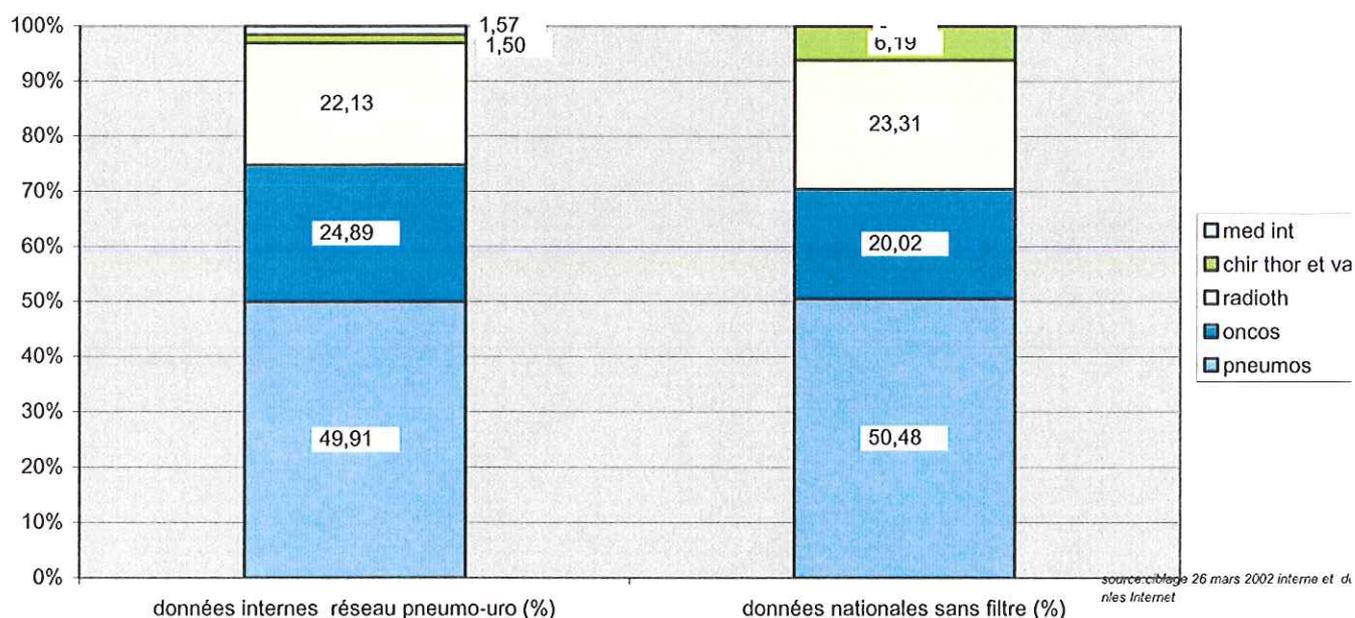
Il y a actuellement en France un ratio **500/500** oncologues/radiothérapeutes pour à peu près **1100** pneumologues hospitaliers.

Mais parmi ces derniers combien exactement font de la cancérologie ? Cette information est très difficile à obtenir car il n'existe pas de panel spécifique.

De même, il est difficile de connaître précisément la proportion d'oncologues médicaux qui traitent le cancer du poumon ; on sait que la majorité d'entre eux traitent une large gamme de tumeurs.

La segmentation des prescripteurs dans le cancer du poumon nous donne alors :

segmentation prescripteurs poumon



source : interne et données nationales Internet

En moyenne, il y a **50%** de prescriptions faites par des **pneumologues hospitaliers**, ce qui en fait la cible la plus importante.

I.4.2. Analyse qualitative :

En cancérologie, comme on l'a déjà dit, on ne s'adresse qu'à des spécialistes, et parmi ces spécialistes, on trouve les Leaders d'Opinion qui sont en général de grands patrons hospitaliers (sans oublier les futurs leaders d'opinion)

En conséquence, les réseaux de Visite Médicale sont intégrés et exclusivement hospitaliers. Cette visite hospitalière est plus technique que la visite « de ville ». Il s'agit de parler davantage « science » que « produit », à des médecins qui suivent de plus près les avancées médicales, notamment ceux du public et des Centres AntiCancéreux (CAC) qui sont très au courant de l'actualité et de la bibliographie et très au fait des études. Les médecins-clés en hôpitaux ou en cliniques (chefs de service, chefs de clinique) jouent par ailleurs un rôle stratégique d'influenceurs de prescription.

I.4.3. Analyse sectorielle :

Il existe 4 catégories de centres de cancérologie :

- Les Centres de lutte contre le Cancer ou Centres AntiCancéreux , au nombre de 20.
- Les Centres Hospitaliers Universitaires ou CHU, au nombre de 17.
- Les Centres Hospitaliers Publics
- Les Centres Libéraux, au nombre de 94.

On a la liste des centres de cancérologie par département classés en : CHU-CHG-CRLCC(CAC) et libéral (cliniques et polycliniques).

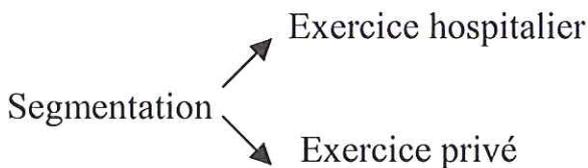
Paris et la région parisienne dominent avec des centres renommés comme l’Institut Curie, l’Institut Gustave Roussy, la Pitié Salpêtrière (Pr David Khayat)... On a également une grosse concentration dans les Bouches du Rhône (Centre Paoli Calmettes à Marseille) et dans le Nord (région à forte incidence de cancer du poumon, dû à son histoire minière). D’autres Centres Anticancéreux sont également renommés comme celui de Montpellier Val d’Aurelle et le centre René Gauducheau à Nantes (Professeurs Fumolleau et Douillard).

Par ailleurs, le GERS découpe le marché en Unités Géographiques d’Analyse ou UGA (découpage sectoriel pour les délégués hospitaliers). Seulement on a des données sur les ventes mélangées et non pas par segment de tumeur (sein, poumon ...), on est dans l’obligation d’extrapoler.

Chaque laboratoire peut tout de même connaître quelles sont ses UGA les plus performantes, ses UGA en fidélisation ou en conquête, les UGA à fort potentiel.

L’autre biais du GERS vient de la liberté des prix à l’hôpital. Il donne des prix catalogue qui ne sont pas forcément les prix réellement pratiqués, donc le CA du GERS ne reflète pas exactement, au centime près, la réalité (contrairement à un marché ville)

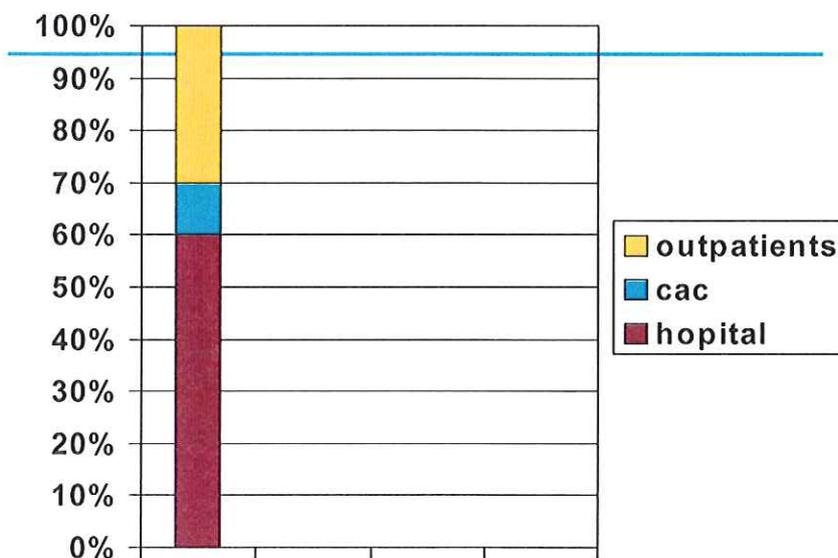
I.4.4. Analyse par lieu d’exercice :



Dans le poumon, **60% du chiffre d’affaires** est généré par **l’hôpital public** (CHU, CHG), contrairement au sein par exemple où la majorité des cancers est traitée en cliniques privées (ville)

Les 20 Centres AntiCancéreux ont un statut semi-public, semi-privé.

Confidentiel



source : interne

I.4.6. Nombre de patients et circuit du patient :

- *Nombre de patients et de prescriptions :*

Cf Annexe : Etude de marché quantitative Louis Harris « la cancérologie en 2001 », approche par indications : extrapolations menées à partir de fiches de prescription remontées par les médecins. (15)

- *Circuit du patient :*

Aux Etats-Unis, le pourcentage plus bas de patients diagnostiqués dans les stades avancés de la maladie s'explique par le fait que les praticiens américains sont plus optimistes dans cette pathologie et sont plus enclins à référer leurs patients aux oncologues et autres spécialistes.

A la différence des praticiens en Europe, surtout au France, où les pneumologues et les gériatres sous-adressent les patients aux oncologues comparativement aux Etats-Unis.

De plus, les pneumologues en France sont volontiers conservateurs voire frileux face aux protocoles modernes .

En conséquence, un grand nombre de patients se présentent aux oncologues à des stades avancés de la maladie : en France, les oncologues ne voient pas ou voient très peu de 1ères lignes.

Les pneumologues sont en première ligne du circuit du patient car spécialistes du diagnostic, dans une pathologie à symptomatologie essentiellement pulmonaire (patients principalement diagnostiqués chez les pneumologues hospitaliers).

Les oncologues voient plutôt des patients en 2° voire 3° lignes, mais également des patients de 1^{ère} ligne s'ils leur sont adressés sans traitement de chimiothérapie par les pneumologues.

Mais il ne faut pas oublier que le cancer du poumon peut être révélé par ses métastases, principalement cérébrales ou hépatiques. Un patient peut donc être envoyé chez l'oncologue par un neurochirurgien ou un autre spécialiste d'organes, qui peuvent alors être les initiateurs de la prescription.

- Qui décide des chimiothérapies de 1^{ère} ligne ?

Des études démontrent que dans les faits ce sont les oncologues qui sont moteurs dans les décisions thérapeutiques et qu'ils veulent donner le maximum de chances à leurs patients, tandis que les pneumologues sont plutôt suiveurs que décideurs : ils sont plus préoccupés par la clinique et la qualité de vie de leur patient et plus pessimistes envers les bénéfices d'une chimiothérapie pour leur patient.

I.4.7. Mode de travail des prescripteurs:

La prise de conscience collective autour du cancer en général engendre des réorganisations profondes du mode de prise en charge de cette pathologie. Les notions de qualité des soins, de prise en charge multidisciplinaire (oncologues, radiothérapeutes, spécialistes d'organes, psychologues...), de mise en place de véritables réseaux de santé sont de plus en plus mis en avant.

En onco-pneumologie, il existe de nombreux groupes coopérateurs tels que l'IFCT, le GFPC, le GOLF ainsi que des sociétés savantes comme la **SPLF** (Société de Pneumologie de Langue Française) et la **SFRO** (Société Française de Radiothérapie Oncologique).

L'**IFCT** (Intergroupe Français de Cancérologie Thoracique) est un groupe de travail et de réflexion sur l'oncopneumologie. C'est une sorte de label de qualité pour les études proposées par des groupes coopérateurs tels que le **GFPC** (Groupe Français de Pneumologie Cancérologique) ou le **GOLF** (Groupe Oncologie Langue Française) qui est un des groupes de travail de la SPLF.

Il est indépendant de ces groupes...et de l'Industrie Pharmaceutique.

Certains pneumologues se sont également regroupés en une association qui est le CPHG : Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux. Le CPHG a signé cette année un partenariat exclusif avec Aventis Oncologie sur le plan de communication des résultats de KBP 2000.

Enfin, il a été mis en place en 1998, à un niveau local, des réseaux de soin portant le nom d'Unités de Concertation Pluridisciplinaire (UCP) en cancérologie, qui sont dans le secteur public des espaces de réunion au sein de l'hôpital, organisés autour d'un médecin référent qui est un oncologue et faisant intervenir des spécialistes, des médecins généralistes et des infirmières. Le but est de faire travailler ces gens ensemble autour du cancer.

II. Le marché de l'Oncologie Bronchique de demain :

II.1. Introduction : les besoins et les attentes médicales

L'enjeu, dans le futur, est la satisfaction au plus près des besoins médicaux non encore satisfaits : **survie** (le taux de survie à 5 ans est de 10-15%, sans beaucoup d'amélioration depuis 20 ans), **tolérance**, **pronostic de la maladie métastatique**, absence de 2^{ème} ligne efficace, prévention, dépistage, coût, segment des patients âgés, information et éducation des patients et des médecins (contrairement au marché de la cardiologie par exemple).

▪ Survie :

En dépit de 25 ans de recherche soutenue, de chimiothérapies améliorées, de meilleure radiothérapie, de techniques chirurgicales améliorées et de meilleures possibilités de diagnostic, la survie à 5 ans est globalement restée la même, à approximativement 13%, au fil des ans. De plus, quand on compare aux taux de survie dans la prostate et le sein (respectivement 93 et 87 %), il devient évident que le pronostic dans le cancer du poumon reste extrêmement pauvre.

Pour les patients inopérables, l'issue est même plus sombre, du fait que le CBNPC reste encore très peu sensible aux protocoles de chimiothérapie actuels (sensible à la chimiothérapie dans seulement 20% des cas).

Aussi, bien que des études cliniques récentes aient suggéré une certaine amélioration dans le temps de survie pour les nouveaux agents, les taux de survie à un an restent faibles, à 40%. Par conséquent, le développement de molécules **offrant des améliorations significatives**, plus que seulement « statistiquement significatives », **en temps de survie est considéré comme une priorité par la majorité des praticiens.**

▪ Une moindre toxicité :

Les protocoles de chimiothérapie du cancer bronchique ont apporté des bénéfices indéniables en terme d'amélioration des taux de réponse, mais ceci a un prix.

Ils sont en effet associés à un panel d'effets secondaires, principalement leur non spécificité des cellules tumorales et leur impact sur le système immunitaire du patient. Une myélosuppression dose-limitante et les infections en résultant (effets systémiques généraux) sont des complications courantes, nécessitant souvent des séjours hospitaliers prolongés. Etant donné la nature meurtrière de ce type de cancer, ces effets indésirables ont toujours été acceptés comme une contrepartie inévitable d'un traitement efficace.

Cependant, la proportion de patients ayant les ressources physiques requises pour tolérer cette chimiothérapie est limitée. En particulier, les patients aux antécédents cardiaques ou respiratoires, sont incapables de supporter les exigences d'une chimiothérapie agressive et en conséquence ont un pronostic à long terme significativement plus pauvre que leurs homologues en bonne condition.

Il y donc un besoin majeur en drogues offrant des bénéfices équivalents aux associations contenant un platine, mais avec des profils de tolérance plus acceptables.

Par ailleurs, une étude récente a montré que la fatigue était, étonnamment de loin, l'inquiétude la plus grande des praticiens américains.

Bien que cet effet secondaire soit considéré comme supportable en terme de contrôle de la maladie, un patient fatigué est généralement un patient démotivé. De tels patients peuvent facilement perdre leur volonté, nécessitant alors une thérapie moins agressive ou des molécules avec des effets secondaires plus légers.

Conséquence ultime : le cabinet Datamonitor pense que ces effets secondaires mineurs et communément observés, souvent considérés comme étant tolérables, devraient à l'avenir être considérés avec le même niveau de priorité et d'inquiétude que les effets secondaires menaçant le pronostic vital.

- **Maladie métastatique :**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les perspectives pour un patient avec une tumeur avancée métastasée sont généralement pauvres.

Dans ce contexte (moins de 1% de patients qui survivront au-delà d'un an), les praticiens choisissent souvent de se focaliser sur la palliation des symptômes plutôt que d'essayer de combattre activement la maladie.

- **2^{ème} ligne :**

Par 2^{ème} ligne, on entend les patients en échec de réponse à une chimiothérapie et également les patients en rechute après une chimiothérapie standard (maladie réfractaire)

Au moins 50 % des patients atteints de CBNPC échouent à leur traitement de 1^{ère} ligne et subissent une 2^{ème} ligne.

Cependant, la majorité de ces patients sont incapables de supporter une 2^{ème} chimiothérapie agressive et pour ceux qui en sont capables, les perspectives de traitement continuent d'être limitées.

Le développement de 2^{èmes} lignes plus efficaces reste donc une priorité.

- **Patients âgés :**

Beaucoup de patients âgés sont dans l'incapacité de tolérer une chimiothérapie agressive et intensive. De plus actuellement, le taux de recrutement de ces patients pour des protocoles cliniques reste très faible.

Le développement de thérapies adaptées aux besoins particuliers de ce groupe de patients, est un domaine d'opportunités dans l'avenir pour la R&D pharmaceutique.

Des études à plus large échelle mettant en jeu des proportions plus grandes de patients âgés avec des Performance Status comparables (échelle d'évaluation de l'état général d'un patient) sont requises dans le futur.

- **Dépistage :**

Il y a un besoin urgent de programmes de dépistage efficaces pour le cancer bronchique, particulièrement pour des catégories à haut risque comme les fumeurs.

La mise en place de ces programmes dans le futur, à l'instar de ce qui s'est fait au Japon au début des années 80, pourrait permettre à plus de patients d'être diagnostiqués à un stade où la chirurgie est possible, offrant un espoir réel de survie à long terme.

Les autres besoins médicaux à satisfaire dans le futur concernent la prévention bien sûr et le coût, comme barrière à la prescription, qu'on a largement évoqué dans l'environnement économique.

II.2. Analyse des différents produits en développement (« pipeline »)

II.2.1. Introduction :

- Le cabinet d'études Datamonitor (8) a identifié **plus de 100** composés actuellement testés dans le cancer bronchique.

Ce pipeline est dominé par les cytotoxiques. Cependant, il est probable que les thérapies géniques et les inhibiteurs de l'angiogénèse deviendront plus prééminents à travers leurs avancées technologiques.

Sur les 3 nouvelles classes prévues d'entrer sur le marché du poumon dans les 7 prochaines années, Datamonitor pense que la classe des inhibiteurs de l'angiogénèse sera la plus performante en terme de ventes et de pénétration clinique.

En particulier, Iressa® a généré un intérêt considérable parmi la communauté médicale. C'est la drogue du cancer du poumon la plus largement anticipée et la plus attendue dans les dernières années. Elle est considérée comme étant la force « drivant » le marché du pipeline poumon.

- La **survie** demeure et demeurera le **critère principal** dans beaucoup des études cliniques dans le cancer du poumon tant que les autres paramètres tels que les taux de réponse et l'amélioration de la qualité de vie sont subjectifs et ambivalents.

✳ **Les différentes phases et les particularités d'un essai clinique en oncologie :**

L'évaluation d'une molécule en oncologie se fait, comme dans d'autres domaines thérapeutiques, en plusieurs étapes : pré-clinique et cliniques (phases I, II, III, IV) qui n'ont pas lieu d'être décrites dans ce travail :

Phase I : recherche de dose

Phase II : efficacité (taux de réponse antitumorale) + tolérance

Phase III : comparaison avec le traitement standard (molécule ou association)

Phase IV : post marketing

Spécificités du développement en cancérologie :

- Une évaluation des drogues (exclusivement) réalisable chez des patients porteurs de tumeurs.
- Un enregistrement possible avec des phases II.
- **Un développement pré et post-AMM qui fait partie intégrante du marketing**
- Le développement clinique occupe une place privilégiée en oncologie (40% des essais cliniques sont réalisables en oncologie).
- Pourtant, moins de 2% des patients sont inclus dans des essais cliniques.

- Très rarement des phases IV « classiques » (études destinées à soutenir le produit après son lancement). Dans le développement post-AMM en oncologie, il peut s'agir de phases I, II, III et plus banalement (et très rarement) de phases IV « classiques ».

La vraie vie d'un médicament anticancéreux commence après son AMM : populations à risque, intérêt en association avec d'autres produits anticancéreux...

Les objectifs du développement post-AMM sont :

- à court terme de conforter les données de l'AMM et de soutenir la communication marketing.
- A moyen/long terme d'élargir les indications et d'intégrer la nouvelle molécule dans la stratégie thérapeutique globale..

Il se fait souvent en partenariat avec des groupes coopérateurs et des sociétés savantes : l'industrie pharmaceutique apporte la fourniture des produits, son savoir-faire méthodologique et son soutien logistique et financier, les groupes coopératifs leur expertise médicale et dans le contrôle de qualité.

✓ Les stratégies de “licensing” clés :

Les laboratoires pharmaceutiques recherchent à gagner du temps sur ce qu'on appelle le « time to market » (réduction des temps de développement). Ceci est d'autant plus crucial en oncologie où le **cycle de vie** du produit est **court** et les **études cliniques longues**. L'enjeu aujourd'hui pour un laboratoire est de lancer le produit en moins de 3 ans.

Pour une très grande partie des drogues en pipeline, entrer dans un accord de licence joue un rôle clé dans le lancement de la molécule en développement sur le marché.

Dans la plupart des cas, la collaboration se produit entre une grande compagnie pharmaceutique, qui finance les coûts de développement et possède l'expertise, l'infrastructure et les ressources pour fournir une plate-forme marketing à la drogue, et une petite compagnie de biotechnologie spécialisée uniquement dans le développement de drogues expérimentales.

En raison du niveau élevé de besoins non satisfaits dans l'arsenal thérapeutique du cancer du poumon, l'importance de la R&D est très grande et le niveau d'effort et d'intérêt en R&D très important.

Les grosses firmes pharmaceutiques sont très attirées par l'acquisition de licences de la part de start-up à travers des **alliances stratégiques**, dans le but de stimuler leurs portefeuilles produits.

Comme le pipeline progresse à travers les essais cliniques, les grosses firmes jouent le rôle dominant dans le management des essais. En 2001, 9 molécules en stade avancé (étapes finales) de développement dans le cancer du poumon sont investiguées par des pharmaceutiques contre seulement une par une firme de biotechnologie.

Cependant cet environnement est en train de changer. Les compagnies de biotechnologie sont de plus en plus impliquées dans les dernières étapes de développement des molécules du pipeline au lieu d'entrer simplement dans des accords de co-développement avec des entreprises pharmaceutiques.

✓ Les stratégies clés d'administration et les reformulations dans le marché :

Sur les 3 dernières décennies, la manière dont un médicament est administré est devenue presque aussi cruciale que le médicament lui-même et de plus en plus, les formulations contrôlant le taux et la période de diffusion du médicament et ciblant des zones précises de l'organisme sont devenues bien plus sophistiquées et complexes.

Dans le marché de l'oncologie, les modes d'administration des drogues sont généralement limités aux formes orales et injectables, ce qui est lié aux limitations technologiques mais aussi à la facilité et au confort d'administration.

Il faut noter aussi la faible spécificité des drogues orales : C'est pourquoi sur toutes les drogues actuellement en pipeline dans le poumon, **presque la moitié sont injectables**, principalement par perfusion intraveineuse et parfois par voie intradermique. La voie IV assure la pharmacocinétique la plus efficace pour le produit en raison de sa biodisponibilité immédiate et complète.

Dans le poumon, la forme orale n'est pas positive, ceci étant dû à la courte espérance de vie des patients. C'est ce qu'on remarque avec la Navelbine orale dont les ventes ont des difficultés à décoller.

D'autre part, un cycle de chimiothérapie est défini classiquement comme un agent chimiothérapique ou une combinaison administrée toutes les 3 semaines (délai de récupération « hématologique » usuel). Ce concept tend à évoluer sensiblement avec l'apparition de schémas hebdomadaires où la définition du cycle est arbitraire (ex : 4 injections hebdomadaires suivies par 2 semaines de repos) et qui conduisent à des demandes de nouvelles AMM pour les agents existants.

Exemple : Schéma de perfusion hebdomadaire ou tri-hebdomadaire pour Taxol.

Ainsi maintenant il ne se fait pratiquement plus de Taxol en perfusion toutes les 3 semaines, et il y a même un peu plus d' « hebdo » dans le poumon que dans le sein.

Ceci conduit à de nouveaux axes de communication de la part des laboratoires (schémas hebdomadaires mieux tolérés, diminution des doses utilisées...).

Exemple : Navelbine oral® (date de 1^{ère} AMM = février 2001) : une prise hebdomadaire au cours d'un repas est suffisante.

Les formulations jouent un rôle important non seulement en terme de biodisponibilité du Principe Actif dans la zone affectée mais également en terme de coût. La différence de coût entre une forme orale et injectable peut être profonde en terme de remboursements.

Aux US par exemple, la compagnie d'assurance santé Medicare ne rembourse pas actuellement les drogues orales administrées sur une base « outpatient ». Par conséquent, la pénétration des nouvelles drogues orales aux US pourrait être sévèrement limitée.

Les pays européens dont la France ne sont pas affectés par de telles dispositions, du moment que les produits sont remboursés indépendamment de la formulation une fois qu'ils ont été autorisés.

II.2.2. Méthodologie de l'étude Datamonitor des nouveaux entrants :

Datamonitor a examiné plus de 100 produits actuellement en développement dans le cancer du poumon, et ce dans 4 classes thérapeutiques différentes que nous allons voir de plus près. Les drogues du pipeline en phase II ou III ont été analysées en détail, par un **benchmarking** (analyse concurrentielle comparative) de ces nouveaux entrants vis-à-vis des thérapies standard existant dans le CBNPC, afin de prévoir le futur potentiel de ces drogues.

Pour chacune des molécules, il sera procédé à la méthode marketing d'analyse SWOT : analyse des forces, faiblesses, opportunités et menaces.

II.2.2.1. La classe des cytotoxiques :

Les cytotoxiques actuellement commercialisés forment le noyau central du traitement du cancer du poumon, représentant **1.2 milliards de \$** de ventes dans le monde et 100% du marché poumon monde en 2001. En 2002, ce marché est estimé à **1.6 milliards de \$** dont 12% sont contrôlés par les Laboratoires Lilly. (*source : Financial Times*)

En dépit de l'expiration des brevets de nombreuses molécules-clés aux US entre 2001 et 2004, les ventes des cytotoxiques resteront stables en raison du manque d'alternatives thérapeutiques efficaces et du fait que **les molécules en développement vont être utilisées en combinaison avec les cytotoxiques actuels**, plutôt que de cannibaliser les ventes des chimiothérapies conventionnelles et de détrôner de si tôt les cytotoxiques traditionnels.

Avec de nouveaux agents cytotoxiques en passe d'être lancés dans les 7 prochaines années, la classe entière aura une croissance régulière et est prévue de rester la force dominante du marché du cancer du poumon. Autant dire que la chimiothérapie a encore de beaux jours devant elle.

Voyons de plus près les molécules en cours de développement dans cette classe :

❖ **Alimta® : pemetrexed disodium**

Alimta® est un antifolate multi-cibles de nouvelle génération qui inhibe au moins trois enzymes folate-dépendantes.

Développé par Lilly, il est actuellement en phase III pour le CBNPC et le mésothéliome malin.

Lilly prévoit de remplir un dossier de demande d'AMM à la FDA en 2002 pour le traitement du mésothéliome malin (cancer de la plèvre causé par l'amiante) et espère lancer le produit courant 2003.

La franchise cancer de Lilly a traditionnellement été faible et la compagnie comptait dans le passé sur les ventes de son anti-dépresseur Prozac.

Cependant, la chute dans le domaine public du Prozac oblige Lilly à se concentrer sur d'autres domaines thérapeutiques. Lilly investit massivement en oncologie et a décidé de focaliser sa R&D sur le cancer du poumon en profitant du succès de Gemzar lancé depuis 1998 dans le CBNPC.

Avec Taxol, Navelbine et Taxotère, Gemzar a rapidement établi sa position comme un traitement de choix en combinaison avec les platinsés. Ses ventes mondiales sont passées de 453 millions \$ en 1999 à 559 millions \$ en 2000.

Le lancement d'Alimta renforcera à coup sûr la présence de Lilly sur le marché de l'oncologie.

Cependant, comme la gamme de Lilly est encore limitée aujourd'hui et à moins d'un élargissement des indications, Alimta pourrait être amené à entrer en concurrence avec Gemzar dans le même marché du cancer du poumon.

Lilly devra alors élargir les indications pour Alimta puis creuser la synergie entre Alimta et Gemzar en combinaison pour le traitement des cancers bronchique et pancréatique.

SWOT de la molécule :

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bon profil de toxicité (effets secondaires gérables) ❖ Réponses comparables au standard ❖ La présence marketing du laboratoire Lilly 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Faible application possible en 2^{ème} ligne (efficacité en mono-agent pas assez forte) ❖ Nécessité d'une combinaison avec un sel de platine ❖ La population de patients dans le mésothéliome est faible
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Potentiel pour d'autres indications <p>Mécanisme d'action multi-cibles ⇒ activité dans une large gamme de tumeurs (sein, pancréas, colon...) ⇒ grosse opportunité d'extension d'indications</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Synergie possible avec Gemzar ❖ La niche du mésothéliome : incidence en augmentation et pas de traitement efficace actuellement (Alimta seul !!)* 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ La grande compétitivité du marché du poumon, notamment les autres cytotoxiques incluant...Gemzar

Commentaire :

Nul doute que Lilly va faire la même stratégie (dans le management de cycle de vie par extension de ligne) avec Alimta qu'avec Gemzar à l'époque :

s'établir d'abord auprès des médecins comme LA drogue du mésothéliome et ensuite déplacer ce capital vers l'indication plus large (en potentiel patients...) et plus lucrative du CBNPC.

Mais un pipeline n'est pas sans ses challenges. En Octobre 2001, Sanofi a renoncé à ses droits européens sur Plenaxis, un antagoniste LH-RH indiqué dans le cancer de la prostate. Le Laboratoire n'a avancé aucune raison pour cet abandon mais on pense que c'était un résultat de l'irrégularité de la « New Drugs Application » (dossier de demande d'AMM) remplie par Praecis Pharmaceuticals, le développeur de la molécule.

En outre, Leuprogel développé par Atrix Laboratories , pour lequel Sanofi a acquis les droits de commercialisation en Janvier 2001, devra lutter contre des analogues de la LH-RH dominants sur le marché tels que Enantone® de Takeda/WyethLederlé et Zoladex® d'AstraZeneca.

Pour toutes ces raisons, Datamonitor est persuadé qu'il est peu probable que Leuprogel produise un impact significatif sur le marché de la prostate **et par conséquent Sanofi concentrera tous ses efforts marketing sur la Tirazone afin de maintenir une croissance substantielle de sa franchise Oncologie.**

SWOT de la molécule :

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bon profil de toxicité (effets secondaires gérables) ⇒ candidat pour les patients âgés ne tolérant pas la chimiothérapie. ❖ Avantage en survie évident sur les doublets standard ❖ Un potentiel patients assez large ❖ La forte présence de Sanofi-Synthélabo en Europe et de plus en plus aux US. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Faible application possible en 2^{ème} ligne (données qui ne sont plus très bonnes lorsque utilisée en 2^{ème} ligne après échec du cisplatine) ❖ Nécessité d'une combinaison avec cisplatine ❖ L'image de Sanofi-Synthélabo surtout en Oncologie.
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Potentiel pour plus d'indications ⇒ opportunité d'extension d'indications ❖ Synergie possible avec Navelbine (régime à 3 : CDDP-Navelbine-Tirazone) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ La grande compétitivité du marché du poumon, notamment les autres cytotoxiques incluant taxanes, Gemzar ou...Navelbine.

Tirazone et le bilan de sa satisfaction des besoins non satisfaits :

- ❖ **Survie** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.
- ❖ **Toxicité** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.
Tirazone ne potentialise pas la toxicité du cisplatine ⇒ l'association peut être administrée à pleine dose.
- ❖ **Patients âgés : attentes presque complètement satisfaites.**
Profil de toxicité assez favorable ⇒ peut convenir aux patients âgés
- ❖ **2^{ème} ligne** : besoins partiellement satisfaits mais plus de travaux sont requis.
- ❖ **Coût** : besoins partiellement satisfaits mais plus de travaux sont requis.
Bien que l'utilisation avec le cisplatine soit abordable due à l'existence de versions génériques du CDDP, l'utilisation de Tirazone avec des drogues encore protégées

comme la Navelbine s'avérerait trop chère pour une pénétration clinique à large échelle.

❖ **Satisfaction globale** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.

Tirazone apparaît avoir une efficacité supérieure (en terme de survie et de taux de réponse) sur les régimes conventionnels, ceci avec un profil de toxicité modéré. Ceci peut être la preuve d'un facteur crucial dans le taux de pénétration de la molécule, par conséquent répondant à des besoins majeurs.

Datamonitor pense que Tirazone sera performante dans le marché du poumon....si elle sort de son développement chaotique !

Les agents cytotoxiques amenés à être lancés dans les prochaines années ne sont pas tous des agents entièrement nouveaux. Il peut s'agir d'agents existants dans des formulations différentes ou dans de nouvelles indications ou encore de drogues dérivées : c'est le cas de BMS 184476 et de Hycamtin que nous allons voir maintenant .

❖ **BMS 184476 : analogue des taxanes**

C'est un dérivé étheré du paclitaxel (Taxol) qui démontre une plus grande activité et un spectre d'activité anti-tumorale plus large que le Taxol dans les études précliniques.

Développé par BMS, il est plus soluble en solution aqueuse que le paclitaxel et requiert 68% moins d'huile polyoxyéthylée comme solvant.

Ceci **améliore considérablement la galénique et donc l'administration de la molécule**, ce qui induirait moins de réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées, essoufflement) et des temps de perfusion plus courts.

S'appuyant sur de nombreuses études de phase I publiées à l'ASCO 2001 (le plus important congrès mondial de cancérologie), cette molécule est actuellement en essais globaux de phase II/III dans une large gamme de tumeurs solides.

Potentiel patients :

Si les essais ultérieurs peuvent montrer un profil de tolérance supérieur à celui des drogues actuelles, il y a de fortes raisons de croire que le médicament deviendrait plus largement utilisé en Europe. La pénétration de ce nouveau dérivé des taxanes devrait être facilitée par la familiarité des médecins avec le paclitaxel.

Les premières autorisations du Taxol furent pour les cancers de l'ovaire et du sein. BMS 184476 devrait suivre la même voie. Comme les cancers du sein et du poumon représentent 2 des tumeurs les plus courantes, le potentiel de patients pour BMS 184476 est considérable.

Suivant un Taxol à l'usage déjà bien établi et au profil connu, le nouvel agent pourra dans la lignée générer un niveau d'intérêt significatif parmi les médecins.

Facteurs Marketing :

BMS avait lancé avec succès le Taxol pour en faire un des agents thérapeutiques les plus largement utilisés dans le CBNPC en dépit de son coût élevé et de son niveau de toxicité élevé en comparaison avec la gemcitabine et la vinorelbine.

La compagnie devrait doter ce nouveau produit d'un niveau d'activité promotionnelle similaire, si ce n'est supérieur, afin d'assurer son succès, surtout avec la chute du Taxol dans le domaine public et le déclin graduel attendu des revenus des drogues un peu anciennes.

Cependant, on peut aussi penser que le succès du Taxol sera émulé par les résultats sous-jacents des essais de phase II/III du dérivé.

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none">❖ Synergie avec les drogues actuelles de BMS.❖ Hypersensibilité réduite.❖ Force de frappe commerciale de BMS et leur position dominante dans le marché du CBNPC.	<ul style="list-style-type: none">❖ Le coût extrêmement élevé, comme pour Taxol.
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none">❖ Large gamme d'indications (ovaire, sein)❖ 2^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none">❖ Les études en faveur de Gemzar et Navelbine en ce qui concerne leur toxicité inférieure.

BMS 184476 et le bilan de sa satisfaction des besoins non satisfaits :

- ❖ **Survie** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.
- ❖ **Toxicité** : **attentes presque complètement satisfaites.**
Elle ne potentialise pas la toxicité du cisplatine ⇒ profil amélioré de la molécule par rapport au Taxol ?
- ❖ **2^{ème} ligne** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques..
- ❖ **Coût** : le point sensible !!
Devra justifier son prix plus élevé contre les génériques du Taxol qui vont inonder le marché dans les 2 à 3 prochaines années et qui seront de moins 60% à moins 90% moins chères que le Taxol !

- ❖ **Satisfaction globale** : attentes assez bien satisfaites.

On devra attendre encore un peu car seuls les résultats de phase I ont été publiés jusqu'à présent.

Les résultats sont tout de même prometteurs : le bénéfice en survie que cette drogue apporterait devrait être assez significatif.

❖ HYCAMTIN: Topotécan (GSK)

Il est actuellement en investigation en 1^{ère} ligne dans le CBPC et en 1^{ère} et 2^{ème} ligne dans le CBNPC (mono thérapie et association).

Potentiel Patients :

Déjà approuvé en 2^{ème} ligne pour le CBPC, la potentielle approbation pour le CBNPC représenterait un vaste pool de patients pour Hycamtin. Les essais actuels se focalisent sur des patients non prétraités, autrement dit en 1^o ligne (75 – 80 % de patients éligibles à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne même si moins de 30% seulement sont traités en pratique).

Le potentiel patients de la molécule pourrait cependant être limité par ses sévères toxicités hématologiques (anémies, neutropénies, thrombocytopenies) qui pourraient écarter les patients âgés des régimes en cours contenant de l'Hycamtin.

Facteurs Marketing :

Bien que développé à l'origine par SmithKlineBeecham, la fusion avec GlaxoWellcome a fait de GSK un des leaders mondiaux de la pharmacie.

Hycamtin va donc bénéficier d'amples ressources marketing, même si la faiblesse de la franchise oncologie de GlaxoSmithKline, à la fois en spécialités sur le marché et en pipeline, est un handicap.

Par contre une des forces clés de Hycamtin réside dans son **profil d'efficacité dans le cancer de l'ovaire et le CBPC**. Bien qu'entre 1999 et 2000, ses ventes n'aient augmenté que de 3.6% (de 139 à 144 millions de \$), ce qui représente un faible retour sur investissement pour une drogue avec un soutien énorme d'une compagnie comme GSK.

Si elle veut émuler le succès que BMS a connu avec Taxol, elle devra mettre encore plus de moyens dans la commercialisation de Hycamtin dans ses nouvelles indications. D'un autre côté, ceci représente une opportunité pour GSK de repenser sa stratégie marketing pour ses produits d'oncologie et de donner à sa franchise oncologie une nouvelle impulsion et un élan de croissance.

SWOT de la molécule :

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none">❖ Large potentiel patients (surtout le « Non Small Cell »)❖ Bons taux de réponse	<ul style="list-style-type: none">❖ Faiblesse de la franchise Oncologie de GSK.❖ Profil de toxicité défavorable❖ Bénéfice pas assez suffisant pour garantir plus d'investigation en mono thérapie dans le CBNPC.
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none">❖ Vaste éventail de combinaisons dû au manque de résistances croisées❖ Utilisation en « <i>supportive care</i> » (traitement palliatif) en combinaison avec une thérapie systémique	<ul style="list-style-type: none">❖ La grande compétitivité du marché du poumon, notamment les autres cytotoxiques

Réponses aux besoins :

Survie : MOYEN

Le bénéfice démontré chez les patients avec un CBPC n'a pas été reproduit chez les patients avec un CBNPC. L'extension de survie éventuelle pourrait dépendre du choix de la combinaison optimale et du bon schéma posologique.

Toxicité : MOYEN

Effets secondaires hématologiques gérables quand administré seul mais l'addition d'agents de chimiothérapie détériore sensiblement le profil de tolérance de la molécule. Et comme elle a plus de chances d'être approuvée en association avec des agents existants plutôt qu'en mono thérapie !!

⇒ **Patients âgés : MEDIOCRE**

Satisfaction Globale : MOYEN

Les taux de réponse objective produits jusqu'ici apparaissent raisonnables et le manque de résistance croisée avec d'autres molécules signifient qu'elle est bien appropriée pour une combinaison avec d'autres agents (paclitaxel, cisplatine...). Reste à trouver cependant le partenaire idéal !!!

II.2.2.2. La classe des anti-angiogéniques :

L'angiogénèse se définit comme la formation de nouveaux vaisseaux. Elle est essentielle dans la prolifération tumorale locale et à distance, grâce à de nombreuses cytokines et facteurs de croissance dont le plus important est le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), principal activateur de nombreuses activités d'angiogénèse.

Les anti-angiogéniques s'attaquent à la vascularisation de la cellule tumorale et à son environnement tissulaire et auraient donc des propriétés anticancéreuses.

• Neovastat :

Il est actuellement en phase III pour le carcinome rénal et pour le CBNPC.

Les résultats sont attendus respectivement pour 2003 et 2005.

Potentiel Patients :

Plus de 2/3 des patients ne sont encore diagnostiqués qu'aux stades avancés de la maladie et sont donc inopérables. Neovastat® pourrait potentiellement aider ces patients.

En outre, l'absence d'événements indésirables associés au Néovastat signifie que même les patients âgés pourraient tolérer cette chimiothérapie à la fois efficace et ne compromettant pas la sécurité.

Facteurs Marketing :

Aeterna, une compagnie biopharmaceutique canadienne, est axée sur le développement de thérapies innovantes pour une large gamme d'indications, principalement le cancer. Jusqu'ici la compagnie n'avait pas encore commercialisé de produits, et le financement du développement du Néovastat vient d'une variété de sources, mais principalement de sa filiale Cosmétiques et Nutrition, Atrium Biotechnologies (capacité d'autofinancement).

Néanmoins, les fonds pour les stades avancés du développement ont déjà été obtenus à travers un sponsoring à la fois du NCI (National Cancer Institute) et du Gouvernement Canadien.

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none">❖ Le bon profil de toxicité.❖ La corrélation dose / bénéfice❖ Convient pour la maladie réfractaire / métastatique	<ul style="list-style-type: none">❖ Manque d'expérience marketing
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none">❖ Large palette d'indications	<ul style="list-style-type: none">❖ Manque de partenaires pour la commercialisation / mise sur le marché.

Bilan de satisfaction des besoins :

Ils sont presque complètement satisfaits partout :

- Toxicité
- Maladie métastatique (les patients aux stades avancés pourraient profiter d'une dose plus élevée, obtenant plus de bénéfice que ce qui est vu avec les drogues conventionnelles actuellement)
- Seule la survie est pour l'instant-en dessous.

Satisfaction globale : Le manque de toxicité, couplé à une activité anti-tumorale certaine, sera le facteur clé de succès pour Néovastat. A condition de trouver toutefois des partenaires marketing à la fois aux US et en Europe (quelques partenariats en marketing déjà conclus en Europe avec le groupe espagnol Grupo Ferrer Internacional et Medac GmbH, la Business Unit Oncologie en Allemagne de Schering Plough).

- **Avastin (rhuMab VEGF)(bevacizumab)**

Avastin® est un Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF .

Une phase III est en cours à l'ECOG (groupe coopérateur) en association avec carboplatine/Taxol.

Potentiel Patients :

Sur la base de l'efficacité seule, le potentiel commercial pour Avastin est considérable.

Les essais cliniques se sont jusqu'à présent focalisés sur des thérapies en combinaison pour le CBNPC en stade avancé.

Avec près de 80% des patients atteints de cancer du poumon qui sont éligibles à la chimiothérapie, une proportion significative de patients pourrait être candidate à la drogue.

Cependant, l'effet secondaire de l'hémorragie pulmonaire menaçant le pronostic vital pourrait considérablement limiter le nombre de patients susceptibles de recevoir Avastin.

Facteurs Marketing :

Genentech, entreprise californienne pionnière en matière de biotechnologie, a traditionnellement focalisé ses efforts sur son marché domestique. En dehors des US, ses anti-cancéreux Herceptin et Rituxan sont commercialisés par Roche, son actionnaire majoritaire, et il est fort probable que Genentech entrera dans un arrangement similaire avec Roche pour la commercialisation d'Avastin.

L'expérience de Roche avec Rituxan (indiqué dans les lymphômes) et Herceptin (cancer du sein), qui ont connu et continuent de connaître un succès commercial en Europe, donnera à Avastin un avantage compétitif certain et devra faire gagner à la molécule une proportion significative du marché.

Autres Facteurs Clés de Succès :

- La réputation de Genentech comme leader du marché dans la technologie des Anticorps monoclonaux.
- La forte présence marketing de Roche et son image de laboratoire des innovations.
- Une infrastructure marketing déjà en place avec un investissement minimal requis.
- Il pourrait devenir le premier inhibiteur de l'angiogénèse mis sur le marché (« first to market »).

SWOT :

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> ❖ La réputation de Genentech. ❖ Bénéfice en survie. ❖ Un large potentiel patients. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Manque de présence en dehors des US.
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Large palette d'indications (rein, sein...) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Les inquiétudes en ce qui concerne l'hémorragie pulmonaire.

Bilan de satisfaction des besoins :

- ❖ **Survie** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.
- ❖ **Toxicité** : besoins partiellement satisfaits mais nécessitant beaucoup plus de travaux.
Occurrence d'une hémorragie pulmonaire fatale ⇒ limitera l'usage d'Avastin chez approximativement 30 à 40 % des patients atteints de CBNPC.
- ❖ **2^{ème} ligne** : besoins partiellement satisfaits mais nécessitant beaucoup plus de travaux.
Les études se sont jusqu'ici focalisées sur un usage en 1^{ère} ligne en combinaison avec les chimiothérapies standard. Ce qui suggère que l'usage en 2^{ème} ligne après échec des sels de Platine est limité.
- ❖ **Patients âgés** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.
A part l'hémorragie pulmonaire, aucun autre effet indésirable sérieux lié à Avastin ⇒ convient pour les patients âgés.
- ❖ **Coût** : A moins qu'il ne montre une efficacité clinique supérieure à ses concurrents, le coût jouera un rôle majeur dans la pénétration de la molécule.
- ❖ **Satisfaction globale** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.

La réputation de Genentech va sans doute aider Avastin à avoir des ventes significatives, en dépit du modeste bénéfice observé dans les essais précoces.

Néanmoins, il reste l'inquiétant effet secondaire pulmonaire qui devra être observé de près dans les essais de phase III.

IRESSA (annexes 16 et 17)

Iressa® est un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine-kinase de l'EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*.

C'est le chef de file des anti-tyrosine kinases et des nouvelles thérapies moléculaires ciblées (23).

Etat actuel des connaissances :

L'originalité de cet anti-cancéreux est de freiner l'évolution des tumeurs malignes sans détruire complètement les cellules malades. Il appartient à une toute nouvelle famille d'anticancéreux, les inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces petites molécules, comme les appellent les chercheurs, agissent au cœur même des processus cancéreux. Elles empêchent les cellules anormales de se multiplier et les poussent au suicide, mais sans détruire les cellules normales.

- ◆ De multiples réponses en phase I.
- ◆ ASCO 2002 : présentation de 2 études de phase II : l'essai nippo-européen IDEAL1 remis à jour et l'essai américain IDEAL 2 ⇒ résultats intéressants en 2^e, 3^e et 4^e lignes, avec peut-être une amélioration de la survie.

Testé chez plusieurs centaines de malades, en majorité des fumeurs, ayant déjà suivi sans succès des chimiothérapies, Iressa a permis une régression des tumeurs chez 12 à 20 % des malades en 2 semaines. Une amélioration nette des symptômes a également été observée chez 36 % des patients.

- ◆ Des données de phase III en association avec Gemzar/CDDP ou Taxol/carboplatine étaient attendues fin 2002 et devraient être communiquées au prochain ASCO de Chicago en mai 2003.

Etudes en cours aux US et en Europe qui testent l'Iressa en association avec une chimiothérapie et le comparent avec la même chimiothérapie seule.

Exple : Taxotere / Iressa est actuellement en phase II

Circuit réglementaire :

S'appuyant sur des données de phase II, AstraZeneca a déjà déposé un dossier de demande d'AMM à la FDA en décembre 2001, pour Iressa en monothérapie chez les patients en échec à une chimiothérapie traditionnelle. Une décision était attendue en Juin 2002, la compagnie espérant un lancement à la mi-2002.

Une 2^{ème} soumission à la FDA pour une autorisation en 1^{ère} ligne en association à la chimiothérapie standard est prévue de suivre courant 2^{ème} trimestre 2002, après le dépôt des 2 dossiers en Europe. Finalement il y a eu du retard dans le timing et AZ prévoit maintenant de déposer un dossier de demande d'AMM en Europe, par une procédure centralisée, en 2003.

En France, Iressa bénéficie pour le moment d'une ATU payante pour certains malades, en 3^{ème} ligne. Le lancement en France est probablement retardé de 2002 à septembre 2003.

Aux dernières nouvelles, l'AMM en 1^{ère} ligne est très hypothétique après l'annonce de résultats de phase III sur 2000 personnes très décevants en terme d'amélioration de l'espérance de vie, lorsque utilisé en combinaison avec un traitement de chimiothérapie, et après plusieurs décès enregistrés surtout au Japon. Même si la FDA avait donné un moment un avis favorable en 3^{ème} ligne ! Cf *chronologie annexes presse (18) (19) (20) (21)*

La soumission des études support à l'AMM au MIT japonais (l'équivalent de la FDA) a elle été faite en début d'année, et l'AMM a été accordée en juillet en monothérapie : c'est le premier et le seul pays pour le moment à l'avoir accordée (22).

Facteurs Marketing :

Iressa est la pilule du cancer du poumon la plus impatiemment attendue : AstraZeneca a déjà réussi à générer un haut niveau d'intérêt pour Iressa parmi la communauté médicale et à faire en sorte que cette molécule soit médiatisée bien avant son lancement, ceci approvisionné par le marketing puissant d'AZ mais également par sa compétition, en pré-lancement déjà, avec Erbitux de ImClone/BMS.

Il faut dire que Iressa représente des enjeux considérables pour Astra qui voudra créer un nouveau blockbuster après l'impact négatif des génériques sur son antiulcéreux LOSEC (Mopral), le médicament le plus vendu dans le monde, et la fin du brevet imminente de l'antihypertenseur Zestril.

La firme anglo-suédoise espère compenser avec Iressa les pertes sur les ventes de Losec. Et à ce titre elle y mettra les moyens financiers qu'il faudra, en investissant lourdement dans cette molécule avant son lancement (en plus d'avoir accéléré le programme de développement de la molécule). Un site Internet spécialement dédié à Iressa a même été créé (www.egfr-info.com).

Iressa bénéficiera aussi considérablement de l'expertise marketing respectée d'AstraZeneca, particulièrement celle de sa franchise Oncologie qui a dans le passé lancé avec succès des produits comme Nolvadex®, Arimidex®, Casodex® et Zoladex®, mais aussi indirectement de la franchise Pneumologie : c'est une drogue développée en priorité dans le poumon et Astra est un leader en Pneumologie, notamment dans l'asthme.

A présent, Iressa est pressenti comme un futur blockbuster pour la compagnie (les analystes tablent sur des ventes annuelles mondiales de plus de 1.5 milliards de \$, dernièrement revues à la baisse) et est anticipé par toute la communauté médicale comme un des antiangiogéniques les plus prometteurs dans le traitement des tumeurs solides, malgré ses résultats qui sont pour le moment certes statistiquement significatifs, mais loin d'être spectaculaires, et ses récents déboires.

Par ailleurs, Iressa sera en concurrence directe avec Erbitux développé par Imclone, qui a déjà publié des résultats d'études cliniques probants. Cependant, il a été révélé en décembre dernier que les investigateurs des essais pour Erbitux ont échoué à fournir à la FDA des données cliniques cruciales sur la mortalité. Par conséquent, Imclone est actuellement en investigation par un panel de la Chambre des Représentants US et Erbitux devrait connaître un retard d'au moins un an dans son timing. Ce qui donnera à Iressa un avantage compétitif significatif en terme de premier sur le marché.

SWOT :

FORCES	FAIBLESSES
<ul style="list-style-type: none"> -Un potentiel patients énorme -Le savoir-faire marketing d'Astra -Un profil de tolérance favorable (?) + contrôle des symptômes -Premier sur le marché -Forme orale ⇒ pas d'hospitalisation ⇒ confort pour le malade 	<ul style="list-style-type: none"> -L'efficacité pourrait ne pas être à la hauteur des espoirs suscités par le « bruit » du pré-lancement. -Des résultats pour le moment juste comparables à ceux de la chimiothérapie actuelle. Dans un premier temps elle sera associée aux chimiothérapies actuelles. -Le rash cutané acnéique (principal effet secondaire) qui pourrait s'avérer très gênant.
OPPORTUNITES	MENACES
<ul style="list-style-type: none"> -Large palette d'indications. -Dans le CBNPC, toute innovation potentielle est porteuse d'espoir, vu qu'il n'y a pas de thérapeutique réellement efficace. -Les partenariats de co-développement avec les cytotoxiques (Aventis...) 	<ul style="list-style-type: none"> -Les retards administratifs d'homologation. -La compétition de Erbitux, de Tarceva (même mécanisme d'action)

Potentiel Patients et stratégie de management du cycle de vie :

Le CBNPC représente un immense potentiel de patients pour Iressa. Non seulement Iressa a montré une activité anti-tumorale chez les patients en échec à un protocole initial à base de platine et par conséquent est susceptible de gagner son autorisation comme thérapie de 2^{ème} et 3^{ème} ligne, mais en plus il est également susceptible d'être autorisé en 1^{ère} ligne, en monothérapie et en association dans le CBNPC avancé.

Cependant, Datamonitor est persuadé que AstraZeneca se **concentrera au départ sur les patients en échec à un traitement de 1^{ère} ligne** et établira une forte empreinte et une forte position avant de diversifier Iressa sur d'autres indications.

Iressa sera sûrement approuvé dans un premier temps en **2^{ème} ligne en association** avec les régimes traditionnels mais Astra recherchera ensuite une approbation conséquente en **monothérapie**. La 1^{ère} ligne elle dépendra du niveau d'efficacité que démontreront toutes les études de phase III en cours.

Cependant, il y a fort à parier que Iressa sera prescrite en hors-AMM en 1^{ère} ligne, stimulant ainsi les ventes de la drogue dès son lancement.

Datamonitor prévoit que les ventes de la 1^{ère} année de mise sur le marché d'Iressa dépasseront les 200 millions de dollars et en 2008, atteindront presque 630 millions de dollars (1/5^{ème} des ventes totales du segment poumon).

Iressa (ZD 1839) et le bilan de sa satisfaction des besoins non satisfaits :

- ❖ **Survie** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.
 - taux de réponse relativement bons.
 - a clairement démontré son efficacité dans la stabilisation de la maladie.
 - pour autant est-ce que ça se traduira en une prolongation (extension) de la survie ??
- ❖ **Toxicité** : attentes presque complètement satisfaites.
- ❖ **Patients âgés** : attentes presque complètement satisfaites : forme orale + toxicité limitée.
- ❖ **2^{ème} ligne** : acceptable, bien que plus de données seraient bénéfiques.
Activité anti-tumorale significative chez les patients ayant précédemment reçu des régimes à base de Platine ⇒ l'idéal pour la 2^{ème} et 3^{ème} voire même 4^{ème} ligne.
- ❖ **Coût** : élevé comme pour tout produit innovant.

Satisfaction globale : attentes globalement bien satisfaites.

Le profil de la molécule est favorable bien que non spectaculaire : ce n'est pas une drogue qui guérira le cancer !

❖ **Erbix** :

Développé par Imclone, c'est un anticorps monoclonal chimérisé (Mab) qui se lie au récepteur EGFR.

Actuellement en phase II pour évaluer sa tolérance et son efficacité en combinaison avec :

- carboplatine + Taxol
- carboplatine + Gemzar
- docetaxel

Chronologie :

- **Février 2001** : il lui a été accordé un statut de procédure accélérée d'AMM (« Fast-Track Review») par la FDA dans le Cancer Colo-Rectal (CRC).

- **Septembre 2001** : BMS est entré dans un accord avec Imclone pour la licence US, canadienne et japonaise d'Erbix dans le traitement du CRC.

Imclone avait anticipé l'AMM pour Erbix pour Mai 2002 mais en décembre 2001, la FDA a rejeté le dossier pour manque de données sur des patients décédés.

Dans le meilleur des scénarios, l'AMM poumon sera retardée (1 an ?) dans la mesure où les résultats des essais pour le CBNPC seront examinés scrupuleusement par la FDA.

Erbix sera le concurrent direct d'Iressa et donc ces déboires représentent une publicité négative qui donnera à Iressa un avantage compétitif déterminant.

En plus, Iressa est en expérimentation en monothérapie alors que Erbix est destiné à être utilisé en combinaison seulement.

Cependant Datamonitor est persuadé que la compétition entre les 2 drogues sera complémentaire et créera pour les deux une forte impression pour les thérapies ciblées anti-EGFR parmi les prescripteurs (effet de gamme comme pour les taxanes), élevant ainsi le profil des 2 molécules (profils produit similaires) et participant finalement au succès des deux en terme de ventes.

❖ **Tarceva® (erlotinib) :**

Tarceva est un autre inhibiteur oral de l'EGFR actuellement en développement.

Il a été développé à l'origine par Pfizer, qui a transféré le dossier à OSI Pharmaceuticals en septembre 2000, comme conséquence des conditions spécifiées par la FTC (Federal Trade Commission) nécessaires à la fusion avec Warner-Lambert. OSI a alors conclu en Janvier 2001 une collaboration pour le co-développement global et la commercialisation de la molécule avec Genentech et Roche.

Actuellement, des essais de phase III l'examinent à la fois en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne dans le traitement du CBNPC avancé, en association avec carboplatine/paclitaxel et gemcitabine/cisplatine.

Avec le soutien à la fois de OSI, de Genentech et de Roche, Tarceva bénéficiera à coup sûr d'une puissance marketing considérable.

Genentech et Roche développent également un concurrent potentiel avec Avastin, bien qu'il soit probable que l'indication principale pour celui-ci sera le cancer colo-rectal afin d'éviter un conflit et une cannibalisation.

Cependant malgré tous ces facteurs, Datamonitor est persuadé que Tarceva est susceptible d'être fortement promu dans l'indication première du cancer du poumon, avec le cancer du sein comme potentielle seconde indication, et devrait connaître des ventes conséquentes dans le poumon avec des données cliniques positives le comparant à Iressa.

II.2.2.3. La classe des thérapies géniques :

• **ISIS 3521 ou LY 900003 : Affinitac®**

ISIS 3521, inhibiteur sélectif de la protéine kinase C-alpha, est un composé antisens actuellement en phase III pour le traitement du CBNPC.

Il était à l'origine développé dans le cadre du partenariat en R&D sur les antisens entre Isis Pharmaceuticals et Novartis.

Novartis détenait les droits marketing mondiaux pour ISIS 3521 et finançait le développement clinique de cet agent innovant.

Cependant, Novartis a annoncé son intention de se retirer du développement de la molécule en Novembre 1999 après l'achèvement des essais de phase II.

En Août 2001, Lilly et Isis sont entrés dans une alliance stratégique (accord de plus de 300 millions de dollars) qui inclut la licence commerciale globale du portefeuille antisens d'Isis incluant ISIS 3521.

Aspects Réglementaires :

En Novembre 2000, la FDA a accordé un statut « fast track » à ISIS 3521. Les formulaires d'AMM fast track sont typiquement revus en 6 mois au lieu de 10, donnant ainsi à la molécule de fortes chances d'être approuvée assez vite (lancement en **2003/2004 ?**).

Potentiel Patients :

ISIS 3521 est indiqué dans le traitement en 1^{ère} ligne du CBNPC avancé, qui représente 80% de tous les cancers du poumon diagnostiqués.

Il a été démontré dans les premiers essais cliniques que l'activité d'ISIS 3521 seul était limitée.

Il est très probable qu'il sera utilisé en combinaison avec la chimiothérapie standard, ce qui probablement éliminera les patients devenus réfractaires à la chimiothérapie.

Ainsi, il est très peu probable qu'il soit indiqué en thérapie de 2^{ème} ligne.

Facteurs d'impact marketing :

En Août 2001, Isis a annoncé qu'il avait formé une alliance stratégique avec Eli Lilly pour un pacte de plus de 300 millions de \$. A travers cet accord, Lilly bénéficiera de la licence commerciale pour le produit en retour de plus de 200 millions de dollars pour le financement du développement de la molécule sur une période de 4 ans. Cet engagement de Lilly indique le potentiel énorme de la molécule.

Datamonitor pense que Lilly va stratégiquement mettre sur le marché cette molécule pour former, avec Gemzar, une thérapie standard pour le CBNPC, un effort pour rentrer en compétition avec BMS et Aventis pour le leadership sur le marché.

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none">❖ Bénéfice en survie.❖ Le bon profil de toxicité.❖ Le soutien de Lilly, une société renommée.	<ul style="list-style-type: none">❖ Manque d'expérience commerciale.❖ Doit être utilisé en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie.❖ Faible application possible en 2^{ème} ligne
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none">❖ Synergie avec Gemzar.❖ Potentiel patients significatif.	<ul style="list-style-type: none">❖ La concurrence d'autres nouveaux agents notamment dans la classe des anti-sens (Genasense® d'Aventis...)

ISIS 3521 et le bilan de sa satisfaction des besoins non satisfaits :

- ❖ **Survie** : attentes presque complètement satisfaites.
- ❖ **Toxicité** : attentes presque complètement satisfaites.
- ❖ **Patients âgés**: acceptable bien que plus de travaux seraient bénéfiques.

Satisfaction globale : attentes globalement bien satisfaites.

Les premiers essais montrent des profils de tolérance et d'efficacité supérieurs à beaucoup de drogues actuelles.

ISIS 3521 a le potentiel pour rapidement devenir un composant de la stratégie thérapeutique standard du CBNPC.

II.2.2.4. Autres :

❖ **Targretine®** : Bexarotène

C'est un rétinoïde synthétique de nouvelle génération qui se lie sélectivement et active le récepteur aux rétinoïdes RXR. Il est développé par Ligand Pharmaceuticals dont l'actionnaire majoritaire est Elan Pharma qui est une société de biotechnologie spécialisée dans les « petites » molécules.

Etat des lieux : données de phase I-IIa.

Développé en combinaison avec la chimiothérapie standard (ex :vinorelbine) ou en monothérapie venant après un traitement standard.

SWOT :

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none">❖ Bénéfice en survie et en TTP (temps jusqu'à progression).❖ Le bon profil de toxicité.❖ Possède une expérience dans la commercialisation réussie de produits.	<ul style="list-style-type: none">❖ Manque d'expérience marketing.❖ L'addition de la targretine à une thérapie standard n'améliore pas le taux de réponse.
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none">❖ Partenariats avec des pharmaceutiques.	<ul style="list-style-type: none">❖ La concurrence d'autres nouveaux agents

Effets secondaires gérables : ce sont ceux des standards avec cisplatine.
Ralentit le temps jusqu'à progression de la maladie.

⇒ un « scoring »(une notation) acceptable et même presque complètement satisfait pour ce qui est de la 2^{ème} ligne.

II.3. LES GENERIQUES :

La menace de l'entrée des génériques à l'hôpital est bien réelle et imminente pour les raisons évoquées à plusieurs reprises : le prix des anticancéreux souvent dénoncé.

Avec le haut niveau d'insatisfaction médicale dans le poumon et le nombre finalement peu élevé de cytotoxiques actuellement dans le poumon (4 molécules majeures), il est évident que les firmes de génériques vont chercher à entrer sur le marché du poumon avec leurs propres versions de cytotoxiques moins chères, quand beaucoup de drogues de 2^{ème} Génération vont progressivement perdre leur brevet.

Le succès des génériques dans le futur dépendra de 2 facteurs essentiellement :

- Le degré de rapidité avec lequel ils vont pénétrer le marché ou élargir leurs indications : **Paxene** de Norton Healthcare, la filiale d'Ivax, qui a l'AMM dans le sarcome de Kaposi et qui devrait la gagner prochainement pour le poumon et le sein (en litige actuellement avec BMS)...
- L'impact de la perte de brevet variera considérablement d'un pays à l'autre, en fonction de la **force de l'industrie générique locale**.

En effet, les cytotoxiques sont très difficiles à produire, nécessitant une certaine expertise et un investissement en équipement. En plus, les génériqueurs devront développer des plate-formes marketing très spécialisées afin d'assurer un accès aux médecins appropriés et par conséquent des taux de prescription conséquents. Les génériqueurs qui auront un portefeuille anticancéreux assez large seront les plus à même de réussir.

Il y a finalement relativement peu de producteurs de génériques possédant et les ressources et le désir de s'établir comme des spécialistes du cancer ; cependant dans des pays comme l'Allemagne, la puissance de leur industrie générique a conduit à l'émergence de firmes avec un focus sur le cancer assez fort telles que Medac et Cell Pharma. Aux US aussi et surtout en Angleterre, il existe une industrie de génériques hautement développée : Ivax, Mylan Ivax a racheté cette année les activités génériques de l'américain MSD et se développe actuellement beaucoup en France, en préparant notamment le « génériquage » du Taxol .

Parmi les autres futurs entrants sur les génériques dans le poumon, on peut citer également l'Australien Faulding qui prépare le « génériquage » du Taxol en 2003. (24)

Les extensions de ligne (nouvelles indications) et les reformulations (multiplier les formes galéniques) sont un moyen pour les labos de gagner une protection rallongée vis-à-vis de la compétition des génériques.

II.4. ANALYSE COMPARATIVE DES FUTURES DROGUES

Table 45: Comparison of drug classes currently in development for lung cancer, 2001

	Cytotoxics	Immunotherapies	Angiogenesis inhibitors	Gene therapies
Survival				
Toxicity				
Second-line therapy				
Refractory disease				
Older patients				
Marketing				
Overall performance				

Source: Datamonitor DATAMONITOR

Toxicité :

Bien que la tolérance des régimes standard dans le CBNPC ait d'une manière générale été améliorée depuis l'introduction des associations taxanes/platinés, une amélioration continue demeure un des besoins majeurs.

Les toxicités dose-limitantes les plus couramment associées aux chimiothérapies standard incluent leucopénie et neutropénie. Ces effets limitent leur utilisation chez les patients âgés, le sous-groupe de population le plus important dans le cancer bronchique.

Et un des problèmes est que les cytotoxiques demeurent freinés par des **toxicités qui limitent la dose administrable aux patients, restreignant ainsi l'efficacité globale de la molécule.**

Beaucoup des cytotoxiques du pipeline ont jusqu'ici démontré des profils de tolérance améliorés par rapport aux régimes actuels, permettant ainsi une administration à des doses plus élevées pour une période prolongée.

Ceci convient tout particulièrement aux patients métastatiques qui ont besoin d'une thérapie plus intense afin de contrôler la propagation de leur maladie.

Tirazone, Alimta et BMS 184476 ont tous démontré un profil favorable bien que dans le cas d'Alimta ça soit obtenu par l'addition d'acide folique et de vitamine B12.

Malgré le progrès dans la découverte de cytotoxiques à la toxicité réduite, beaucoup pensent que les approches biologiques (molécules intelligentes ou thérapies ciblées) élimineront, elles, un jour les problèmes de toxicité. C'est le cas des thérapies géniques et des immunothérapies.

Survie :

Depuis l'entrée sur le marché des taxanes et de la gemcitabine, le niveau d'efficacité a été relevé et en conséquence la survie a été considérablement prolongée.

Il n'y a aucune drogue du pipeline qui ait démontré une survie supérieure sur les autres classes. Cela s'explique par la diversité des mécanismes d'action des différentes drogues dans chaque classe et par la variété des paramètres utilisés dans les essais cliniques. C'est le taux de réponse, et non pas la survie, qui est le critère de jugement principal dans beaucoup d'essais cliniques. ET bien que une augmentation du taux de réponse puisse généralement induire une extension en survie, les deux paramètres ne sont pas nécessairement liés.

Résultat : les comparaisons entre molécules pourraient ne pas refléter réellement les bénéfices en survie de ces molécules.

Patients âgés :

L'utilisation des agents de chimiothérapie chez les personnes âgées est inévitablement liée au profil de tolérance de la molécule.

Les dernières études sur les patients âgés comme ELVIS(Elderly Lung Cancer Vinorelbine Study) et MILES (Multi-center Italian Cancer in the Elderly Study) ont donné aux médecins des éléments supplémentaires de compréhension de la chimiothérapie chez les patients âgés.

Les études italiennes en particulier ont démontré un effet bénéfique de l'utilisation de la vinorelbine chez ces patients, ce qui va sans doute bénéficier à la vinorelbine orale.

Thérapie de 2nde ligne :

Pour les patients réfractaires aux régimes platinés, le traitement de 2^{ème} ligne est limité. Une étude conduite par Datamonitor suggère que certains médecins aux Etats-Unis continuent d'utiliser les platinés en 2^{ème} ligne en dépit de leur échec en 1^{ère} ligne même s'ils n'en tirent qu'un bénéfice très limité.

Les essais de phase II ont démontré qu'Iressa et BMS 184476 produisaient un niveau d'activité anti-tumorale élevé chez les patients prétraités par des régimes à base de platine.

Si ceci est reproduit dans les phases III, ces molécules combleraient alors un vide thérapeutique considérable dans le marché, avec une compétition limitée!

L'analyse des différentes molécules en développement nous permet d'appréhender plus à présent le marché de l'oncologie poumon de demain et nous montre plusieurs choses :

- ❖ L'importance des **alliances** avec les petits laboratoires pharmaceutiques ou de **biotechnologie**. Il est de plus en plus difficile de découvrir des molécules et les laboratoires doivent utiliser des techniques très pointues comme la génomique, la chimie combinatoire et le criblage haut débit. Ces start-up se sont spécialisées dans ces techniques, elles sont donc une opportunité de gagner du temps, de l'argent, pour les grands laboratoires. Parmi les entreprises remarquables dans ce secteur, on peut citer :

- **Genentech**, laboratoire pharmaceutique spécialisé dans les Anticorps monoclonaux applicables à l'oncologie, la cardiologie et le respiratoire.
Il a signé un partenariat avec Roche pour le développement et la commercialisation du Mabthera et de Herceptin. Il exploite sa plate-forme des Anticorps Monoclonaux pour connaître le même succès avec Avastin dans le poumon.
Roche en se liant avec Genentech s'est assuré le quasi-monopole dans la classe des Anticorps Monoclonaux.
- **OSI**, à l'origine d'une nouvelle classe thérapeutique en forme orale, les antagonistes des facteurs de croissance épidermiques et en partenariat avec Pfizer au départ, puis ensuite avec Roche pour le développement et la commercialisation de ses produits (Tarceva ou OSI 774).

❖ Parmi ces molécules en développement, on peut espérer avoir quelques blockbusters (produits phares générant plus d'un milliard de \$ pour un laboratoire) :

- **Iressa** (ZD 1839) d'Astra Zeneca, inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase en forme orale, une valeur sûre avec laquelle les chimiothérapies conventionnelles devront composer.
- **Erbix** (cetuximab C225) d'Imclone:
R&D assurée jusqu'à 09/2001 par l'Allemand Merck mais licence rachetée par BMS (actionnaire majoritaire d'Imclone).
- **Epothilone** (BMS 247550) de BMS, analogue des taxanes, chef de file des nouveaux taxanes.

❖ Les nouvelles classes thérapeutiques en développement qui seront les traitements conventionnels de demain :

Anticorps Monoclonaux, thérapie génique, inhibiteurs de la tyrosine kinase, inhibiteurs de la farnésyltransférase (résultats cependant décevants avec Zarnestra de Janssen Cilag).

Le « switch » total aux thérapies géniques ne se fera cependant qu'une fois que les molécules de 2^{ème} / 3^{ème} génération aient été lancées et qu'on ait vu leurs résultats sur le terrain.

❖ On s'attend dans les prochaines années à des progrès plus nombreux dans le domaine de la galénique : prodrogues, formes liposomales, formes orales, autres nouvelles versions (ex : LIT : analogue lyophilisé de Taxotere ou le PolyGlutamate Taxol).

❖ La voie orale notamment est une voie d'avenir, avec une efficacité comparable à celle des formes IV et un meilleur profil de tolérance, tout en présentant des avantages certains : absence de complications liées à l'IV comme la douleur ou la rougeur au point d'injection ; préservation du capital veineux...

❖ Les associations chimiothérapies classiques/nouvelles drogues, nécessaires du moins dans un premier temps, impliquent des **enjeux** énormes pour les laboratoires en terme de **partenariats dans le développement clinique**. C'est le cas pour AstraZeneca et Aventis qui ont déjà annoncé en juin dernier un accord de co-développement pour Iressa avec Taxotere et Campto.

D'autres laboratoires ont aussi déjà commencé à collaborer comme Lilly avec AstraZeneca, Lilly et BMS...

II.5. Facteurs environnementaux tirant le marché Oncologie Poumon de demain :

II.5.1. Des budgets hospitaliers « cancer » de plus en plus compressés :

Il faut savoir que les chimiothérapies « consomment » en France **50% du budget « médicaments » à l'hôpital.**

De plus, le coût de ces chimiothérapies est en hausse (et le nombre de patients traités s'accroît) d'après une étude menée dernièrement par la CNAM et la Fédération française des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC).

Dans les dernières années, les ministères se sont engagés dans une politique globale de maîtrise des dépenses de santé, incluant les dépenses en médicaments et le coût de ces médicaments et cette année, le Gouvernement a décidé plus que jamais d'encourager le développement et la généralisation des génériques.

Ceci à un moment où la cour des comptes s'interroge sur la pertinence de l'utilisation de produits si chers comme les taxanes (Taxol et Taxotere sont les premières dépenses de chimiothérapie), alors que le trou de la Sécurité Sociale s'est encore creusé.

D'autre part, les décisions de remboursement dans les marchés majeurs reposeront de plus en plus, dans un proche avenir, sur une revue des médicaments par des **données de coût-efficacité, à l'instar de ce qui se fait déjà au Royaume-Uni.**

La Conséquence de ces changements de politique de remboursement est **une pression grandissante sur les prix** : l'impact global sur le marché du cancer du poumon sera bien sûr déterminé par la performance des drogues individuellement sur une échelle de cotation de coût-efficacité.

Les drogues qui permettront un traitement sur une base « Outpatient » ou mieux un traitement à domicile auront les meilleures performances dans ce segment de marché.

La pénétration des nouvelles drogues innovantes aux prix élevés risque d'être de plus en plus entravée par l'usage de ces indicateurs de coût-efficacité.

II.5.2. Le lancement de nouvelles classes :

4 des antiangiogéniques actuellement en développement sont prévus d'atteindre le marché à moyen terme, aidés dans leur agrément (AMM) et leur pénétration du marché par leurs résultats prometteurs dans les essais.

En outre, la force marketing des compagnies impliquées dans leur développement et leur future commercialisation jouera également un rôle important dans leur emprise sur le marché.

En ce qui concerne la toute nouvelle classe également des thérapies géniques, la perception négative du public entourant leur utilisation continuera à ralentir leur processus de développement.

Leur pénétration sera sans aucun doute modeste au début, le temps que les médecins deviennent familiers à leur utilisation dans le traitement du cancer.

A long terme néanmoins ISIS 3521 par exemple devrait bénéficier de la popularité du Taxol et de la Carboplatine, ses partenaires de combinaison qui sont tous les deux bien établis dans le marché du cancer du poumon, et gagner en parts de marché.

Les lancements de ces thérapies innovantes et chères vont faire perpétuer la croissance du marché oncologie poumon dans le futur.

II.5.3. Les mesures anti-tabac :

Il s'agit de toutes les initiatives en la matière visant à réduire l'impact de la maladie et son incidence.

L'ASCO (American Society of Clinical Oncology) a proposé un certain nombre de mesures pour réduire la consommation de tabac : restriction de la publicité et de la promotion, une éducation plus efficace du public et des taxes plus élevées sur le tabac. En France, on peut noter le développement de campagnes télévisées contre le tabac par un effrayement du public et une dramatisation du cancer du poumon (images-choc). (28)

Une vraie politique nationale contre le tabac se met en place depuis un certain temps (depuis la Loi Evin de 1991) et va se développer dans le futur, dans l'espoir de diminuer l'incidence du cancer bronchique. Mais il faudra un certain temps avant que ces politiques ne produisent leur effet et donc le marché des agents de chimiothérapie n'est pas près de décliner de sitôt par la diminution du nombre de fumeurs.

II.5.4. Les expirations de brevets :

Lorsqu'un laboratoire découvre un nouveau médicament, il obtient un brevet qui lui permet de garder l'exclusivité de sa commercialisation.

Il faut savoir que ce brevet a une durée limitée au maximum de 25 ans en France, selon la durée du Certificat Complémentaire de Protection, et seulement de 15 ans aux Etats-Unis.

A l'expiration de ce brevet, une copie du médicament peut alors être commercialisée par un autre laboratoire.

La plupart des drogues majeures qui dominent actuellement le marché du cancer du poumon devraient progressivement tomber dans le domaine public dans les 5 à 7 prochaines années, si ce n'est pas déjà fait :

Laboratoire	Nom de la spécialité	Générique	Date d'expiration du brevet aux US	Expiration du brevet en France
BMS	Taxol	Paclitaxel	Fait	09/ 2003
BMS	Paraplatine	Carboplatine	2004	Fait
Aventis	Taxotere	Docetaxel	2002	2012
Eli Lilly	Gemzar	Gemcitabine	2010	?
Pierre Fabre (GSK aux US)	Navelbine	Vinorelbine	2002	?

NB : le nouveau brevet de Navelbine Oral permet d'allonger la protection octroyée pour Navelbine IV. C'est un des moyens pour les labos de contourner le système de contrôle des prix par l'Etat et d'éviter la concurrence des génériques.

En conséquence, le marché devrait se contracter du fait de l'entrée des génériques : il faut savoir que l'expiration du brevet d'un produit a un effet négatif non seulement sur les ventes du produit lui-même mais aussi sur la classe à laquelle il appartient et, selon l'importance de cette classe, sur le marché en sa globalité.

Le passage aux génériques n'impacte pas la taille du marché en terme de nombre de patients ou d'unités vendues (volume) mais le fait en terme de valeur.

A titre d'exemple, l'autorisation accordée en Septembre 2000 à IVAX pour sa version générique du paclitaxel a entraîné une chute de **20 % des ventes du Taxol aux US dans le 1^{er} semestre de 2001**.

Idem pour la carboplatine déjà génériquée depuis fin 2000-début 2001 en France (et qui va l'être en 2004 aux US):

Cependant le niveau d'insatisfaction est tel dans le cancer du poumon que les cytotoxiques vont continuer à être prescrits en gros volumes, aidés par leur prix forcément plus bas. L'effet des fins de protection de brevets serait alors relativisé.

De plus, beaucoup des produits du pipeline tels que Iressa seront approuvés avec les cytotoxiques actuels et en résultat, la baisse de prix du produit original sera compensée par des volumes de ventes plus élevés.

II.5.5. Une FDA de plus en plus lente :

La durée moyenne du processus d'approbation par la FDA des NMEs (New Molecular Entities) est passée de 11.6 mois en 1999 à 15.6 mois en 2000. On pense que ceci est une réponse aux critiques qu'elles a essuyées récemment sur son laxisme et sa rapidité à donner des AMM à certains produits qui ont parfois mené à de sérieux effets indésirables et de nombreux décès. Même si 4 mois en plus semblent insignifiants à côté de toutes les années de R&D, les sociétés de biotechnologie sont très sensibles et très vulnérables aux retards car elles sont très dépendantes (plus que les labos pharmaceutiques) des fonds de leurs investisseurs qui veulent un lancement le plus vite possible.

A la lumière d'un processus réglementaire qui serait de plus en plus rapide en Europe (25), le retard de la FDA pourrait dans le futur amener les compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie à repenser leur stratégie aux US, aussi choisissant peut-être de lancer leurs produits dans d'autres marchés avant les US où c'est de plus en plus long.

Demain ?

Qu'est ce qui va changer ? Qu'est ce qui va s'accroître ?

- La volonté politique de lutter contre le cancer ne fera que s'accroître. Jacques Chirac a même fait du cancer une de ses 3 priorités lors de sa réélection (www.prioritecancer.com) et 70 millions d'€ seront consacrés au cancer dans les prochaines années. (26)(27)
- Développement des campagnes de sensibilisation anti-tabac (CNCT, CFES, Communauté Européenne...) et de la prévention tabagique surtout auprès des jeunes.
- Cette prise de conscience collective entraîne et entraînera une réorganisation profonde du mode de prise en charge du cancer avec des notions de qualité des soins, de prise en charge multidisciplinaire, de réconciliation entre soins et humanité, de mise en place de réseaux ...qui ne feront que prendre de plus en plus d'importance dans le futur.

- Amélioration des dépistages et des diagnostics. Va-t-on aller vers un diagnostic de plus en plus précoce grâce aux nouvelles techniques prometteuses mais onéreuses (scanner à faible dose, **PET Scan au 5-FDG**, « Chest RX », détection de cellules circulantes par RT-PCR ou d'anticorps anti-P53...) ? (27)
- Le recueil de paramètres biologiques pronostiques et prédictifs supplémentaires, avec les progrès dans l'utilisation des marqueurs moléculaires attendus à l'avenir.
- Le poids croissant des patients dans cette pathologie, à l'instar des associations de patients aux US.
- La loi sur le droit des patients aura des implications non seulement au niveau des associations (les patients peuvent désormais être représentés dans les hôpitaux, ce qui leur donne plus de pouvoir) mais également au niveau des prescriptions hors AMM :certains médecins seront peut-être de plus en plus frileux car le patient peut maintenant porter plainte en cas d'incident.
- Le ciblage grandissant des **pharmaciens hospitaliers** par les laboratoires du fait de **l'arrivée des génériques** (sensibles aux prix car décideurs dans les appels d'offres et le budget médicaments à l'hôpital), arrivée encouragée par le Gouvernement.
- En contrepartie de la généralisation des génériques, J-F Mattei propose que les laboratoires puissent décider du prix de vente de leurs médicaments les plus innovants, mesure qui si elle est appliquée entraînerait dans le futur une hausse d'environ 20% des tarifs des innovations et constituerait une bonne nouvelle pour les laboratoires. (25)
- **La carboplatine gagne le public** (différenciation public/privé pour la carboplatine de moins en moins juste).
- Les **chimiothérapies orales**, déjà utilisées chez les sujets âgés, concerneront de plus en plus de sujets jeunes.
- Le levier **data pharmacoéconomiques** pour l'inscription sur les livrets hospitaliers. Etant donné que la grosse majorité des traitements dans le poumon se déroulent dans un cadre hospitalier (public), le paramètre coût-efficacité prendra probablement une importance croissante dans le succès des cytotoxiques en France, avec le risque pour des thérapies qui ne seraient pas supportées par des données solides d'être progressivement éjectées du marché.
- Les compagnies de **biotechnologies** seront de plus en plus impliquées dans les dernières étapes de développement au lieu d'entrer dans des accords de co-développement systématiques avec de plus grosses entreprises pharmaceutiques. Bien que le risque soit élevé, les récompenses en cas de succès le sont aussi, rendant cette option risquée mais très attractive pour quelques compagnies de biotechnologie.
- Enfin, il faudra s'attendre dans les 5 prochaines années à des **accords de co-développement** encore plus nombreux, à des fusions/acquisitions pour les sociétés avec une R&D insuffisante, pourquoi pas à des accords de **co-promotion** plus nombreux (comme c'est le cas depuis quelques années sur le marché nord-américain).

Futures tendances dans l'incidence et la prévalence du cancer bronchique :

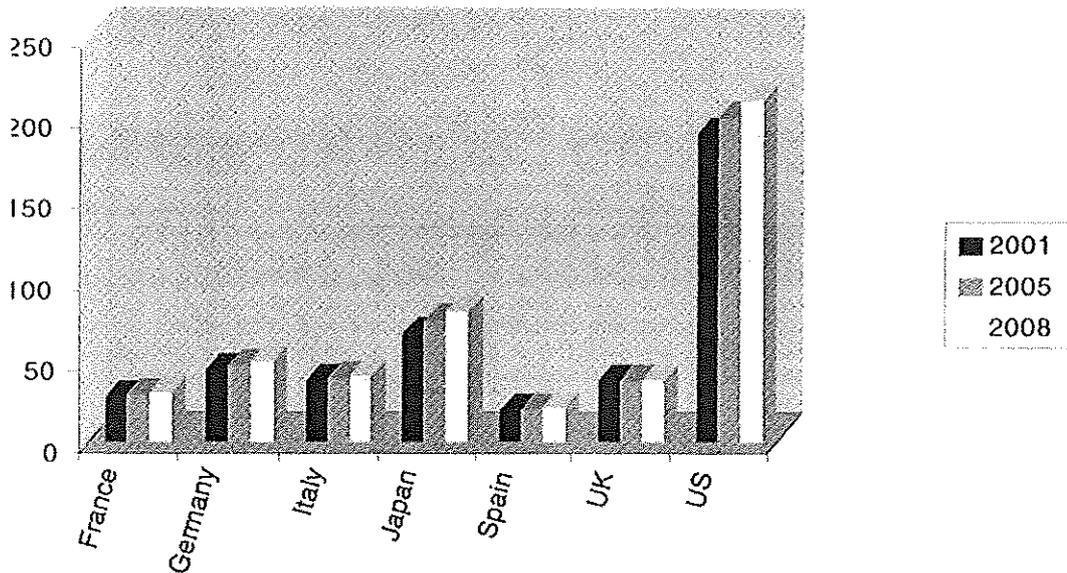


Figure 25: Incidence of lung cancer between 2001 and 2008

Incidence per 1,000

Source: Datamonitor, Oncovision

DATAMONITOR

Dans beaucoup de pays, le taux de fumeurs masculins est en train de baisser mais il est contrebalancé par le nombre de fumeurs féminins qui augmente.

L'incidence du cancer du poumon, directement proportionnelle au taux de fumeurs, devrait continuer à augmenter inéluctablement d'année en année.

L'incidence **chez les femmes notamment augmente plus que chez les hommes** (résultats de KBP 2000 : de plus en plus de fumeuses) et devrait continuer à progresser dans le futur.

Le facteur-clé influençant la prévalence du cancer du poumon est le **vieillissement de la population**. En conséquence, la prévalence va augmenter dans le futur, créant un marché plus important pour les chimiothérapies.

De même, comme la prise en charge du cancer bronchique devient de plus en plus efficace, on peut espérer que le nombre de patients survivants va également augmenter. Cette tendance se précisera d'ici à 7 ans avec l'espoir des nouvelles drogues.

Les patients bénéficieront également avec le temps de méthodes de prévention pharmacologique (acide rétinolique ou bêta-carotène) et non-pharmacologique améliorées et vivront plus longtemps.

Cette prévalence croissante (ajoutée à la tendance vers un diagnostic plus précoce) fera augmenter le potentiel patients du marché.

Résumé des facteurs impactant le marché du cancer du poumon à l'avenir:

Facteurs	Période de temps impactée	Effet (+/-)
Lancement des antiangiogéniques	A partir de 2003	+
Lancement des thérapies géniques	A partir de 2003	+
Associations cytotoxiques/antiangiogéniques	A partir de 2003	+
Lancement des nouveaux cytotoxiques	A partir de 2005	+
Ralentissement du nombre de fumeurs	En cours	-
Incidence croissante de la pathologie	En cours	+
Génériques	En cours/imminent	-

II.6. Les cibles : évolution future

Effectif :

On sait d'ores et déjà que, sur le plan de la démographie médicale, le nombre d'oncologues généraux diminue dramatiquement : on se dirige à l'horizon 2010 vers une pénurie d'oncologues et parmi eux des onco-pneumologues. En effet, la moyenne d'âge des cancérologues actuellement est très élevée (55 ans) et beaucoup d'entre eux vont partir à la retraite dans les prochaines années.

C'est l'une des raisons pour lesquelles Aventis a soutenu cette année la Maison des Cancérologues de France dont le rôle sera de former, à travers un mastère d'excellence, de jeunes oncologues et surtout les futurs leaders d'opinion dans le domaine.

L'effectif des oncologues devient de plus en plus insuffisant par rapport au nombre croissant de patients qui consultent, et parmi les attentes exprimées des professionnels de santé figure le souhait d'avoir plus d'oncologues et plus rapidement experts.

Au niveau de ces médecins, d'autres tendances se profilent également :

- La réduction du temps de travail qui fait qu'ils seront de plus en plus limités dans leurs déplacements pour les Relations Publiques, symposiums des laboratoires,
- Leur désaffection pour les pratiques à risque.
- Le syndrome du « Burn-out » qu'on a déjà commencé à observer chez certains oncologues à partir de l'âge de 55 ans : ces oncologues arrivent à un phénomène de saturation et ne peuvent plus voir de patients car découragés par la maladie et par l'état de leurs patients.

Mode de travail : réunions, réseaux

Le mode de travail en réseau des spécialistes du cancer du poumon va s'accroître davantage dans le futur avec l'espoir des chimiothérapies orales facilitant le maintien des malades à domicile. Une collaboration étroite entre les différents acteurs de la prise en charge et du suivi des patients, y compris les généralistes, deviendra alors plus qu'indispensable.

Au niveau des pratiques médicales, cette perspective de traitement ambulatoire amènerait de nouveaux interlocuteurs qui seront les MG et les infirmières : le cancérologue déléguerait alors des tâches au médecin généraliste et celui-ci à l'infirmière.

Les laboratoires doivent penser à développer davantage leurs échanges avec ces réseaux de soignants, que ce soit par des aides logistiques à la constitution de ces réseaux (subventions), des aides à la formation, à la diffusion d'informations, à la transmission des données.

Conclusion :

En conclusion, comme nous l'avons vu, le marché de l'oncologie poumon est en pleine mutation pour plusieurs raisons avec :

- L'arrivée de génériques notamment ceux de Taxol, premier blockbuster générique en oncologie.
- L'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques (thérapies ciblées) qui révolutionnent la prise en charge des patients.
- L'utilisation systématique d'associations de molécules, ce qui implique un développement clinique obligatoirement en partenariat avec d'autres laboratoires.
- Et une pression toujours grandissante des pouvoirs publics, de la population pour guérir les cancers tout en limitant les dépenses liées aux médicaments innovants onéreux.

Les enjeux de ces mutations sont conséquents : **d'un côté, pour les laboratoires**, des partenariats dans le développement des associations chimiothérapies classiques/nouvelles drogues, avec les gros investissements en R&D que ça suppose, et la nécessité d'une veille concurrentielle accrue.

De l'autre côté pour les patients :

- La notion de qualité de vie qui va prendre de plus en plus d'importance, surtout dans le segment à croissance rapide des personnes âgées.

Le pendant de cette qualité de vie pour le patient est d'avoir, à terme, des traitements en dehors de l'hôpital. Va-t-on alors vers un développement de la chimiothérapie à domicile, surtout avec les traitements oraux ? ce qui supposerait l'implication des généralistes et pour les laboratoires une nouvelle cible de prescripteurs. (29)

Le débat est en cours en ce moment...

- un rôle d'acteurs dans cette pathologie et d'influenceurs des schémas de prescription, via les associations. A terme, les labos communiqueront-ils vers ces associations, même dans cette pathologie rapidement mortelle ? (opportunité e-business).

- Un changement de mentalités au sein du corps médical, plus à l'écoute du malade et de la dimension humaine et psychologique de la maladie (30).
- A très long terme, un traitement à la carte pour chaque patient est-il envisageable, avec les progrès de la biologie et de la génétique ? Passera-t-on du menu à la carte ??

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **Données INSERM 2000 : 101 rue Tolbiac 75013 Paris**
- (2) **Données WHO parues dans Am J Clinical Pathology, 1982 , 77:123**
- (3) **Parkin DM et al., CA Cancer J Clin Onco, 1999, 49 : 33-64**

- (4) **GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide
Cancer Base N°5 Lyon, IARC PRESS, 2001**

- (4') **Version Femina 27/10/2002 "Cancer du poumon : les femmes plus vulnérables**

- (5) **Breton JL, In Milleron B et Depierre A. Cancers Broncho-Pulmonaires, 1998 :
155-164**
- (6) **Mountain, Chest 1997, 111: 11710-7**

- (7) **Ginsberg RJ et al., Cancer : Principles &Practice of Oncology. 5th
ed.1997 : 858-911**

- (8) **Rapport Datamonitor : Drugs of Tomorrow 2002 in Lung Cancer
01/2002 Datamonitor USA: 1 Park Avenue 14th floor New York,
NY 10016-5802 USA <http://www.datamonitor.com>**
- (9) **Les génériques à l'hôpital
<http://www.snip.fr> d'après les chiffres IMS Health et GERS**
- (10) **Le Figaro du 27/04/02 *annexe***
- (11) **Dépêche APM (Agence de Presse Médicale) du 04/04/02 *annexe***
- (12) **Document de formation Aventis Oncologie *annexe***
- (13) **Le Quotidien du Médecin : 04/06/02 *annexe***
- (14) **annexes presse KBP 2000 : Le Quotidien du 15/4/02, Le Figaro du
12/4/02, Le Monde du 12/4/02, Ouest France du 12/4/02**
- (15) **La cancérologie en 2001 tome 2, Harris Medical International 46
rue de l'Echiquier 75 010 Paris *annexe***
- (16) **Libération du 20/05/02 page 12 : « Cancer : espoir en Floride » *annexe***
- (17) **Le Quotidien du Médecin du 4/9/02 page 8 *annexe***
- (18) **Les Echos du 20/08/2002 : « Astra Zeneca chute en bourse après une
déception sur un nouveau traitement anticancéreux » *annexe***
- (19) **La Tribune du 26/9/2002, page 18 : « avis favorable des Etats-Unis à
l'anticancéreux d'AstraZeneca » *annexe***
- (20) **Les Echos du 16/10/2002, page 20 : « Un anticancéreux
d'AstraZeneca lié au décès de 13 personnes au Japon » *annexe***
- (21) **Dépêches AFP *annexe***
- (22) **La Tribune du 08/07/02, page 12 : « le Japon autorise l'Iressa » *annexe***

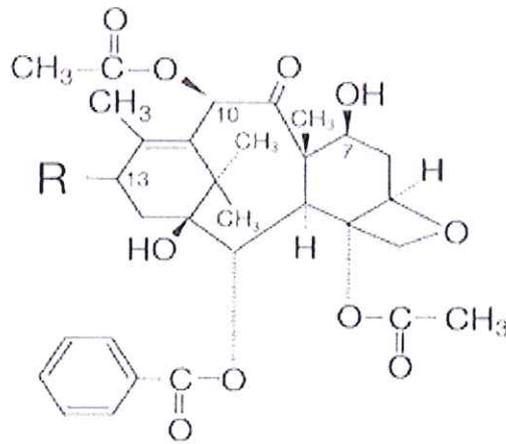
- (23) Le Concours Médical du 08/06/02 « l'efficacité des anti-tyrosines-kinases »
- (24) www.faulding.com : "Faulding acquires rights to paclitaxel in Europe" *annexe*
- (25) Le Monde du 14/11/2002 page 20 : "Le prix des médicaments innovants" *annexe*
- (26) Les Echos du 12/08/2002 : « Cancer : Mattei veut créer une agence à l'américaine » *annexe*
- (27) Aujourd'hui du 4/11/2002 : « Lutte contre le cancer : La révolution »
- (28) Le Figaro 23/07/02 : « lutte anti-tabac : les raisons d'une campagne choc » *annexe*
- (29) Le Médecin Généraliste du 18/06/02 : « chimiothérapies ambulatoires : c'est parti ! » *annexe*
- (30) Le Quotidien du 25/3/02 : « Cancer : les patients un peu mieux écoutés » *annexe*

ANNEXES



Structure

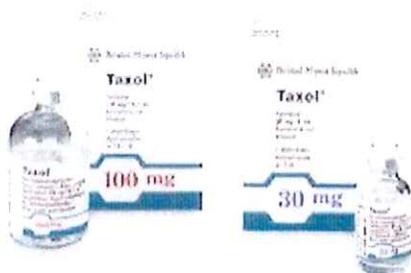
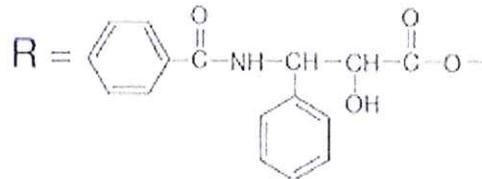
Structure de Taxol®:



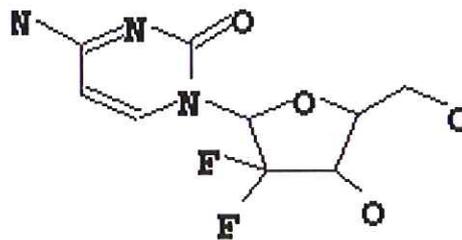
Baccatine III

R = HO -

Taxol

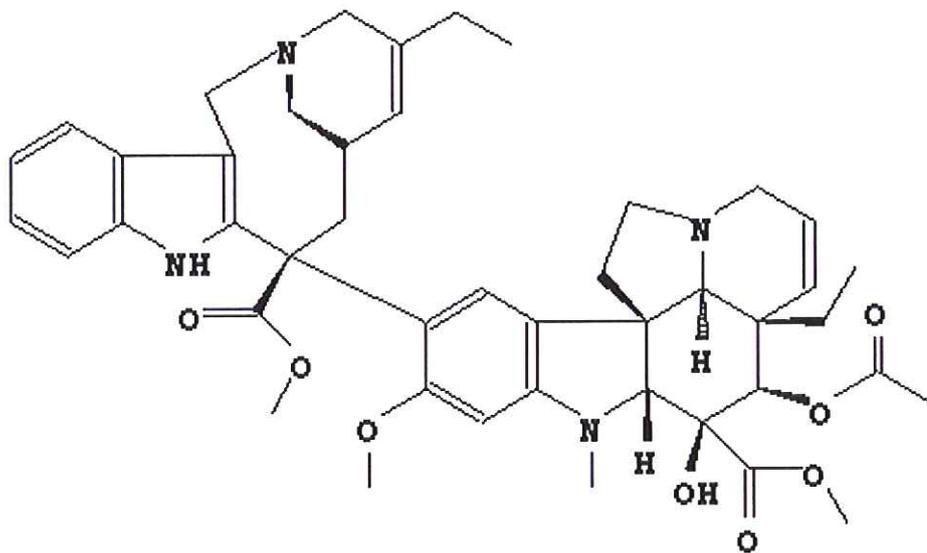


GEMZAR®

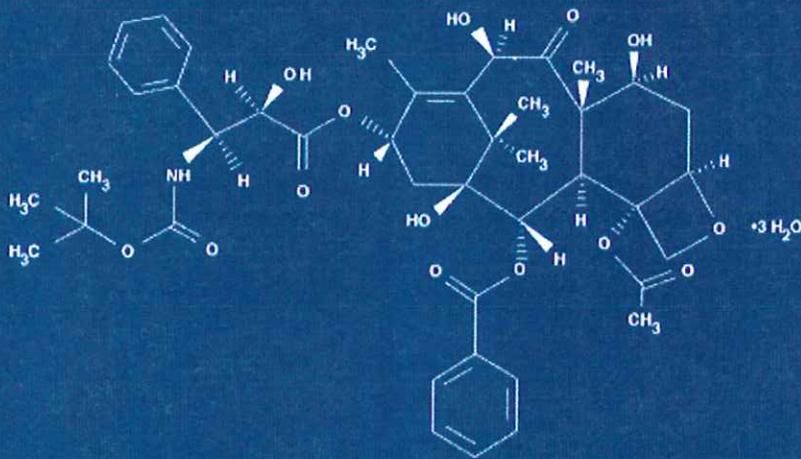


GEMCITABINE

NAVELBINE®



Taxotere® (docetaxel) for Injection Concentrate



Docetaxel Chemical Structure



Annexe : Logo de Taxotere® dans l'indication du poumon :





Rubrique :	Pge : 28-29
	1/2



Cancer du poumon les femmes plus vulnérables

Cette maladie a longtemps été associée au fumeur âgé. On découvre aujourd'hui qu'elle concerne tout autant les fumeuses, et qu'elles sont touchées de plus en plus jeunes. Explications.

Pour les femmes, c'est l'un des plus grands fléaux au monde : aux Etats-Unis, avec 65 700 victimes en un an, le cancer du poumon a, pour la première fois cette année, fait plus de victimes que les cancers du sein et de l'ovaire réunis. Et ce n'est pas une exception. Dans tous les pays, dans tous les milieux, les études convergent : 1,2 million de morts par an pour le cancer du poumon, dont 282 000 femmes, d'après le dernier rapport de l'OMS sur la santé dans le monde. En France, selon l'étude KBP 2000 (cancer broncho-pulmonaire), menée dans 148 hôpitaux généraux pendant un an, 16 % des victimes du cancer du poumon sont aujourd'hui des femmes, au lieu de 11 % sept ans auparavant. Des chiffres qui progressent inexorablement. Le principal responsable de ce cancer ? Le tabac : « Sur l'ensemble des cas recensés, 92 % concernent des fumeurs et des ex-fumeurs, explique le D^r Jacques Piquet, chef du service de pneumologie de l'hôpital de Montfermeil (93). Et parmi eux, on compte de plus en plus de femmes et de personnes de moins de 40 ans. » Enfin, les études présentent un autre caractère inquiétant : à tabagisme égal, les femmes semblent développer un cancer plus jeunes – et plus vite – que les hommes.

Celles qui présentent un cancer du poumon ont fumé en moyenne 280 000 cigarettes, alors que leurs homologues masculins sont atteints par cette pathologie après environ 340 000 cigarettes.

Des causes physiologiques

Les femmes seraient-elles plus vulnérables face au cancer du poumon ? Pour le D^r Piquet, cela ne fait aucun doute, notamment parce qu'elles sont encore en majorité parmi les 8 % de victimes de la maladie qui n'ont jamais fumé. Cela signifierait soit qu'elles présentent une fragilité particulière à ce type de cancer, soit qu'elles sont plus facilement victimes du tabagisme passif, de la fumée des autres. Constatant l'effrayante progression de cette maladie chez les fumeuses, le D^r Annie Sasco*, du Centre international de recherche sur le cancer de Lyon, évoque, de son côté, l'influence partielle du facteur hormonal dans le développement des adénocarcinomes (voir encadré ci-dessous). Pour le D^r Françoise May-Levin, de la Ligue nationale contre le cancer, « la surface des poumons de la femme étant moins importante que celle de l'homme, à tabagisme égal, on peut donc supposer que la fumée du tabac s'avère plus agressive pour elle. Par ailleurs, il est évident que les métabolismes féminin et masculin sont différents... Toutefois, nuance la spécialiste, il faudra aussi faire la part des sensibilités individuelles. En fonction de leur capital génétique, vous aurez toujours des personnes qui détoxiquent leurs goudrons mieux que d'autres... La genèse du cancer n'est jamais simple. »

Les médecins s'accordent aujourd'hui pour dire que les études biologiques sur la vulnérabilité pulmonaire féminine restent à faire. Les ravages annoncés du cancer du poumon chez la femme aiguilleront sûrement la curiosité des chercheurs dans cette direction. Et il faudra certainement évaluer les chimiothérapies futures plus finement, en tenant compte notamment de l'influence des hormones sur le métabolisme féminin.

Elles ne fument pas de la même façon que les hommes

Désormais, il faudra donc penser au féminin... D'autant plus que la cigarette provoque chez les femmes des cancers d'une nature différente. « Elles fument plus volontiers des blondes avec filtre, explique le P^r Bertrand Dautzenberg, pneumologue à la Pitié-Salpêtrière à Paris, tirent plus sur leur cigarette et inspirent la fumée jusqu'au fond des poumons... On diagnostique donc plus d'adénocarcinomes, localisés dans les petites bronches. Alors que les hommes que nous soignons aujourd'hui ont fumé des cigarettes fortes, parfois sans filtre, type Gauloises. Leur fumée, plus irritante, étant inspirée moins profondément, les dégâts se constatent plutôt au niveau des grosses bronches. » Reste que, trompées par le décalage entre l'apparition de la maladie et le début du tabagisme, nombre de fumeuses imaginent que le cancer du poumon ne les concerne pas. Pour elles, cette tumeur évoque l'image d'un homme de 60 ans au moins, fumeur de cigarettes brunes,

Rubrique :	Pge : 28-29
	2/2

fortes et âcres. Les statistiques peuvent les conforter dans cette idée : actuellement, les messieurs sont effectivement plus nombreux à mourir du cancer du poumon. Mais les statistiques actuelles ne font que refléter le tabagisme d'hier : masculin, souvent amorcé vers 20 ans, à l'âge du service militaire. Un phénomène bien différent de celui d'aujourd'hui : féminin, commencé lors de l'adolescence. Alors, qu'en sera-t-il

demain ? Selon le Baromètre santé 2000**, 11,6 % des adolescentes de 12-14 ans déclarent fumer – dont la moitié régulièrement ! –, contre 5,3 % des garçons. Entre 15 et 19 ans, on retrouve 44 % de fumeuses chez les filles, contre 38 % chez les garçons. **Inéluctablement, alors que le tabagisme décroît chez les hommes, il progresse chez les femmes.** Cette réalité, que seuls les médecins commencent à percevoir,

leur fait dresser les cheveux sur la tête. D'ores et déjà, tous annoncent une vraie hécatombe dans les décennies à venir. Ils ne voient qu'une façon de ralentir la progression inexorable du cancer du poumon : convaincre les femmes et les jeunes filles qui fument aujourd'hui de s'arrêter. De toute urgence.

CHRISTINE BAUDRY. PHOTO ARNO

Les tumeurs des fumeurs

Il existe deux grandes « familles » de cancer du poumon : ceux « à petites cellules » et ceux « non à petites cellules », parmi lesquels les adénocarcinomes qui touchent notamment les muqueuses... Tous sont favorisés par la consommation de tabac. Enfin, le tabac ne frappe pas qu'aux poumons : le Dr Sasco note que les cancers de la vessie, du bassin urinaire, du rein et du pancréas sont aussi plus fréquents chez les fumeuses (comparativement aux non-fumeuses).

* Dans son rapport « Femmes et tabac », octobre 2001.

** Le Baromètre santé est une étude épidémiologique concernant la santé et le mode de vie des Français, régulièrement actualisée depuis 1992 par l'Institut national de prévention et d'éducation à la santé. Cette enquête est réalisée avec les grands organismes nationaux en charge des problèmes de santé. Les données 2000 ont été publiées l'hiver dernier.

Des signes à prendre au sérieux

Voici les symptômes qui doivent vous inciter à consulter un médecin : infections pulmonaires récidivantes, pleurésies, essoufflement, toux chronique (avec ou sans crachat de sang), enrouement, douleurs au niveau du thorax ou des épaules. Une altération de l'état général (anémie, fièvre, amaigrissement), l'apparition d'œdèmes ou de ganglions sont aussi des signes indirects qui doivent vous alarmer.

A bout de souffle

Les pneumologues français lancent un cri d'alerte : de plus en plus de jeunes femmes sont touchées par la BPCO, ou broncho-pneumopathie

chronique obstructive. Il s'agit d'une inflammation chronique des bronches qui entraîne, à plus ou moins long terme, un rétrécissement de leur calibre. Elle se manifeste d'abord par un essoufflement intense, parfois associé à une toux et à des crachats le matin, mais pas toujours. Souvent prise à tort pour un asthme quand elle touche la femme encore jeune, la BPCO, provoquée par le tabac, aboutit à l'insuffisance respiratoire chronique quand elle n'est pas traitée à ses débuts, et surtout quand le tabagisme se poursuit. Les malades, lourdement handicapés, deviennent dépendants de leur bouteille d'oxygène pendant plusieurs années, avant l'issue fatale. Les pneumologues estiment que le tabac est responsable de 90 % des 15 000 décès dus à la BPCO chaque année.

LE FIGARO

Rubrique : France-Société	Pge : 9 1/2	
------------------------------	----------------	---

SANTÉ Des cancérologues dénoncent la faiblesse des moyens consacrés à la maladie

Professeur Maylin : « Le cancer est le parent pauvre de la médecine »

Les grands noms de la cancérologie ont décidé de monter au créneau : ils dénoncent aujourd'hui le peu d'attention et de moyens consacrés à la lutte contre le cancer. Alors que cette maladie touche un nombre croissant de personnes - on compte aujourd'hui un million de patients - et qu'il reste la première cause de mortalité en France, la lutte contre le cancer et la prévention ne mobilisent pas les pouvoirs publics, soulignent-ils. Créé il y a quatre ans, le Cercle de réflexion des cancérologues français (1), qui regroupe les grandes fédérations du public et du privé, ainsi que la

Ligue nationale de lutte contre le cancer, a lancé une campagne d'information, diffusée gratuitement par TF 1, LCI et M 6, ainsi qu'un appel au Français sur Internet (www.prioritecancer.com) qui compte aujourd'hui plus de 10 000 réponses de soutien. Objectif : s'inviter dans la campagne présidentielle et sensibiliser le futur gouvernement. Le professeur Claude Maylin, membre fondateur du Cercle, dénonce les dysfonctionnements qui portent préjudice aux patients.

Propos recueillis par
Laurence de Charette

LE FIGARO. - Les grandes fédérations de cancérologues sont sorties de leur réserve pendant la campagne électorale. Que se passe-t-il ?

Professeur Claude MAYLIN. - Le cancer est aujourd'hui le parent pauvre de la médecine. Il y a quatre ans, lorsque nous avons décidé de nous unir, il n'y avait même personne en charge du dossier au ministère de la Santé, pas de plan contre le cancer... Personne ne savait même quel budget y était consacré. Pourtant, le cancer est, avec les maladies cardio-vasculaires, la première cause de mortalité en France. Il touche actuellement près d'un million de personnes... Et, malgré cela, le cancer est resté sous-financé, et sous-médiatisé. Le sida et la vache folle ont beaucoup plus mobilisé les pouvoirs publics. Même s'il s'agit de maladies graves, elles touchent cependant beaucoup moins de personnes : 4 000 nouveaux cas par an pour le sida, et peut-être 4 décès par an pour l'ESB. Nous ne demandons pas toujours plus d'argent, mais un véritable plan de lutte, avec une stratégie. Nous

millions pour une loi spécifique de lutte contre le cancer, avec un budget propre.

Vous décrivez une situation inquiétante...

Les retards se sont accumulés. Notamment en matière d'équipement : IRM, scanner, « pet scan »... Notre taux d'équipement dans ce domaine est l'un des plus faibles en Europe - seule la Turquie arrive franchement derrière nous ! Martine Aubry avait bien débloqué une centaine d'autorisations, mais, deux ans après, seuls 5 appareils sont installés ! Les autres demandes traînent encore dans les méandres de l'administration. A l'hôpital, un patient doit patienter trois semaines pour obtenir un rendez-vous d'IRM, deux ou trois semaines pour un scanner... Imaginez le stress de ce patient qui attend le diagnostic ! Les budgets consacrés aux nouvelles molécules sont insuffisants : il n'est pas pensable que chaque malade ne puisse pas bénéficier des nouveaux médicaments, les plus performants. Là aussi une enveloppe de 500 millions de francs a été prévue, mais cette somme a finalement, pour partie, été utilisée à d'autres choses que la lutte contre le cancer ! Encore un exemple : 70 % des appareils de radiothérapie sont aujourd'hui obsolètes, ce qui veut dire que 70 % des malades pourraient être mieux soignés...

Est-on mal soigné en France ?

Non, bien sûr, mais il faut faire mieux. Pour lutter contre le cancer, il ne faut pas simplement être bon, il faut être excellent. Le cancer progresse, et va progresser, notamment du fait du vieillissement de la population. Il touche également des personnes de plus en plus jeunes. La France consacre une part importante de ses richesses pour la santé, mais parfois avec un manque de cohérence. Nous pensons que nous pouvons faire mieux pour nos malades, c'est pour cela que nous nous sommes engagés dans cette bataille civique. Nous avons été longuement reçus pendant la campagne par Lionel Jospin, Jean-Pierre Chevènement et Jacques Chirac lui-même, juste avant le second tour. Nous avons également défendu la nécessité de mettre en place un environnement plus humain : les patients ont besoin, en plus d'une technique de soins de qualité, d'un soutien humain. Par exemple, un psycho-oncologue passe deux fois par semaine dans mon service : en

réalité, il faudrait qu'il soit présent tous les jours.

(1) Le Cercle regroupe la Fédération de cancérologie des CHU (Pr Jean Clavier, Pr Jean-Claude Maylin), la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (Pr Thierry Philip), la Société française de psycho-oncologie (Dr Daniel Serin), l'Union nationale hospitalière de cancérologie privée (Dr Philippe Bergerot), la Fédération de cancérologie des centres hospitaliers (Dr Laurent Cals), la Ligue nationale de lutte contre le cancer (Pr Henri Pujol) et des représentants de malades du cancer.



Claude Maylin : « Le cancer progresse, et va progresser, notamment du fait du vieillissement de la population. » (DR.)

LE FIGARO

Rubrique : France-Société	Pge : 9
	2/2

Des propositions pour mieux combattre la maladie

Les priorités défendues par le Cercle de réflexion des cancérologues sont les suivantes :

- ▶ Mieux lutter contre les discriminations sociales et économiques liées au cancer, notamment en organisant l'égalité de l'accès aux soins pour tous les malades.
- ▶ Adapter la démographie des soignants aux besoins réels de la population, par spécialités.
- ▶ Elaborer un plan national de prévention.
- ▶ Doter la France de moyens humains, technologiques et financiers adaptés pour lutter contre le cancer.
- ▶ Renforcer la pluridisciplinarité, pour plus de qualité des soins.
- ▶ Dynamiser la recherche.

Etre plus réactif face aux progrès de la science. Créer un institut national de lutte contre le cancer.

**Agence de Presse Médicale JEUDI 4 AVRIL 2002**

SUJET : CANCER PLAN MINISTERE HOPITAL CLINIQUE

TITRE : LE PLAN CANCER EST EN MARCHE, CONSTATENT LE MINISTERE ET DES PROFESSIONNELS

(Par Sylvie LAPOSTOLLE)

PARIS, 4 avril (APM-Reuters) - Le programme national de lutte contre le cancer a atteint un rythme de croisière avec un certain nombre d'avancées et de travaux en cours, selon un bilan présenté par Bernard Kouchner et des réactions recueillies après la réunion de mercredi du comité de suivi du programme au ministère.

Alors que les professionnels participant aux différents groupes de travail mis en place dans le cadre du plan cancer étaient sortis déçus de la dernière réunion de ce comité en juin 2001, le sentiment de satisfaction prédomine après la dernière réunion qui a eu lieu en présence du ministre délégué à la Santé.

Bernard Kouchner a profité de cette réunion -à quelques semaines de la fin de la législature- pour faire un bilan du travail accompli pendant son exercice et auparavant pendant celui de Dominique Gillot qui avait lancé le programme national en février 2000.

En deux ans, un certain nombre de réalisations ont été faites ou sont en cours. Le ministre a cité, en matière de prévention, la poursuite de l'engagement sur les consultations de sevrage tabagique (8,4 millions d'euros en 2002) et, concernant le dépistage, la généralisation en route pour le cancer du sein, l'organisation dans 20 départements pour le côlon ou le financement d'une étude de faisabilité pour le poumon par les scanners à bas débits.

Pour le cancer de la prostate, le dépistage systématique est encore prématuré mais un programme d'action est lancé pour étudier les tests de dépistage disponibles et établir des recommandations de bonnes pratiques pour encadrer le dépistage individuel qui s'est développé sur le terrain. L'ANAES a été saisie.

En matière de soins, des moyens supplémentaires sont consacrés à la chimiothérapie (158 millions d'euros depuis deux ans), rappelle le ministère dans un communiqué.

Pour la chimiothérapie à domicile, un guide des bonnes pratiques a été commandé à l'ANAES. La question du financement reste floue.

Au cours de la réunion, Bernard Kouchner a salué l'intérêt du travail effectué par le Pr Jean-Paul Cano en région PACA et a estimé qu'il fallait généraliser à toute la France cette démarche d'Observatoire de l'innovation.

4,73 MILLIONS D'EUROS POUR LE RENFORCEMENT DES PERSONNELS EN RADIOTHERAPIE

Alors qu'une revalorisation de la nomenclature est en cours pour le secteur libéral (cf dépêche APM SLFD4001), une enveloppe de 4,73 millions d'euros a été annoncée par Bernard Kouchner pour le renforcement des personnels en radiothérapie -médecins, physiciens, manipulateurs.

Une circulaire va paraître prochainement pour accompagner le renouvellement de certains équipements et l'autorisation de nouveaux appareils, tout comme pour les équipements d'IRM et de tomographie par émission de positons.

Le ministre a insisté sur la question des tumorothèques -centres de collection de tissus tumoraux- avec l'installation progressive d'un réseau de tumorothèque hospitalière permettant au programme de génotypage des cancers (initié par les ministères de la Recherche et de la Santé et la Ligue contre le cancer) de prendre son essor. La nécessité de financements pérennes a été soulignée par les professionnels.

Enfin, deux nouveaux thèmes du plan cancer ont été évoqués par le ministre, l'oncogériatrie et l'oncopédiatrie.

"Nous nous félicitons que le ministre poursuive et accentue son intérêt et son implication dans le plan cancer. Il existe maintenant une réelle volonté partagée avec les équipes techniques des services du ministère avec des réalisations et un travail qui s'inscrit dans la durée", a indiqué à l'APM Laurent Borella, délégué général adjoint de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC).

"Néanmoins, le plan reste contraint par son budget avec un manque de visibilité sur la distribution des différentes enveloppes".

Un bilan devrait être disponible d'ici la fin de l'année, a indiqué le ministre aux professionnels. Une enquête est en cours auprès des Agences régionales de l'hospitalisation (ARH).

"Nous avons pu le constater dans certaines régions, notre souhait est que ces différentes enveloppes servent bien à la pathologie cancéreuse", indique le représentant de la FNCLCC.

"Si le plan continue [au-delà des échéances électorales] et que les moyens budgétaires suivent, nous pourrions aboutir à de réelles avancées dans la prise en charge du cancer. Le plan prend une consistance et beaucoup de choses seront maintenant irréversibles comme la pluridisciplinarité et la prise en compte de la dimension patient (respect des patients, douleur, aspect psychologique)".

"Cependant, il manque encore une prise de conscience à tous les niveaux de l'enjeu de santé publique que représente le cancer notamment pour augmenter la recherche", regrette-t-il.

"En outre, nous aimerions plus d'anticipation sur le plan budgétaire plutôt que de regarder les problèmes uniquement quand ils sont là."

Du côté de l'hospitalisation privée, le Dr Philippe Bergerot, président de l'Union nationale de l'hospitalisation privée en cancérologie (UNHPC), exprime aussi sa satisfaction, même s'il relève que les problématiques du secteur libéral ne sont pas toujours entendues.

Le Dr Bergerot note que les équipes techniques du ministère ont été renforcées sur le cancer et qu'elles se sont vraiment attelées au travail.

Il souligne le travail en cours sur les lits de chimiothérapie. Dans l'attente de modifications du système actuel, en 2002, les établissements qui dépassent leurs seuils d'activité ne seront pas pénalisés.

La réunion a aussi été l'occasion de présenter les travaux accomplis par plusieurs groupes de travail sur l'innovation thérapeutique, la tomographie par émission de positons, sur la consultation d'annonce du diagnostic (pour laquelle il n'existe pas encore de réponse concernant sa valorisation financière) et un bilan de la DHOS sur les consultations d'oncogénétique montrant de fortes disparités selon les régions.

Le Pr Thierry Philip, directeur du centre Léon-Bérard de Lyon et président de la fédération des centres, a présenté son projet de création d'un Institut européen du cancer, que le ministre a encouragé en soulignant que la France devait jouer un rôle moteur.

A ce jour, le Pr Philip a réussi à réunir, au sein d'une European Cancer Initiative (ECI), la quasi totalité des sociétés savantes européennes, "ce qui n'avait jamais été fait", a-t-il indiqué jeudi à l'APM.

Il s'agit de proposer des réseaux d'excellence sur plusieurs sujets comme l'épidémiologie, la qualité, la prévention, la recherche de transfert et les guides, pour éviter les doublons et coordonner et homogénéiser les actions.

"Il est nécessaire de reproduire au niveau européen ce que la FNCLCC a pu faire en France ou les NCI aux Etats-Unis", indique-t-il à l'APM.

Courant 2002, le projet visera à mettre en place un site internet commun.

Très convaincu par l'enjeu d'une telle démarche européenne au point de prévoir d'abandonner ses fonctions de président de la FNCLCC à la fin de l'année pour se consacrer pleinement à son projet en tant que président délégué chargé de l'Europe au sein de la fédération, le Pr Philip espère faire inscrire un tel institut dans le 7ème programme de recherche européen prévu pour 2003.

sl/eh/APM-Reuters polsan
SLFD4004 04/04/2002 19:14 ACTU CANCER

Un coût des chimiothérapies x par 10 à 100 au cours des dernières années

- **Un cycle de CT par cyclophosphamide ou cisplatine revient à 100 F/mois**
- **Un cycle de CT par taxane revient à 10000 F/mois**
- **Un cycle de traitement par Herceptine revient à 4000 F/semaine**

Protocoles de chimiothérapie standard dans le cancer du poumon

Protocole	Indication	Drogues utilisées	Coût standard pour 6 mois de trt
Platine/Navelbine		Cisplatine Navelbine	11 250 F
Carbo/Taxol		Carboplatine Taxol	85 000 F
Cisplatine/Gemzar		Cisplatine Gemcitabine	24 000 F
Platine/Taxol		Cisplatine Taxol	55 000 F



Rubrique :	Pge : 17	
	1/2	

Un colloque organisé par Essec Santé en partenariat avec « le Quotidien »

Lutte contre le cancer : le retard français en question

« La lutte contre le cancer en Europe : la France est-elle en retard ? ». Tel est le sujet du prochain colloque organisé par Essec Santé* en partenariat avec le groupe Quotidien-Santé, le vendredi 7 juin, au Sénat. Gérard Viens, titulaire de la chaire Essec Santé et président de séance, résume les enjeux de ce débat d'actualité.

LE QUOTIDIEN Pourquoi organiser un colloque sur le cancer ?

GERARD VIENS

L'ESSEC organise un colloque chaque année, au Sénat, à l'occasion de la remise des titres de la chaire Santé à ses étudiants. Le thème de ce colloque est en lien direct avec le travail fourni par ces étudiants autour de la problématique qu'ils ont choisie. Elle dépend à la fois des grands thèmes essentiels de l'économie de la santé et de ceux qui font l'actualité dans ce domaine. Les thèmes des deux précédents colloques étaient en 2000 « La consommation médicale française : un marché unique en Europe » et, en 2001, « Les enjeux pour la santé en 2010 : le patient citoyen, le marché des seniors, les nouveaux managers de la santé ».

Le sujet retenu cette année porte sur les aspects économiques de la prise en charge du cancer en Europe, en ce qui concerne le dépistage et le traitement. Le travail a consisté à comparer la prise en charge de deux cancers, ceux du sein et de la prostate,

dans 4 pays européens : la France, bien sûr, l'Italie, la Suède et le Royaume-Uni. La première communication du colloque portera sur les résultats de cette enquête. Plusieurs spécialistes interviendront ensuite pour en préciser les grandes données, en ce qui concerne l'évolution de la mortalité (Pr Lévi, Lausanne), la politique de prévention (Pr Sancho-Garnier, Montpellier), le consensus thérapeutique (Dr Orvain, ANAES) et le coût (Dr Lévi-Piedbois, IGR).

Quelles sont, brièvement, les conclusions de ce travail ?

Les politiques de dépistage varient d'un pays à l'autre. Plus ce dépistage est poussé, plus l'incidence de chaque cancer augmente, ce qui est normal, puisque l'on découvre plus de tumeurs et à un stade plus précoce de leur évolution.

En revanche, la mortalité globale liée à ces cancers ne change pratiquement pas. Cela peut suggérer un lien entre la précocité du diagnostic et l'efficacité thérapeutique. Il faut cependant pondérer ce résultat, au moins en ce qui concerne le dépistage du can-

cer de la prostate. L'observance limitée de celui-ci, l'évolution lente de la maladie, une population concernée relativement âgée et les risques secondaires non négligeables du traitement rendent le rapport coût/bénéfice ou coût/utilité peu évident. Il reste pourtant que les taux de survie à 5 ans ne sont pas les mêmes dans les quatre pays étudiés. Cela s'explique par des différences soit dans le dépistage, soit dans le suivi des patients, alors même qu'il existe un relatif consensus thérapeutique pour le traitement de ces deux cancers.

Les différences quant au suivi pourraient s'expliquer de quatre manières. Par le fait qu'il existe des « écoles » en médecine, ayant chacune leur style. Par l'emploi plus ou moins privilégié d'un médicament suivant que le laboratoire qui le commercialise a son origine dans le pays utilisateur ou non. Par le délai plus ou moins grand d'application du consensus théorique. Et enfin, par le fait qu'un consensus théorique ne signifie pas consensus pratique, eu égard à la diversité des situations cliniques.

Rubrique :	Pge : 17
	2/2

Développer les réseaux

Pourquoi poser la question d'un retard français ?

La France a deux spécificités : les centres de lutte contre le cancer, qui constituent sans doute même un modèle exportable, au sens où certains pays peuvent s'en inspirer, et le poids important de l'hospitalisation privée à but lucratif dans la prise en charge de certains cancers. C'est pour cette raison que nous avons souhaité donner la parole à un représentant de chacune de ces deux composantes, Dominique Maigne (délégué général, FNCLCC) et Gérard Parmentier (secrétaire national, UNPHC). Mais il existe un certain retard français au niveau des réseaux et des associations de patients.

Le mode de travail et le développement des réseaux sont plus importants en Suède et au Royaume-Uni. Ceci est probablement dû à une planification sanitaire très ancrée sur une segmentation soins primaires/soins secondaires et à l'influence du modèle Managed Care. En France, il a fallu attendre la réforme Juppé 1996 et la commission Soubie pour assister à un véritable développement des ré-

seaux. A ce titre, il est particulièrement intéressant d'évaluer les résultats du réseau Oncorèze 19.

Quelle est la situation des associations de patients en France ?

Elles connaissent aujourd'hui un développement important. La loi du 4 mars 2002 ne peut que renforcer leur influence, même si certaines sont actives depuis de nombreuses années, comme celles qui réunissent des patients atteints de diabète, d'asthme, de sida et, ce qui est moins connu, de maladies orphelines. La démarche est un peu toujours la même. Il s'agit d'abord de lieux d'échanges et de représentation des patients auprès du corps médical afin de réduire l'asymétrie d'information. Puis, ces associations interviennent auprès des industriels pour que ceux-ci développent ou adaptent certains produits, ce qui donne souvent lieu à des collaborations assez fortes. L'étape suivante est le développement d'un lobbying auprès des tutelles financières et administratives. Cependant, les associations françaises n'ont pas encore atteint la puissance des organisations américaines.

En ce qui concerne le cancer, le rôle et l'influence de la Ligue contre le cancer sont déterminants.

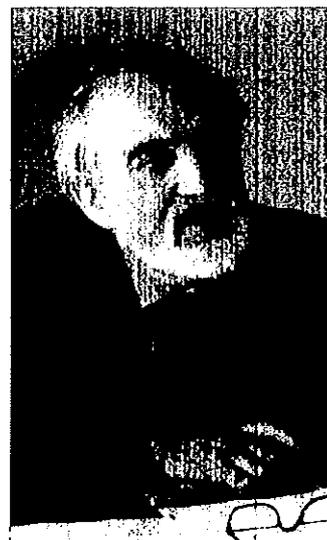
De quoi vont parler les intervenants étrangers ?

Les spécificités de la prise en charge du cancer en Angleterre, en Suède et en Italie seront présentées. Ainsi, le Dr Arcidiacomo, directeur de la Ligue italienne contre le cancer, évoquera les campagnes de prévention. Le Pr Ringborg abordera le dépistage du cancer du sein en Suède, compte tenu de l'antériorité et de l'importance de ce programme. Enfin, le Dr Michael Cullen exposera les différences significatives qui existent d'une région à l'autre au Royaume-Uni en présentant le Plan cancer de l'Angleterre.

Il reviendra au Dr Juliette Bloch, de la direction générale de la Santé, de clôturer ce colloque en présentant le Plan cancer français.

Propos recueillis
par le Dr Serge CANNASSE

* ESSEC, Chaire Santé,
tél. 01.34.43.30.87.



Gaston Viens :
la France comparée avec l'Italie,
la Suède et le Royaume-Uni
PHOTO S. CARAMIA/LE QUOTIDIEN

KBP
2000

Annexes 14



15/04/2002

LE QUOTIDIEN
DU MEDECIN

Rubrique :	Pge : 12	
	1/2	

Cancer du poumon : 92 % des malades sont des fumeurs ou ex-fumeurs

L'étude KBP 2000, la plus grande enquête épidémiologique réalisée en France sur le cancer du poumon, confirme le lien très fort avec le tabagisme même dix ans après sevrage. Plusieurs tendances : une incidence croissante chez les plus de 70 ans, les moins de 40 ans, les femmes. Les adénocarcinomes sont de plus en plus fréquents, notamment chez les femmes. Le diagnostic intervient à un moment trop tardif dans trois quarts des cas.

 Depuis cinquante ans, la fréquence du cancer bronchique primitif ne cesse d'augmenter dans le monde. Les données épidémiologiques en France sont encore parcellaires et fondées sur la mortalité. C'est pourquoi l'étude KBP (cancer broncho-pulmonaire) 2000 a été décidée par le CPHG (Collège des pneumologues des hôpitaux généraux)* afin de recenser l'ensemble des nouveaux cas de cancers bronchiques primitifs (avec preuve histologique ou cytologique) pris en charge dans les centres hospitaliers généraux, participants volontaires, répartis sur le territoire français (DOM inclus), au cours de l'année 2000 ; 148 services de pneumologie ont collaboré à l'enquête coordonnée par François Blanchon (CH de Meaux).

En un an, 5 667 nouveaux cas ont été recensés, un quart environ de l'incidence annuelle en France. Au moment du diagnostic, les malades sont âgés en moyenne de 64 ans. La pyramide des âges tend à s'élargir : les patients ont entre 27 et 96 ans, 33 % ont plus de 70 ans, 15 % moins de 50 ans et 1,6 % moins de 40, les femmes étant surreprésentées dans les tranches d'âge extrêmes. Il faudra désormais veiller à ce que les patients âgés ne soient pas sous-traités, insiste le Dr Blanchon.

Le rôle majeur du tabagisme est net : 40 %

des patients sont d'anciens fumeurs, 52 % des fumeurs actifs ; le sevrage réduit le risque mais de façon lente, puisque 40 % des ex-fumeurs ont arrêté le tabagisme depuis plus de dix ans.

Un diagnostic trop tardif

Le délai entre les premiers symptômes (toux, etc.) et le diagnostic est long (en moyenne 73 jours). La survenue chez un fumeur ou ex-fumeur de signes (toux, expectoration, amaigrissement, douleur thoracique) doit conduire à la réalisation rapide d'une radio pulmonaire. Le généraliste est en première ligne. Le diagnostic est fait à un stade trop tardif (III ou IV) dans 77 % des cas qui ne peuvent plus bénéficier du traitement chirurgical (16,5 % seulement sont opérés).

Si l'on compare les données avec celles de l'enquête du CPHG de 1993, la grande vulnérabilité des femmes est évidente : 11 % de nouveaux cas en 1993, 16 % en 2000, soit 30 % de plus en sept ans. L'augmentation concerne les femmes de moins de 50 ans. Le lien avec le tabagisme est retrouvé avec quelques nuances : les femmes atteintes ont consommé moins de tabac pendant moins longtemps ; un tiers des femmes sont non fumeuses contre 2,5 % des hommes (rôle du tabagisme passif probable).

L'enquête montre aussi que plus de la moitié des patients sont ouvriers ou employés et 12,6 % (dont un tiers de femmes) sans profession. Le cancer a une origine professionnelle, certaine dans 1 % des cas, possible dans 9 %.

Le taux de cancers à petites cellules reste stable et minoritaire (16,5 %). Les cancers épidermoïdes classiques du fumeur restent majoritaires (40 %) ; l'incidence des adénocarcinomes est en progression (30 %), notamment chez la femme (plus de la moitié) ; les causes de cette progression sont en question, notamment le rôle des filtres des cigarettes.

Les auteurs insistent sur la nécessité de promouvoir, d'une part, le sevrage tabagique

PRESSE
www.presseplus.com

Toute reproduction est interdite, sauf autorisation expresse auprès d'un gestionnaire des droits.

LE QUOTIDIEN

DU MEDECIN

Rubrique :	Pge : 12
	2/2

le plus tôt possible dans la vie, d'autre part, d'assurer une prévention primaire, notamment par l'éducation des enfants.

Dr Janine DEFRANCE

Conférence de presse organisée avec le soutien des Laboratoires Bristol-Myers-Squibb. Communications des Drs J. Piquet (CH Montfermeil), F. Blanchon (Meaux), B. Asselain (Institut Curie, Paris) et D. Tonelli (BMS).

* Le CPHG a reçu, pour l'étude KBP 2000, le soutien du Comité d'organisation des congrès, du Comité national contre les maladies respiratoires, de la fondation Weisbren-Benenson sous l'égide de la Fondation de France et des Laboratoires AstraZeneca, Aventis, Bristol-Myers-Squibb, GSK, Lilly France et Pierre Fabre Oncologie.



**Les femmes sont plus vulnérables,
y compris au tabagisme passif**

PHOTO S. TOUBON / LE QUOTIDIEN

Rubrique :	Pge : 1,13	
A la Une	1/2	

Cancer du poumon

*Les femmes
plus vulnérables
que les hommes*

Page 13



A. Aubert/Le Figaro

ONCOLOGIE Une étude inédite sur plus de 5 000 malades en France

Cancer du poumon : les femmes de plus en plus touchées

La plus grande étude « épidémiologique » réalisée en France sur le cancer du poumon par le collège des pneumologues des hôpitaux généraux montre une continue progression de la maladie, une féminisation constante, un rajeunissement des malades, une écrasante responsabilité du tabac, une relative inefficacité du sevrage tabagique, et une progression inquiétante du cancer chez les femmes non fumeuses.

Jean-Michel Bader

Les pneumologues des centres hospitaliers généraux (CHG) ont rendu public hier « KBP 2000 », la plus grande étude « épidémiologique » descriptive jamais réalisée en France. Ils ont collectionné dans 148 services de pneumologie, répartis sur le territoire national, la totalité des cas observés entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2000. En tout, les CHG ont inclus 5 667 nouveaux cas de cancers du poumon. Il s'agit du quart des cas observés en France (24 000 à 25 000 nouveaux cas attendus). Une pre-

mière étude de ce collège avait en 1993 montré que 11 % des cas étaient féminins. L'étude 2000 retrouve une progression de la féminisation de ce cancer (une tendance mondiale) avec 16 % des cas chez la femme et 84 % chez l'homme. En France, l'augmentation de l'incidence chez l'homme a été de 20 % sur 20 ans et de 75 % chez la femme. 40 % des cas sont d'anciens fumeurs, 52 % des fumeurs actifs, et 7 % des non-fumeurs.

L'étude KBP 2000 montre que la pyramide des âges s'élargit et que la fréquence des cancers pulmonaires primitifs dans la population des plus de 70 ans est devenue très importante : elle représente 33 %. Mais les moins de quarante ans ne sont pas épargnés (avec 1,6 % des cas), et le plus jeune cas observé l'a été à l'âge de 27 ans. Enfin, 15 % des cancéreux ont moins de cinquante ans. Mais l'élément le plus significatif de cette collection descriptive, c'est la vulnérabilité des femmes : en effet, la répartition des cas en classes d'âge montre une surreprésentation chez les moins de 50 ans (20 % des femmes pour 12,7 % des hommes) et chez les plus de 70 ans (36 % des femmes, pour

33 % des hommes)

Comme l'a d'ailleurs évoqué hier à la Fondation pour la Recherche (Paris), le docteur Bernard Asselain, épidémiologiste à l'Institut Curie, « la mortalité par cancer du poumon chez la femme a dépassé aux États-Unis celle du cancer du sein. La France vivra avec retard ce phénomène ».

Tous les cancers du poumon ne surviennent pas chez des fumeurs, et là encore l'inégalité entre les hommes et les femmes est étonnante : 2,5 % des cas masculins sont diagnostiqués chez des non-fumeurs, contre 32,3 % des cas féminins chez des non-fumeuses. Aucune explication n'est donnée de ce phénomène, l'étude n'ayant pas été conçue en ce sens. La vulnérabilité féminine se retrouve aussi dans les doses de tabac dont la consommation engendre l'apparition d'un cancer. En moyenne, une femme doit avoir fumé 290 kilos de tabac pour avoir un cancer des poumons, tandis qu'un homme doit avoir fumé l'équivalent de 350 kilos.

Malgré ces résultats frappants, les spécialistes de l'épidémiologie des cancers que Le Figaro a interrogés sur la valeur de l'étude ne voient là qu'une

compilation de cas, certes intéressante, mais certainement pas une étude épidémiologique. En effet, nous explique cette spécialiste de l'Institut Gustave-Roussy, « un bon projet d'étude épidémiologique se pose une question, par exemple sur la responsabilité du tabac dans le cancer du poumon, ou sur les facteurs environnementaux responsables du surgissement de tel ou tel type histologique de tumeur pulmonaire, et tente d'y répondre avec les moyens adéquats. Il faut donc une population générale, des groupes témoins d'âge et de caractéristiques identiques. Ce n'est pas le cas. Ce travail des pneumologues des CHG est nul et non avenu du point de vue épidémiologique. C'est une compilation clinique ». Au moins ce travail tente-t-il de pallier le manque de registres départementaux des cancers dans notre pays. « Non, rétorque le professeur Henri Pujol, président de la Ligue nationale contre le cancer. La grande différence avec les registres de cancers, c'est qu'ils enregistrent une population ciblée dans un environnement précis » pour y découvrir les nouveaux cas de cancers. « Ces registres hospitaliers de l'étude

LE FIGARO

Rubrique :	Pge : 1,13
A la Une	2/2

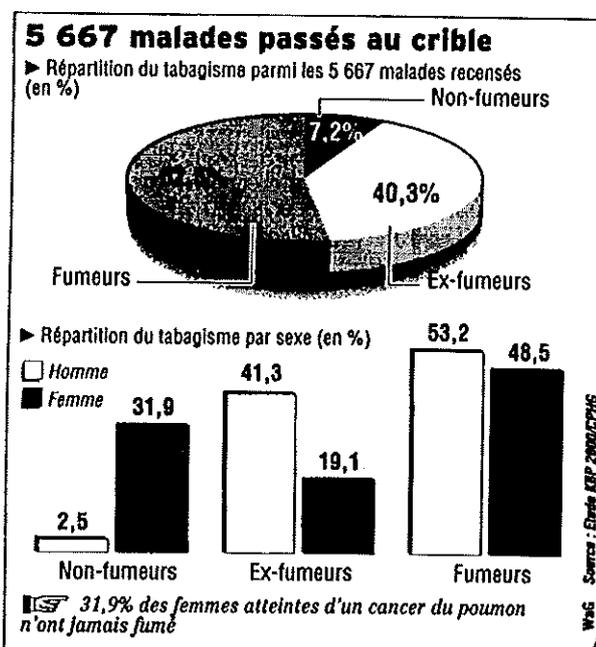
KBP 2000 ont de multiples biais, ils mélangent des cas diagnostiqués ailleurs, à ceux qui ont été traités ailleurs qu'au centre hospitalier général, etc. Il n'y a pas de descriptif thérapeutique, de comparaison de suivi longitudinal. C'est donc une fiche de départ, une très bonne fiche d'enregistrement commune à

tous les centres participants, mais c'est tout. »

L'étude qui a été payée par Astra-Zeneca, Aventis, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Eli Lilly et Pierre Fabre Oncologie, fait donc la preuve que sur un objectif précis, les centres hospitaliers généraux, dont le « mal-être actuel » est reconnu

par tous, peuvent collaborer. Par ailleurs, les 148 services de pneumologie participants dans les centres hospitaliers généraux français n'ont aucun conflit d'intérêt potentiel. Traduction : ils sont tous bénévoles et n'ont jamais eu de contrats de recherche clinique avec les sponsors. Lors de la conférence de presse, un directeur de re-

cherche en cancérologie de Bristol Myers Squibb, un des leaders des médicaments anticancéreux, a rappelé qu'un élément clé en cancérologie pulmonaire était justement la réalisation de telles études.



Rubrique :	Pge : 2
Rennes	1/1



La plus grande étude épidémiologique réalisée en France

Cancer du poumon : constat alarmant

Le nombre de cancers du poumon et le nombre de malades qui en meurent ont augmenté considérablement. Même les anciens fumeurs ne sont pas épargnés. Et les femmes sont durement touchées. Ce sont les conclusions alarmantes du Collège des pneumologues.

C'est la plus grande étude épidémiologique jamais réalisée sur le sujet en France et en Europe. En 2000, à l'initiative du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux, 148 établissements ont participé à cette opération. En douze mois, ils ont recensé 5 667 nouveaux cas de cancers du poumon ; soit un quart des cas diagnostiqués annuellement par l'ensemble des pneumologues.

« En 1945, on enregistrait 20 à 30 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants ; aujourd'hui, on en est à 80 ! Pourquoi ? Parce qu'après guerre, les gens ont nettement plus fumé. Puis, dans les années 70, les femmes s'y sont mises aussi. Et il faut vingt à trente ans pour « se faire » son cancer du poumon », constate François-Xavier Lebas qui dirige le service de

pneumologie au CHU du Mans.

Les femmes, aussi

Qui sont les nouveaux malades diagnostiqués en 2000 ? A 84 %, il s'agit d'hommes, âgés en moyenne de 64 ans. Parmi eux, on compte 52 % de fumeurs « en activité », 40 % d'anciens fumeurs (sevrés depuis plus de dix ans) et 8 % de personnes qui n'ont jamais grillé une cigarette.

Ce sont les femmes qui créent la surprise, si l'on ose dire. En 1993, elles représentaient 11 % des nouveaux cas ; en 2000, 16 %, soit une augmentation d'environ 30 %. Or, les femmes fument généralement moins, et moins longtemps, que les hommes. Hypothèse des médecins : plus fragiles sur le plan physique, elles sont peut-être aussi les premières victimes du tabagisme passif. « Nous ne disposons d'aucune étude sérieuse sur le tabagisme passif. Mais nous estimons qu'il est responsable d'au moins 5 % des nouveaux cas. »

Seul enseignement réconfortant de l'étude : l'arrêt du tabac entraîne une diminution rapide des risques

cardio-vasculaires. « Pour les patients souffrant d'un cancer du poumon, pas d'amélioration notable depuis vingt ans : le taux de survie à cinq ans stagne à 10 %. Ce cancer tue 25 000 personnes par an. »

« Si l'on ne fume pas... »

Le problème majeur, pour le docteur Lebas, réside dans l'insuffisance ou l'absence de dépistage. D'abord, les fumeurs manquent de vigilance ou ne veulent pas tenir compte de « symptômes alarmants : la toux persistante qui s'aggrave, les crachats de sang, l'infection pulmonaire à répétition, les douleurs thoraciques, la fatigue, l'amaigrissement ». Faut-il vous faire un dessin ? « Dans tous ces cas, consultez immédiatement ! »

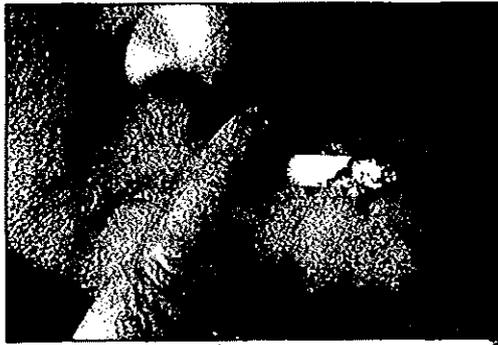
La radio des poumons, type consultation annuelle, n'est pas suffisamment fiable. « L'image radiologique n'est pas assez « fine » pour détecter un début de cancer. Après, il est souvent trop tard pour opérer et enlever la zone atteinte. C'est le seul traitement curatif, à coup sûr, mais on ne peut pas intervenir chirurgicalement si le can-

cer a « explosé » dans le thorax », explique le docteur Lebas. Comment dépister mieux et plus précocement ? Une technique par scanner à faibles irradiations est à l'étude en Europe. « C'est une piste, contestée par certains confrères. »

Qu'est-ce qu'on fait, docteur ? Là, François-Xavier Lebas perd joliment patience. Il hausse le ton pour évoquer « la grave responsabilité » de l'État qui raffe la mise et les bénéfices du tabac. Il éclate : « Et Martine Aubry, notre ex-ministre des Affaires sociales, qui n'a rien trouvé de mieux que de prendre l'argent du tabac pour financer les 35 heures ! Un comportement pervers, hypocrite, scandaleux. » Alors, on fait quoi ? « C'est fou, non ? C'est quand même le seul cancer sur lequel on peut faire de la prévention primaire, évidente : si l'on ne fume pas, on ne risque rien. » On fait comme il a dit.

Colette DAVID.

Les anciens fumeurs ne sont pas épargnés par le cancer du poumon.



Alexis Teyssie/AGF

ANNEXE 15: Etude Louis Harris

Panel de l'étude:

- 104 établissements : 20 CHU/CHR, 31 CH, 9 CRLCC, 44 cliniques privées
- 210 US (Unités de Soins) dont 63 de cancérologie, 17 de pneumologie et 12 d'onco-radiothérapie.

Au total, 1907 fiches recueillies et exploitées.

Objectif : reconstituer par indication et par type de structure hospitalière le nombre total et le nombre de nouveaux patients pris en charge.

Méthodologie : comptage sur 2 semaines des malades rencontrés avec un cancer (ou une hémopathie).

Exploitation et enseignements tirés de la partie Cancer du Poumon :

Elle donne des renseignements intéressants sur la pénétration des molécules, notamment des taxoïdes, dans cette entité pathologique qu'est le cancer du poumon et sur les prescriptions par service.

241 fiches exploitées au final.

❖ répartition de la pathologie et des traitements par catégories d'établissements :

	CHU/CHR	CH	CRLCC	Cliniques privées	Ensemble*
Nombre de prescriptions	12692	17639	5603	17918	53 851
résultats en % de patients	24	33	10	33	100

* extrapolations sans exclusion des doubles comptes.

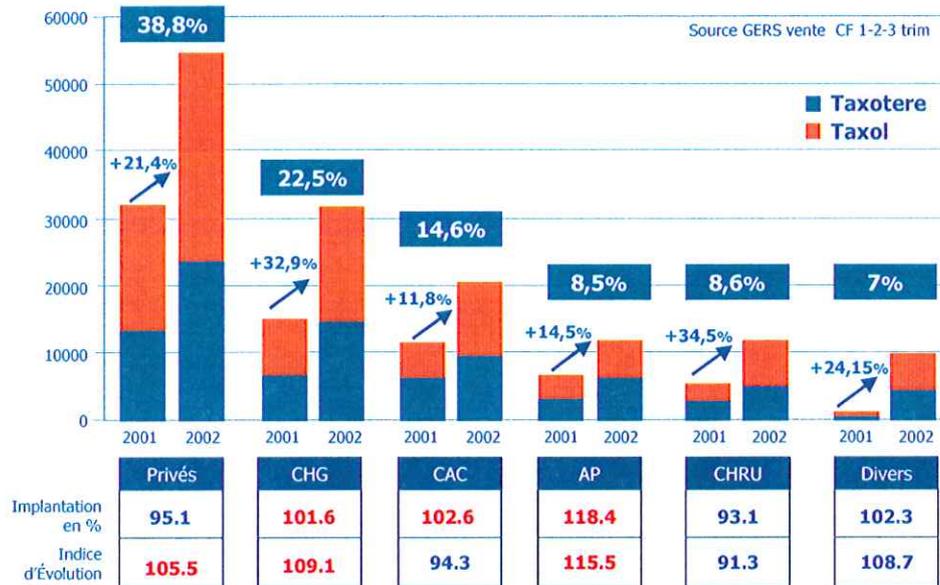
On voit ainsi que la somme CH/CHU/CHR représente 57 % du total

⇒ Soit environ **60% des prescriptions** dans le poumon comme dit précédemment.

Ceci est confirmé au niveau des taxanes tous seuls : 54 % des ventes dans le public, comme le montre ce tableau.



Implantation des Taxanes par structure



source : interne Laboratoire Aventis

❖ Modes de prise en charge du patient :

Sur les 53 851 prescriptions du panel Louis Harris, 42% le sont pour des patients hospitalisés long séjour, 56 % pour des patients en « ambulatoire »(incluant probablement l'hôpital de jour). L'HAD (Hospitalisation à Domicile) ne représente que 1% !!!!

❖ Quelle est la part de la chimiothérapie, de la chirurgie et de la radiothérapie ? (description du traitement en cours)

Base = 53 851 prescriptions

42 000 patients ont reçu de la chimiothérapie (soit à peu près 80%)*, la moitié (21500 patients) de la radiothérapie et seulement 12 500 de la chirurgie (soit 20%).

On sait que seulement 20 % des patients peuvent bénéficier de la chirurgie du fait de contre-indication médicale ou parce que les tumeurs sont localement trop évoluées.

La chimiothérapie et la radiothérapie sont réparties assez homogénément entre les CHU/CHR, les CH et les cliniques (moyenne de 30%).

La 1^{ère} ligne représente 76 % du total de la chimiothérapie, la 2^{ème} ligne 17%. (respectivement 74 et 21% pour le CBNPC).

Quand on analyse en détail le traitement actuel par chimiothérapie par rapport au traitement antérieur ou à un traitement concomitant, on a 24 % des patients recevant un traitement chimiothérapie + radiothérapie pour 56% (plus de la moitié) recevant une chimiothérapie sans traitement antérieur.

L'éclatement des 53 851 prescriptions par stade tumoral nous donne :

- 8297 prescriptions faites au stade de la tumeur primaire localisée
- 16 090 prescriptions (soit le double) au stade de l'extension ganglionnaire.
- 28 552 prescriptions au stade de la **pathologie métastatique**, ce qui représente **plus de la moitié** du total des prescriptions et ce qui nous confirme que le diagnostic est encore fait trop tardivement, au stade des métastases.

D'autre part, on constate que les centres hospitaliers réalisent 51% des 8300 prescriptions faites au stade de la tumeur primaire localisée ; ils doivent donc être en 1^{ère} ligne du circuit du patient.

❖ **Les agents cytotoxiques prescrits :**

Le cisplatine reste la référence du traitement du CBNPC. En effet, sur l'ensemble des chimiothérapies prescrites dans cette indication, on a 50% de prescriptions comportant du cisplatine.

La Navelbine confirme sa bonne pénétration : 40% des prescriptions dans le CBNPC comportent de la navelbine.

La gemcitabine et la carboplatine sont retrouvées dans respectivement 23% et 18% du total des prescriptions de chimiothérapie de la pathologie.

Le Taxotere et le Taxol ont encore une assez faible pénétration : respectivement 11% et 9% .

Il est intéressant de constater que le Gemzar est 2.5 fois plus prescrit au stade de la tumeur localisée qu'au stade métastatique : 31 % de prescriptions avec du Gemzar sur le total chimiothérapie du stade localisé versus 13% dans la pathologie métastatique.

L'inverse pour la carboplatine 3 fois plus prescrite en métastatique qu'en localisé.

Enfin pour Taxotere et Taxol, sur l'échantillon étudié, on n'a relevé aucune prescription au stade de la tumeur localisée (conforme à leur AMM : CBNPC localement avancé ou métastatique).



Rubrique :	Pge : 1, 12	
Société	1/2	

Cancer: espoir en Floride

Le congrès d'oncologie d'Orlando a fait état de progrès encourageants dans le traitement des cancers du poumon. En France, le dépistage systématique des tumeurs du sein se met en place. Pages 12 et 13

PLUS CIBLE, LE CANCER MIEUX TRAITÉ

Grand-messe aux Etats-Unis, où une molécule contre la tumeur du poumon semble prometteuse.

Orlando envoyée spéciale

Plus de 25000 participants; 3000 communications présentées oralement ou sous forme de posters; un hall d'exposition immense avec des centaines de stands, où se côtoient labos pharmaceutiques, biotechnologies et associations de patients... Le 38^e congrès de l'Asco (American Society of Clinical Oncology), qui s'est ouvert samedi à Orlando (Floride) est bien la grand-messe annuelle de la cancérologie. Show à l'américaine, avec son côté apparemment démesuré mais finalement à l'échelle d'une maladie qui touche chaque an-

née 10 millions de personnes dans le monde, et en tue 6 millions, soit 16500 par jour.

Essais cliniques.

Qu'il s'agisse de progrès thérapeutiques, d'avancées en termes de prévention ou de dépistage, ou bien encore des recherches sur la qualité de vie des malades ou la communication médecin-patient... le congrès entend faire le point sur tout ce qui bouge en matière de cancer. Avant tout pour les cancérologues, mais aussi pour les malades. Ceux-ci sont déjà largement présents à l'Asco par l'intermédiaire d'associations, tous les autres auront désormais accès à un site Internet (1) leur don-

nant des informations pratiques et validées sur les différents cancers, y compris sur les essais cliniques en cours.

Côté communications, la première journée a été riche en informations, plutôt réjouissantes, sur le cancer du poumon, une tumeur fréquente et responsable de 157000 décès par an aux Etats-Unis (près de 25000 en France). D'abord, des chercheurs américains ont insisté sur l'importance des facteurs génétiques dans le tabagisme, première cause du cancer bronchique. Le fait de se mettre à fumer (et de continuer) est sous influence génétique dans 50% à 80% des cas, lié à des mutations de gènes qui agissent sur la vitesse d'élimination de la nicotine ou d'autres toxines du tabac. Autre nouve-

le, plutôt bonne, dans ce do-

maine: il n'est jamais trop tard pour arrêter de fumer. Une étude américaine incluant 215 patients avec un cancer du poumon à un stade avancé montre que ceux qui arrêtent le tabac pendant le traitement survivent deux fois plus que ceux qui continuent leur intoxication (8,9% contre 4% avec un recul de cinq ans). Un résultat d'autant plus réjouissant qu'il est inattendu, estime le Pr Paul Bunn, président du prochain Asco. «Autant on savait qu'il était utile de s'arrêter de fumer après un premier cancer guéri pour en évi-

Rubrique :	Pge : 1, 12
Société	2/2

ter d'autres, autant on pensait que cela ne servait à rien dans le cas d'une tumeur métastasée et incurable», insiste-t-il.

Inhibiteurs. Mais ce sont surtout trois études autour d'une nouvelle molécule, le ZD 1839 ou Iressa (développé par les laboratoires Astra Zeneca), qui ont marqué les esprits. Il faut dire que dans le cancer du poumon, souvent métastatique d'emblée (donc inopérable), sensible à la chimiothérapie dans seulement 20% des cas, toute innovation potentielle est porteuse d'espoir. Comme le Glivec (vedette de l'Asco l'an dernier après des résultats spectaculaires dans une leucémie et des cancers digestifs), l'Iressa appartient à une toute

nouvelle famille d'anticancéreux, les inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces «petites molécules», comme les appellent les chercheurs, agissent au cœur même des processus cancéreux. Elles empêchent les cellules anormales de se multiplier et les poussent au suicide, mais sans détruire les cellules normales. En bref, un mode d'action élégant, associé à une bonne tolérance. De plus, ces médicaments peuvent être pris en comprimés, donc sans hospitalisation, un confort loin d'être négligeable pour les patients.

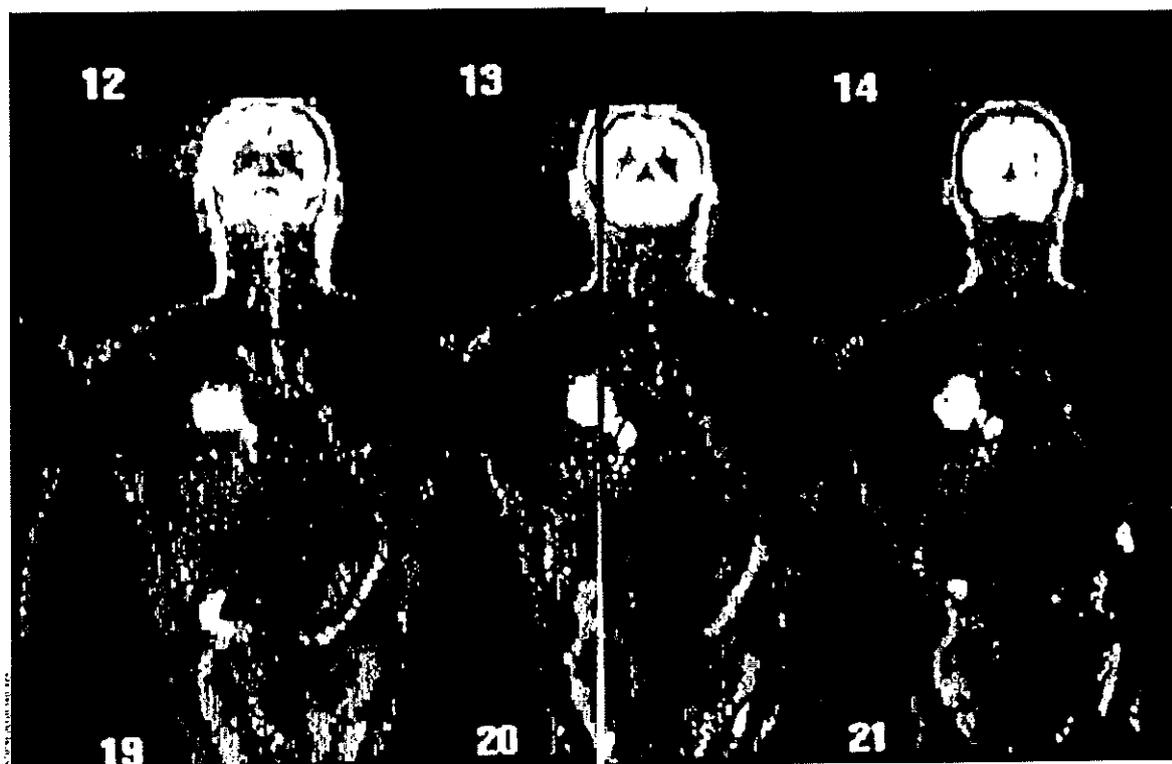
Modestie. Testé chez plusieurs centaines de malades atteints de cancer du poumon en deuxième ou troisième intention (c'est-à-dire après échec

d'une ou deux chimiothérapies), l'Iressa a fait régresser la tumeur chez 12% à 20% d'entre eux en deux semaines. Un résultat apparemment modeste, mais au moins égal aux chimiothérapies classiques. «C'est la première thérapie ciblée pour le cancer du poumon, cela nous fournit une façon entièrement nouvelle de le combattre et donne l'espoir que cette maladie peut être attaquée de façon encore plus efficace en bloquant d'autres signaux de croissance cellulaire», a expliqué le Dr Mark Kris, du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York, qui a mené l'étude. Le Pr Jean-François Morère (hôpital Avicenne, Bobigny) se montre également optimiste. Soulignant que le traitement

améliore les symptômes chez 40% des malades. «D'autres études sont en cours aux Etats-Unis et en Europe, qui testent l'Iressa en association avec une chimiothérapie et le comparent avec la même chimiothérapie seule, poursuit le cancérologue. Et là nous espérons un résultat sur la survie.» Pas encore commercialisé, l'Iressa est disponible en France seulement pour certains malades, par une procédure d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) ●

SANDRINE CABUT

(1) www.asco.org



Des métastases de cancer du poumon détectées par imagerie médicale. Le cancer, toutes catégories confondues, tue six millions de personnes par an dans le monde, soit 16 500 par jour.

Rubrique :	Pge : 8	
	1/1	

Cancer : Iressa, un inhibiteur de la transduction du signal de prolifération

Les progrès de la biologie moléculaire et des biotechnologies ont abouti à de nouvelles stratégies de lutte contre le cancer reposant sur l'identification de mécanismes cellulaires qui constituent des cibles thérapeutiques potentielles pour empêcher la prolifération des cellules tumorales. A l'ASCO, une session scientifique organisée par AstraZeneca a été l'occasion de présenter Iressa, inhibiteur de la transduction du signal, qui fait l'objet d'essais de phase III.

 Aujourd'hui, les différentes approches antitumorales passent :

- 1) soit par l'inhibition de l'angiogénèse et la destruction des vaisseaux qui irriguent la tumeur ;
- 2) soit par la lutte contre l'invasion tumorale (recherche sur le développement d'antimétalloprotéinases ou de molécules antiadhésion) ;
- 3) soit encore par l'inhibition directe de la prolifération cellulaire, à savoir :
 - chimiothérapies conventionnelles, avec deux cibles principales : l'ADN (pour inhiber soit sa synthèse, soit sa réplication), la tubuline, pour empêcher la mitose de survenir (soit en bloquant son action, soit en empêchant sa formation) ;
 - inhibiteurs de la transduction du signal du récepteur du facteur de croissance épithéliale (EGF-R) ;
 - inhibiteurs du cycle cellulaire ;
 - pro-apoptotiques.

Les inhibiteurs de la transduction du signal d'EGF-R

L'EGF-R a un rôle clef dans le processus tumoral, son activation est la première étape d'une série de voies complexes de signalisation qui vont stimuler une prolifération cellulaire incontrôlée (voir encadré).

L'expression de l'EGF-R est importante dans de nombreuses tumeurs, en particulier les tumeurs d'origine épithéliale : il est surexprimé dans 40 à

80 % des cancers du poumon non à petites cellules, 40 à 80 % des cancers de la prostate, 25 à 77 % des cancers colorectaux, 14 à 91 % des cancers du sein, 90 à 100 % des cancers ORL. Cette sur-expression de l'EGF-R, associée en général au caractère métastatique et invasif de la tumeur, est un mauvais pronostic, précise le Dr Rémi Defrance (directeur médical AstraZeneca Oncologie France).

Les deux approches possibles de l'inhibition de la transduction du signal sont l'approche extracellulaire, en bloquant la liaison du ligand au récepteur par un anticorps monoclonal, et l'approche intracellulaire, par inhibition de la tyrosine kinase, domaine intracellulaire de l'EGF-R. C'est le mécanisme d'action d'Iressa (ZD 1839), un inhibiteur de la transduction du signal mis au point par les chercheurs d'AstraZeneca, actuellement en phase III de développement et déjà en cours d'enregistrement dans certains pays.

Cancer du poumon non à petites cellules

L'efficacité d'Iressa a été évaluée au cours d'essais de phase II et de phase III dans le cancer du poumon non à petites cellules.

IDEAL I, une étude européenne multicentrique, a été menée chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules, après échappement d'une ou de deux lignes de chimiothérapie pour comparer deux

doses d'Iressa, 250 et 500 mg par jour en monothérapie, avec comme critère principal d'évaluation la réponse objective au traitement.

Les résultats mettent en évidence 18,4 % et 19 % de réponse objective, avec, respectivement, 250 mg/j et 500 mg/j d'Iressa, avec également une amélioration de la symptomatologie chez 37 % des patients en fonction de la dose, cette amélioration apparaissant assez bien corrélée à la réponse radiologique. Les patients qui ont une réponse objective au traitement ont, dans 78 % des cas, une amélioration symptomatique, les patients qui ont une réponse radiologique ont, dans 50 % des cas, une amélioration symptomatique.

Les effets indésirables observés sont essentiellement des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements et des diarrhées.

Iressa continue à faire l'objet de plusieurs études qui évaluent son efficacité en association à une chimiothérapie et dans d'autres types de cancer.

Dr Micheline FOURCADE

ASCO 2002. « Défis et Enjeux dans le développement des thérapies ciblées ». Session scientifique organisée par le Laboratoire AstraZeneca.

Rubrique :	Pge : 8
Industrie	1/1



PHARMACIE

Les recherches menées sur un anticancéreux, dans lequel le groupe plaçait de gros espoirs, s'avèrent décevantes. Le titre a perdu près de 12 %, hier à Londres.

AstraZeneca chute en Bourse après une déception sur un nouveau traitement anticancéreux

Nouveau coup dur pour AstraZeneca. Le groupe pharmaceutique britannique a annoncé hier que les recherches menées sur son nouveau traitement contre le cancer du poumon, Iressa, jugé jusqu'à présent prometteur, se sont avérées très décevantes. Les tests menés sur ce médicament en phase 3 d'essais cliniques, et portant sur 2.000 personnes, ont en effet démontré qu'il n'améliorait pas l'espérance de vie du patient lorsqu'il était utilisé en combinaison avec un traitement de chimiothérapie. La nouvelle a fait chuter le cours d'AstraZeneca de près de 15 % hier à la Bourse de Londres. Le titre a clôturé en recul de 11,81 %.

Le potentiel de ventes de ce traitement - qui appartient à une nouvelle famille d'anticancéreux entraînant moins d'effets secondaires, les inhibiteurs de la tyrosine kinase - avait

initialement été évalué à plus d'un milliard de dollars par la société. Les recherches sur Iressa ne seront certes pas abandonnées. Elles seront poursuivies en monothérapie et pour traiter d'autres cancers, a indiqué hier Thomas McKillop, le directeur général. Le médicament vient d'ailleurs d'être autorisé, en monothérapie, au Japon. « *Le potentiel de ventes d'Iressa est toutefois clairement réduit. La majorité des traitements contre le cancer sont en effet utilisés en combinaison avec un autre médicament* », a déclaré Morten Herholdt, analyste chez Barclays Private Clients, à l'agence Bloomberg.

Report d'un anticholestérol

La nouvelle a été d'autant plus mal accueillie qu'elle intervient deux semaines à peine après l'annonce par AstraZeneca du report à la fin 2003 du lancement du médicament sur

lequel il fondait les plus gros espoirs et qui devait être commercialisé cette année, l'anticholestérol Crestor.

La situation du groupe pharmaceutique semble être devenue délicate. En effet, la direction tablait notamment sur la mise sur le marché d'Iressa et de Crestor cette année pour tenter de faire face à l'expiration du brevet sur son médicament vedette, l'antiulcéreux Losec, qui a représenté 35 % de ses ventes l'an dernier et pourrait être copié dans les prochains mois par des génériques. Une concurrence redoutable qui entraîne généralement l'effondrement des ventes de la molécule copiée. Confronté au naufrage prévisible du Losec, AstraZeneca paraît désormais de plus en plus démun.

N.H.

La Tribune ⁽²²⁾

Rubrique : Industrie	8/7/02	Pge : 12	
		1/1	

PHARMACIE

Le Japon autorise l'Iressa d'AstraZeneca

Le Japon est devenu le premier pays à autoriser l'Iressa d'AstraZeneca, un traitement de nouvelle généralisation contre le cancer des poumons. Iressa porte sur la réduction progressive des cellules cancérigènes sans engendrer les effets secondaires de la chimiothérapie. Grâce à ce médicament, le groupe anglo-suédois devrait disposer d'une longueur d'avance sur le marché mondial des traitements du cancer du poumon, estimé à 1,6 milliard de dollars par an.

La Tribune ⁽¹⁹⁾

Rubrique : Industrie	26/9/02	Pge : 18	
		1/1	

PHARMACIE

Avis favorable des Etats-Unis à l'anticancéreux d'AstraZeneca. Le groupe pharmaceutique AstraZeneca a obtenu un avis favorable d'une commission de la Food & Drug Administration (FDA) pour son nouvel anticancéreux Iressa. Il s'agit d'une bonne nouvelle dans la mesure où la FDA avait précédemment soulevé des interrogations sur la conception des tests cliniques effectués sur ce médicament. AstraZeneca compte sur plusieurs nouveaux produits, dont l'Iressa, pour compenser la perte de chiffre d'affaires de son anti-ulcère Losec.

Les Echos ⁽²⁰⁾

Le Quotidien de l'Economie

Rubrique : Industrie	16/10/02	Pge : 20	
		1/1	

Un anticancéreux d'AstraZeneca lié au décès de 13 personnes au Japon

Les effets secondaires de l'anticancéreux Iressa, élaboré par laboratoire pharmaceutique britannique AstraZeneca, ont provoqué la mort de 13 patients japonais, a indiqué hier le ministère de la Santé nippon. Les autorités japonaises ont donc demandé aux médecins de redoubler de vigilance dans le suivi des 7.000 malades utilisant ce médicament, soupçonné d'entraîner des pneumonies. Mais l'Iressa n'est pas pour l'instant retiré du seul marché où il soit commercialisé. Vendu depuis la mi-juillet au Japon, l'Iressa avait bénéficié de la nouvelle procédure d'homologation accélérée. Considéré comme potentiellement l'un des plus importants nouveaux médicaments d'AstraZeneca, cet anticancéreux est actuellement passé en revue par les autorités sanitaires américaines, en vue d'une homologation dans ce pays.

Alj, Youssef PH/FR

De: Guignot, Caroline PH/FR/EXT

Envoyé: vendredi 27 décembre 2002

À: Alj, Youssef PH/FR

Objet: iressa

Un anticancéreux mortel pour 124 Japonais

Plus de cent personnes sont décédées au Japon au cours des cinq derniers mois à la suite d'effets secondaires provoqués par l'absorption d'un médicament contre le cancer du poumon, vendu par le groupe pharmaceutique britannique AstraZeneca Group Plc, selon le ministère de la santé japonais. Le ministère a formé une commission d'experts médicaux afin de tester une utilisation plus sûre de tablettes rouges mises en cause, disponibles seulement au Japon et vendues sous le nom Iressa. Depuis l'introduction de ce médicament le 16 juillet dernier, 124 patients au moins sont décédés après avoir développé des effets secondaires, notamment des cas de pneumonie alvéolaire. Le 15 octobre, AstraZeneca avait renforcé l'avertissement aux médecins sur les conditions de prescription du médicament. Mais la firme avait choisi de poursuivre la commercialisation d'un traitement destiné à des patients souffrant d'un cancer du poumon à un stade avancé et pour lesquels la radio ou la chimiothérapie n'avaient pas donné de résultats.

Le bénéfice de l'anti-cancéreux d'AstraZeneca demeure, selon l'Afssaps (AFP)

Le bénéfice du médicament d'AstraZeneca continue à l'emporter sur les risques pour les cancers du poumon contre lesquels on se retrouve démuné de traitements, selon l'Agence française du médicament, qui ne compte pas stopper son utilisation encadrée en France où ce produit n'est pas commercialisé. L'Iressa (noms techniques gefitinib, ZD1839), soupçonné d'être à l'origine de décès au Japon, n'est actuellement commercialisé que dans ce pays. Mais près de 800 patients en ont bénéficié en France grâce à la procédure dite d'ATU nominative ou "autorisation temporaire d'utilisation", qui n'est accordée qu'au cas par cas, patient par patient, permettant de l'obtenir dans la semaine, a expliqué jeudi l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à l'AFP. Actuellement, "l'Afssaps n'envisage pas de réduire la délivrance de l'Iressa, et donc des ATU nominatives". Au contraire, "l'agence est en train d'étudier la possibilité d'ouvrir un peu plus largement l'accès au médicament y compris par le biais d'ATU de cohorte" qui permettent de délivrer un traitement non commercialisé en France à des groupes entiers de patients "selon un protocole thérapeutique bien défini". Dans cette optique, une révision de toutes les données disponibles avec AstraZeneca est programmée pour le premier trimestre 2003, selon l'agence. "C'est quand un même un produit qui présente un intérêt certain", a commenté le Pr Jean-Hugues Trouvin, directeur de l'évaluation des médicaments à l'Afssaps. Selon lui, cette molécule, qui n'est "pas un produit miracle, a clairement "une carte à jouer" face à cette forme de cancer "dont le pronostic reste sombre". Au Japon, le médicament a été prescrit à 19.000 patients et parmi les 2,6% d'entre eux (494) ayant développé des effets secondaires - notamment des cas de pneumonies et des troubles hémorragiques - "présumés" en rapport avec le médicament, 124 sont décédés, selon le ministère japonais de la santé. En France, on ne trouve pas ces effets pulmonaires au "mécanisme incertain", selon l'agence. "Les comprimés d'Iressa ne peuvent être administrés que comme +traitement de troisième intention+, après avoir tenté des chimiothérapies traditionnelles qui ont fait la preuve de leur efficacité", a précisé le professeur Trouvin. Selon lui, le rapport "bénéfice/risque du produit reste positif".

LE CONCOURS MEDICAL

Rubrique :	Pge 1506-1509
	1/4



Cancer : l'efficacité des anti-tyrosines- kinases

LES RÉCEPTEURS À TYROSINE-KINASE SONT DEVENUS DES CIBLES TRÈS PROMETTEUSES EN THÉRAPEUTIQUE ANTICANCÉREUSE. LEUR INTÉRÊT POURRAIT SURTOUT DÉCOULER D'UNE SYNERGIE ENTRE LEURS INHIBITEURS ET LES AUTRES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX CLASSIQUES.

Un entretien avec Michel MARTY

Pr, dir. rech. théor., inst. Gustave-Roussy, Villejuif, prés. d'Eurocancer

Au vu des premiers résultats, les récepteurs à tyrosine-kinase suscitent beaucoup d'intérêt en oncologie. Quels sont leur rôle et le mode d'action des traitements qui les ciblent ?

Michel Marty. Les cellules cancéreuses expriment fréquemment des récepteurs pour de nombreux facteurs de croissance qu'on ne trouve pas normalement dans les tissus d'origine. Parmi eux, il existe une superfamille de récepteurs, dite à tyrosine-kinase, tous constitués de la même façon : une partie extra-membranaire qui fixe le facteur de croissance, une partie trans-membranaire, et une partie intra-cytoplasmique qui porte une activité tyrosine-kinase assurant la phosphorylation de protéines d'aval. Ces récepteurs reçoivent de l'extérieur un message, le plus souvent de division cellulaire, qui doit s'exercer dans le noyau. La transmission – la transduction – de ce signal se fait par une cascade de phosphorylations-déphosphorylations d'intermédiaires, qui emprunte deux grandes voies cellulaires et aboutit à l'activation des facteurs de démarrage précoce du cycle cellulaire.

Ce groupe de récepteurs peut fournir des cibles thérapeutiques si une tumeur exprime de façon tout à fait ectopique le récepteur d'un facteur de croissance ou, mieux, si cette expression se fait exclusivement dans les cellules cancéreuses, mais c'est rare. Ou encore si cette fonction tyrosine-kinase, normalement activée par la fixation du facteur de croissance, puis désactivée, est constitutionnellement activée, c'est-à-dire fonctionne en continu, comme dans certains cancers où le gène codant pour le récepteur est muté. L'activité tyrosine-kinase dépendant de la structure de la partie interne du récepteur, tous les inhibiteurs ne sont pas actifs sur toutes les tyrosines-kinases.

Sur le plan pharmacologique, on peut inactiver ces récepteurs de deux façons.

Premier moyen : bloquer la réception du signal en encombrant la partie extra-membranaire du récepteur. L'une des méthodes consiste à utiliser un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe sur le récepteur. Autre possibilité :

occuper le site du récepteur avec de plus petites molécules. Second moyen : inhiber la transmission du signal, c'est-à-dire la fonction enzymatique tyrosine-kinase. Il existe des familles de composés qui entrent en compétition avec l'ATP utilisé pour les phosphorylations. De très nombreuses quinazolines ont été dérivées et criblées pour leur affinité avec tel ou tel récepteur. On dispose aujourd'hui d'inhibiteurs très spécifiques de l'activité tyrosine-kinase de certains récepteurs : inhibiteurs des récepteurs pour le facteur de croissance épidermique comme EGF-R1 et EGF-R2 (produit du gène Erb B2 ou HERneu), des récepteurs du facteur de croissance vasculaire VEGF-R1 et -R2, ou du facteur de croissance plaquettaire PDGF-R, du récepteur du *stem cell-factor* c-kit, d'Abl..., mais également d'inhibiteurs moins spécifiques actifs sur plus d'une tyrosine-kinase.

LE CONCOURS MEDICAL

Rubrique :	Pge 1506-1509
	2/4

Les anticorps monoclonaux ont déjà fait leur apparition en thérapeutique oncologique. Quels sont les résultats obtenus ?

Michel Marty. Prenons deux exemples. Le premier, disponible sur le marché et utilisé en routine, est le *trastuzumab* (Herceptin). Cet anticorps monoclonal murin humanisé est dirigé

contre le récepteur EGF-R2 surexprimé, produit du gène Erb B2. Ce récepteur est surexprimé de façon ectopique dans 10 à 30 % des tumeurs de divers cancers, et dans 20 % des cancers du sein, où il constitue un facteur de mauvais pronostic.

L'anticorps diminue le taux de multiplication, augmente le taux d'apoptose et diminue la capacité invasive des cellules tumorales surexprimant Erb B2. En pratique, la tumeur doit surexprimer très fortement le récepteur, et il faut donc d'abord sélectionner par immuno-histochimie les tumeurs répondant à cette condition. Le produit est réservé jusqu'ici aux cancers du sein métastatiques antérieurement traités. Chez les sujets traités par *trastuzumab* seul, on observe environ 20 % d'améliorations sous forme de régression de la masse tumorale. L'amélioration est brève. Il existe une synergie nette entre cet anticorps et certains cytotoxiques, et on obtient, en les associant, 20 % de réponses supplémentaires de durée prolongée, résultat dû aussi à l'allongement du traitement.

Mais le *trastuzumab* peut aggraver des difficultés respiratoires et est contre-indiqué dans cette situation. De plus, il majore la toxicité cardiaque de traitements comme les anthracyclines, et pourrait avoir une toxicité cardiaque intrinsèque. Il est aussi à l'étude dans le cancer de l'ovaire. Autre exemple d'anticorps monoclonal, le *cetuximab* (IMC-C225)¹. C'est un anticorps monoclonal murin chimérique qui vise un récepteur de la même famille EGF-R, HER1, surexprimé dans de nombreuses tumeurs épithéliales, notamment ORL (80 % des cas), dans les tumeurs épidermoïdes (40 à 60 % des cas) et dans les adénocarciomes colo-rectaux (30 à 40 % des cas). L'antigène est normalement exprimé par la plupart des cellules épithéliales, et la surexpression doit donc se déduire de l'expression normale avoisinante. Ses mécanismes de surexpression, plus complexes, font intervenir des mutations produisant des récepteurs

beaucoup plus stables, d'autres conduisant à l'activation constitutive du récepteur ou à l'inactivation de ses inhibiteurs. Le choix des patients susceptibles de tirer bénéfice du traitement est aussi plus difficile. En effet, s'il existe des mutations activant constitutionnellement le récepteur, le blocage de sa partie externe ne sert à rien. Cela explique certainement pourquoi le *cetuximab*, utilisé seul, donne des résultats assez modestes : moins de 10 % d'améliorations dans les cancers colo-rectaux et les cancers ORL. En revanche, son action s'additionne assez bien avec les chimiothérapies : chez des patients atteints de cancer colo-rectal résistant à l'*irinotécan* (Campto),

on observe une réduction tumorale dans 20 % des cas après addition du *cetuximab*. De même pour le traitement des cancers ORL radiorésistants, où l'addition de *cetuximab* à la radiothérapie permet d'obtenir 20 à 30 % d'améliorations. Cet anticorps n'est pas encore disponible hors essais.

L'action de ces anticorps monoclonaux se heurte-t-elle à l'apparition de mécanismes de résistance, et de quelle nature ?

Michel Marty. Ces deux anticorps, et beaucoup d'autres, cessent d'être actifs progressivement. Les mécanismes de résistance sont complexes, et font intervenir la sélection du contingent, très variable, de cellules qui ne portent pas l'antigène. Par ailleurs, ces anticorps ne fonctionnent pas très bien s'il existe aussi une activation constitutive du récepteur. Enfin, ces cellules tumorales expriment de multiples récepteurs pour de multiples facteurs de croissance et vont donc croître en utilisant ces autres facteurs de croissance.

Ces anticorps, utilisés seuls, ont peu d'intérêt : le *trastuzumab* bénéficie à 20 % des 20 % de femmes exprimant l'antigène, soit au total environ 4 % des femmes atteintes de cancer du sein. Ils devront donc être utilisés en association pour obtenir le blocage simultané de plusieurs voies d'activation.

LE CONCOURS MEDICAL

Rubrique :	Pge 1506-1509
	3/4

L'autre moyen de bloquer ce signal de croissance, c'est d'inhiber la partie interne du récepteur qui le transmet, c'est-à-dire l'activité tyrosine-kinase. Quels sont les substances actives et les résultats obtenus ?

Michel Marty. On dispose d'un assez grand nombre de molécules capables d'inhiber cette activité tyrosine-kinase. L'une est déjà disponible, c'est l'*imatinib mesilate* (Glivec). C'est un inhibiteur assez peu sélectif, qui agit à la fois sur le récepteur c-kit du SCF, sur celui du PDGF et sur celui du facteur Abl.

Cet inhibiteur a d'abord été étudié dans les leucémies myéloïdes chroniques. Dans la majorité de ces leucémies, la translocation (chromosome Philadelphie) met le gène Abl au contact d'un autre gène, Bcr, l'active constitutivement et produit en continu une protéine de fusion, BCR-ABL, envoyant en permanence un signal de croissance.

À l'inverse des tumeurs solides, les leucémies myéloïdes chroniques présentent assez peu d'anomalies génétiques acquises, donc moins de possibilités d'échappement au traitement. L'*imatinib* par voie orale a été proposé d'abord dans la phase la plus grave des leucémies myéloïdes chroniques. Il a permis d'obtenir une amélioration hématologique, avec réduction des globules blancs et correction des plaquettes dans environ 50 % des cas, dont un petit nombre de rémissions complètes hématologiques, et dans 10 % des cas la disparition de l'anomalie cytogénétique. C'est un résultat tout à fait remarquable, mais transitoire : la durée des réponses n'excède pas six mois, puis la leucémie réapparaît sous forme aiguë.

Les indications de l'*imatinib* ont ensuite été étendues à des formes moins graves de leucémie, les formes accélérées, qui sont intermédiaires entre les formes chroniques et les formes aiguës. Dans ce cas, le traitement permet d'obtenir une correction hématologique dans 60 à 70 % des cas, et une rémission complète hématologique avec une normalisation cytogénétique dans 40 à 50 %.

La durée des réponses est aussi plus longue, mais, après six à douze mois, cette amélioration s'estompe et la maladie reprend son cours. Ce traitement a aussi été proposé dans les formes chroniques résistantes au traitement de référence par *interféron*. Dans ces formes, on obtient 80 % d'améliorations hématologiques significatives, et dans pratiquement 50 % des cas une conversion cytogénétique, c'est-à-dire

une rémission complète. La durée des réponses peut excéder deux ans, mais là encore la maladie reprend ensuite son cours.

L'apparition de résistances correspond ici en partie à une modification spatiale de la protéine ABL, qui masque son site de phosphorylation et devient incapable de fixer le médicament. Le résultat reste cependant très intéressant, mais très spécifique de cette forme, rare, de leucémie.

L'*imatinib* a aussi été étudié dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, une forme de sarcome qui surexprime le récepteur c-kit, dont la présence, caractéristique de ces tumeurs, est identifiable par anticorps. On ne disposait jusqu'ici d'aucune modalité thérapeutique pour ces tumeurs évoluées ou métastatiques, qui sont extraordinairement résistantes. Avec l'*imatinib*, on obtient environ 60 % de régressions, de qualité inégale. Les régressions complètes sont rares et transitoires. Seules les tumeurs portant une mutation précise, sur l'exon 11 du gène codant pour c-kit, sont sensibles au produit. Le traitement est en cours d'évaluation dans d'autres tumeurs exprimant ou surexprimant c-kit, mais les résultats sont assez peu prometteurs.

Le ZD 1839 (Iressa)² inhibe spécifiquement la fonction tyrosine-kinase du récepteur de l'EGF, exprimé par de nombreux épithéliums. Ses indications seraient les mêmes que celles du *céuximab*, sur lequel il aurait l'avantage d'inhiber aussi les récepteurs à fonction tyrosine-kinase constitutionnellement activée. Utilisé seul, ce composé donne de 10 % à 15 % de régressions des tumeurs exprimant ce récepteur. Des études sont en cours en association avec différentes chimiothérapies, avec lesquelles le ZD 1839 aurait une synergie.

Quelle est la place de ces inhibiteurs des récepteurs à tyrosine-kinase dans l'ensemble de la recherche en oncologie ? Quelles autres voies vous semblent-elles prometteuses ?

Michel Marty. On voit que ces inhibiteurs sont prometteurs, mais loin des résultats exceptionnels trop souvent annoncés à partir des essais sur modèle animal. Plusieurs questions restent à évaluer pour les tyrosines-kinases : Faut-il bloquer simultanément la partie interne et la partie externe du récepteur ? Est-il intéressant de coupler ces inhibiteurs à d'autres, agissant plus en aval, en particulier sur l'oncogène Ras, ou d'inhiber simultanément les cyclines kinase-dépendantes qui activent le cycle cellulaire ? L'intérêt de ces molécules en traitement adjuvant est aussi à l'étude.

En fait, ces résultats sont le produit d'études qui, depuis les années quatre-vingt, visent à caractériser des anomalies spécifiques ou fréquentes des cellules cancéreuses. On en a identifié beaucoup, qui portent sur la signalisation mais

LE CONCOURS MEDICAL

Rubrique :	Pge 1506-1509
	4/4

aussi sur le cycle cellulaire, fréquemment dérégulé avec une apoptose moins efficace, sur l'inhibition ou l'activation de l'invasion cellulaire, sur la néo-vascularisation... On a aussi identifié des mutations, qui touchent par exemple des enzymes gouvernant l'équilibre entre histones, protéines et ADN indispensable pour la réplication, ou d'autres qui se traduisent par des anomalies d'oncogènes ou d'anti-oncogènes comme p53, myc, ras ou ErbBmyc... Dans nombre de ces pistes, des médicaments sont en cours d'étude chez l'homme. Certains, comme ceux qui agissent sur l'acétylation des histones dans l'expression de certains gènes, semblent encourageants, quoique à une phase très préliminaire. Il semble qu'on aille vers l'utilisation d'un assez grand nombre de médicaments qui, chacun, ne seront actifs que sur une fraction de la tumeur considérée. On commence donc à se demander s'il ne faudrait pas abandonner la classification tissulaire actuelle des tumeurs, au profit d'une autre, fondée sur l'expression simultanée de plusieurs cibles cellulaires. Mais c'est encore prématuré, et, même sur des

cancers très étudiés, on ne sait pas dégager un profil d'expression tumoral commun qui suggérerait une sensibilité ou une résistance identique à certains traitements. D'une certaine façon, c'est aussi la direction suivie avec les chimiothérapies conventionnelles, pourtant moins spécifiques. Si on sélectionne bien ces tumeurs, si, par exemple, dans les cancers colo-rectaux, on peut sélectionner celles qui sont sensibles à l'*irinotécan* ou à l'*oxaliplatine* (Eloxatine), on passera d'un taux de réponses assez bas à un taux proche de 100 %. C'est vers cette démarche, désormais envisageable grâce aux progrès de la génomique à haut débit, que nous nous orientons. ■ 405729

*Propos recueillis
par Martine LOCHOUARN*

1. Non commercialisé, en essais cliniques.
2. Non commercialisé, en ATU.

L'ESSENTIEL

■ *De nombreuses cellules tumorales surexpriment certains récepteurs à activité tyrosine-kinase* pour divers facteurs de croissance cellulaire. Cette constatation a conduit à faire de ces récepteurs de nouvelles cibles en thérapeutique anticancéreuse.

■ *Le blocage de ces récepteurs*, soit par inhibition de la fixation externe du facteur de croissance grâce aux anticorps monoclonaux, soit par inactivation de la fonction tyrosine-kinase intracellulaire grâce à l'imatinib ou à l'Iressa, interrompt la transmission du signal de division cellulaire.

■ *Plusieurs de ces inhibiteurs sont déjà utilisés* dans le traitement de certains cancers du sein, ORL, colo-rectaux, et dans les leucémies myéloïdes chroniques. Ils pourraient être particulièrement indiqués en association aux traitements classiques.



Faulding acquires rights to paclitaxel in Europe

Date 05 Mar 2001

International pharmaceutical and healthcare company, F H Faulding & Co Limited (Faulding), announced today that Faulding Pharmaceuticals, its global pharmaceuticals division, had entered into a long term agreement with NaPro Biotherapeutics, Inc (NaPro) relating to the marketing and sale of paclitaxel by Faulding Pharmaceuticals throughout Europe. The agreement adds to existing arrangements between the two companies providing for the sale by Faulding of Anzatax™ brand paclitaxel throughout Australia, Asia, South Africa, the Middle East and Latin America.

Under the agreement, NaPro will supply paclitaxel raw material exclusively to Faulding to formulate and finish the product at its facility located in Mulgrave, Victoria. The final proprietary paclitaxel formulation will then be marketed and sold by Faulding in Europe. Under the agreement, Faulding will pay an upfront licensing fee to NaPro of US\$7.5 million and share equally in the net sales of the product in the new territories.

Mr Frank Condella, President & Chief Executive Officer, Faulding Pharmaceuticals, said "The Anzatax™ product is a successful and strategically important one for Faulding Pharmaceuticals in Australia, as well as countries in Asia, the Middle East and increasingly in Latin America. Our success with the product to date in this broad and diverse range of countries gives us every confidence that we will obtain good returns from it in Europe.

We are pleased to extend our strong relationship with NaPro to this large market and to continue to build both our core oncology franchise and our branded product portfolio".

Paclitaxel is the world's largest selling antineoplastic (anti-cancer) drug. Paclitaxel sales in Europe were estimated at US\$330 million for the year ended December 2000. Paclitaxel is indicated for the secondary treatment of metastatic breast and ovarian cancer, lung cancer and primary treatment of ovarian cancer. Paclitaxel is currently sold in Europe by the Bristol-Myers Squibb Company under the Taxol® brand.

Faulding expects to launch paclitaxel in Europe after expiration of data exclusivity protection in 2003.

Faulding is a worldwide health and personal care company which is publicly listed on the Australian Stock Exchange. Faulding's principal businesses are oral and injectable generic and branded pharmaceuticals, consumer health products, the provision of distribution and retail management services to pharmacies and logistics management services to hospitals. Faulding markets its products and is represented in more than 70 countries.

NaPro Biotherapeutics, Inc., headquartered in Boulder, Colorado, is a biopharmaceutical company focussed on the development, production and licensing of complex natural-product pharmaceuticals as well as the development and licensing of novel genetic technologies for applications in agribiotechnology, pharmacogenomic, and human therapeutic and diagnostic applications.

Taxol® is a trade mark of Bristol-Myers Squibb Corporation
Anzatax™ is a trade mark of F H Faulding & Co Limited

ENDS (5 March 2001)

For more information contact:

Mr Mark Laurie
VP Investor Relations/Company Secretary
F H Faulding & Co Limited
Tel: +61 8 8205 6500

[NaPro BioTherapeutics Inc](#)



Please subscribe if you would like to be informed when the latest News Releases are published online.

[News Archive](#)





Le Monde

Rubrique : Entreprises	Pge : 1, 20	
	1/2	

Le prix des médicaments innovants

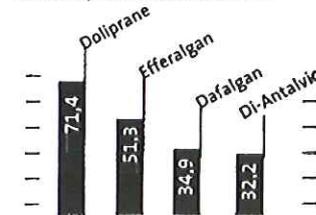
LE MINISTRE français de la santé, Jean-François Mattei, propose, dans le projet de loi de financement de la Sécurité sociale, déjà voté en première lecture le 31 octobre par l'Assemblée nationale, que les laboratoires pharmaceutiques puissent choisir le prix auquel ils souhaitent vendre leurs nouveaux médicaments les plus innovants. Cette révolution dans le système français devrait conduire à un alignement sur les tarifs d'Europe du Nord, soit une hausse d'environ 20 % en moyenne.

Les pouvoirs publics ont été sensibles aux arguments des industriels concernant l'avenir du secteur et de l'emploi (100 000 personnes en France) et ont voulu compenser les mesures sur le déremboursement des produits vieillissants et la généralisation des médicaments génériques. Tout l'enjeu sera de définir la liste de ces produits « innovants », dont le gouvernement souhaiterait limiter le nombre à une dizaine par an.

Lire page 20

LES PLUS GROSSES VENTES

Les médicaments les plus vendus en 2001, en millions d'unités



Source : IWS Health

Le ministre français de la santé, Jean-François Mattei, propose, dans le projet de loi de **FINANCEMENT DE LA SÉCURITÉ SOCIALE**, voté en première lecture, le 31 octobre, par l'Assemblée nationale, que les labo-

ratatoires pharmaceutiques puissent choisir le prix auquel ils souhaitent vendre leurs **NOUVEAUX MÉDICAMENTS**. Cette révolution dans le système français devrait conduire à un alignement sur les

tarifs d'Europe du Nord, soit une hausse d'environ 20 %. Les pouvoirs publics ont été sensibles aux arguments des industriels concernant l'avenir du secteur et de l'emploi (**100 000 PERSONNES** en France) et

ont voulu compenser les mesures sur le déremboursement des produits vieillissants et la généralisation des **GÉNÉRIQUES**. Tout l'enjeu sera de définir la liste de ces produits « innovants ».

Les laboratoires pourront fixer le prix de leurs innovations

En contrepartie de la généralisation des génériques, les industriels décideront du prix de vente de certains nouveaux médicaments. Cette procédure, qui vise à accélérer l'accès aux traitements, devrait entraîner une hausse des tarifs de 20 % pour les découvertes les plus importantes

LES LABORATOIRES pharmaceutiques vont-ils pouvoir fixer librement le prix de leurs nouveautés, comme le font les fabricants de chaussures ou de lessives ? L'idée, proposée par le ministre français de la santé, Jean-François Mattei, est une révolution dans un pays où le prix du médicament a toujours été administré. Elle a été reprise dans le projet de financement de la Sécurité sociale (PLFSS 2003), voté en première lecture, le 31 octobre, par l'Assemblée nationale. Le projet sera étudié par le Sénat dès lundi 18 novembre.

L'article 20 du PLFSS fait référence à une mesure dite de « *dépôt de prix* », qui vise à accélérer l'arrivée sur le marché des médicaments innovants. Les laboratoires pharmaceutiques choisiront le prix auquel ils souhaitent vendre leur produit et, à moins d'un refus net du Comité économique des produits de santé (CEPS) dans un délai de six mois, ce prix sera celui remboursé

par la Sécurité sociale. Aujourd'hui, la fixation du prix est l'aboutissement d'une négociation entre les laboratoires et le CEPS, dirigé par Noël Renaudin. Il n'est pas rare qu'une innovation arrive sur le marché français des mois après sa commercialisation dans les autres pays européens. Le ministre de la santé chiffre ce délai supplémentaire à 70 jours.

Les laboratoires pharmaceutiques sont très satisfaits de cette procédure de dépôt de prix, qu'ils ont d'ailleurs impulsée en coulisse. « *Nous sommes loin de la liberté des prix à l'américaine, mais le dépôt de prix marque une avancée significative*, estime Bernard Lemoine, vice-président du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP). *C'est un signe fort de soutien à l'innovation, indispensable à un moment où l'on encourage le développement des génériques.* »

DISPARITÉS EUROPÉENNES

Les industriels espèrent pouvoir ainsi commercialiser plus vite et à un prix plus élevé leurs nouveaux médicaments. Chaque mois gagné avant que le brevet n'arrive à expiration est une manne considérable pour les laboratoires, qui ont dépensé en moyenne 800 millions de dollars et douze ans de recherche par produit mis sur le marché.

« *Leur intérêt bien compris sera de ne pas exagérer en fixant un prix trop élevé, notamment par rapport à ceux pratiqués ailleurs en Europe ; dans ce cas, nous mettrions notre veto et ils retourneraient à la procédure classique de négociation* », souligne Noël Renaudin. Le prix « *raisonnable* » devrait s'aligner sur les tarifs d'Europe du Nord. Aujourd'hui, le même médicament vendu 10 euros en France est commercialisé environ 7,5 euros au Portugal et en Espagne et 12 euros en Grande-Bretagne et en Allemagne.

Demain, les innovations en

France pourraient être plus chères de 20 %. Comment justifier un tel choix alors que le trou de la Sécurité sociale s'est encore creusé ? Les pouvoirs publics ont, certes, été sensibles aux arguments des industriels concernant l'avenir du secteur et de l'emploi (100 000 personnes en France). Une étude du ministère des finances du 13 février 2002 s'inquiétait que les groupes pharmaceutiques français « *accusent un retard dans la découverte de nouvelles molécules à fort potentiel* » commercial, « *comme dans les biotechnologies* », alors que cette industrie apparaît comme « *un secteur particulièrement dynamique* ». « *La majorité des producteurs indépendants vivent de produits vieillissants* », ajoutait le rapport.

Le gouvernement actuel, contrairement au précédent, n'a pas hésité à dérembourser ces produits vieillissants et à encourager l'arrivée des génériques. En retour, il autoriserait donc plus de souplesse dans la fixa-

Le Monde

Rubrique :	Pge : 1, 20
Entreprises	2/2

tion du prix des innovations. Une certaine harmonisation européenne semblait aussi inévitable. Une directive de l'Union européenne de 1989 prévoit la mise à disposition des innovations thérapeutiques dans un délai de 180 jours (au lieu de 250 jours actuellement en France).

PROBLÈMES DE DÉFINITION

Quant à l'alignement des prix français sur ceux du nord de l'Europe, il est motivé par la lutte contre les importations parallèles de médicaments. Des intermédiaires achètent des produits à bas prix dans les états du sud de l'Union et les revendent au prix fort aux systèmes de santé des pays du Nord,

sans que les patients y trouvent leur compte. Les pouvoirs publics français s'avouent gênés de favoriser ces pratiques, qui ternissent leur image en Europe.

Tout l'enjeu sera de définir ce qu'est une innovation. Les laboratoires pharmaceutiques réclament, évidemment, la définition la plus large possible. Le ministère de la santé privilégierait plutôt les médicaments qui apporteront une réelle « amélioration du service médical rendu » (ASMR, noté 1 ou 2, par exemple). Or ce sont des denrées extrêmement rares : sur 250 nouveaux produits mis sur le marché en 2001, 12 avaient reçu une ASMR 1 à 3. Autant dire que les syndicats professionnels, le SNIP ou les LIR (Labora-

toires internationaux de recherche), sont très vigilants sur les modalités d'application du projet de loi. Ils veulent être associés aux discussions. « Nous restons sous les fourches Caudines de l'administration, qui va déterminer lesquelles de nos innovations pourront bénéficier d'une admission accélérée sur le marché, souligne Dominique Limet, président des LIR. Elle peut mettre des conditions telles qu'aucun produit ne bénéficiera de cette mesure. »

Véronique Lorelle

Trafic de médicaments destinés à l'Afrique

La justice française enquête sur

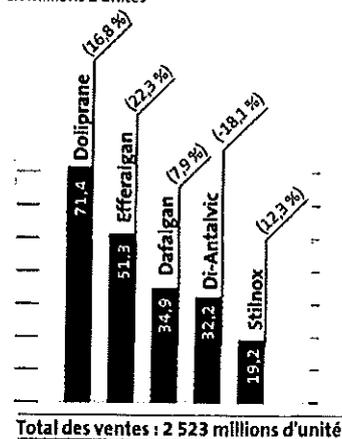
un trafic de médicaments contre le Sida, destinés à des programmes humanitaires et revendus au prix fort en Europe. En Afrique, les médicaments du laboratoire Glaxo-SmithKline ne sont jamais allés plus loin que les aéroports, où ils restaient un ou deux jours avant d'être réacheminés vers la Belgique. Ils étaient ensuite exportés dans des pharmacies au Pays-Bas et en Allemagne. Ces anti-rétroviraux sont vendus en Afrique 10 % à 25 % du prix européen. Un homme d'affaires français a été inculpé, a révélé Le Parisien, samedi 9 novembre.

LA FRANCE QUATRIÈME MARCHÉ MONDIAL

Montant des dépenses en 2000 (1,8% du PIB), en milliards d'euros

Dépenses de médicaments	25,1
Dépenses de santé	123,3
Budget de l'Etat	263,3
Prestations sociales	388,7
PIB	1 344,5

Les 5 premiers médicaments vendus par l'industrie pharmaceutique en 2001, en millions d'unités*



Les 5 premiers chiffres d'affaires de médicaments en 2001

	Remboursables		Non remboursables		
	CA (1) en millions d'€	évolution* en %	CA (1) en millions d'€	évolution* en %	
Mopral	524,6	20,6	Diane 35	48,9	8
Tahor	334,5	25,1	Viagra	47,6	17
Celebrex	236,7	-	Xénical	38,5	-9,8
Zocor	221,7	1,7	Nicopatch	34,0	-7,4
Plavix	214,1	52,6	Mercillon	30,3	6,3
Total (2)	2 133,4	8,8	Total (3)	2 056,5	2,5

Source : IWS Health

(1) Chiffre d'affaire en prix public - (2) Total des remboursables - (3) Total des non remboursables * évolution entre 2000 et 2001

Les Echos

Le Quotidien de l'Économie

Rubrique : A la Une	Pge : 1,2 1/2	
------------------------	------------------	---

POLITIQUE

Le cancer, chantier du quinquennat

« Les Echos » entament une série sur les chantiers du quinquennat annoncés par le président de la République, Jacques Chirac (cancer, handicapés, sécurité routière). Jean-François Mattéi, le ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, y annonce son intention de créer une agence pour coordonner la lutte contre le cancer. *Lire page 2*

CHANTIERS DU QUINQUENNAT « Les Echos » entament une enquête sur les chantiers du quinquennat annoncés le 14 juillet par Jacques Chirac (cancer, handicapés, sécurité routière). Pour élaborer une « stratégie d'attaque » contre le cancer, le ministre de la Santé va réunir une « task force ».

Cancer : Jean-François Mattéi veut créer une agence à l'américaine

Prendre à bras-le-corps la lutte contre le cancer : c'est l'intention du ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, Jean-François Mattéi, qui entend « répondre très vite au souci exprimé par le président de la République ». Dans son intervention du 14 juillet, le chef de l'Etat a fait de ce combat l'un des « trois chantiers » par lesquels il souhaite « marquer » son quinquennat. Première cause française de décès avant 65 ans, cette maladie « est un véritable drame national, qui exige un effort considérable, de recherche, de prévention et de traitement, y compris de traitement psychologique », avait expliqué, dans des termes empreints de sensibilité, le président de la République lors de sa traditionnelle interview.

Dans un entretien aux « Echos », Jean-François Mattéi fait sien ce douloureux constat, parlant d'un « fléau considérable ». « Les chiffres de mortalité sont sans commune mesure avec ceux de l'insécurité routière », ajoute le ministre qui redoute une « explosion » du nombre de cancers, donc de malades, évolution amplifiée par l'allongement de l'espérance de vie. Actuellement, quelque 700.000 Français sont frappés par le cancer et l'on détecte pas moins de 250.000 nouveaux cas chaque

année. La maladie est en forte progression dans la population féminine où il accroît la mortalité de 25 % entre 45 et 74 ans. Dès les premiers jours de septembre, le ministre de la Santé réunira une dizaine d'experts en cancérologie. Il vient de confier au directeur général de la santé, Lucien Abenham, la mission de constituer cette « task force » avec laquelle il compte « définir une stratégie d'attaque ».

Une approche plurielle

L'objectif est de disposer d'un « avant-projet » dès la fin de l'année, afin de commencer à concrétiser dans un an les engagements de Jacques Chirac. Certains éléments seront, au besoin, intégrés à la loi de programmation pluriannuelle en santé publique que Jean-François Mattéi compte présenter au Parlement au printemps 2003. D'ores et déjà, le ministre de la Santé estime que son programme d'action devra comporter au moins quatre volets : la prévention, le dépistage (en particulier des cancers du sein, du col et du côlon), les soins et la recherche. Cette approche plurielle de la question avait déjà été celle du plan quinquennal présenté, en février 2000, par le précédent gouvernement qui avait choisi, par exemple, de généraliser le dépistage du

cancer du sein, mais aussi de créer des consultations hospitalières spécialisées pour faire reculer de 20 % le tabagisme en cinq ans, ou encore d'étendre la pratique de consultations longues en cancérologie.

Cette démarche est généralement bien accueillie par les associations. « Je veux faire pour le cancer ce qui a été fait pour le sida », annonce le ministre de la Santé, qui se dit déterminé à « fédérer les énergies ». Aujourd'hui, constate Jean-François Mattéi, la lutte est éclatée entre plusieurs types de structures : hôpitaux, centres de lutte contre le cancer, établissements privés. « Elles ont besoin d'une feuille de route commune », estime le ministre, qui entend confier cette tâche à une agence inspirée du National Cancer Institute américain. Une idée saluée par le président de la Ligue contre le cancer, lequel s'interroge, toutefois, sur les moyens qui seront attribués à cette structure.

Mobiliser les énergies contre le cancer, le chantier est titanesque, tant par les progrès scientifiques qu'il suppose que par les changements comportementaux qu'il implique. « Aujourd'hui, les malades ont besoin de bénéficier au plus vite des transferts de la recherche vers les applications cliniques, les ma-

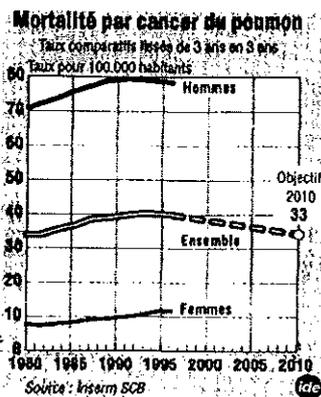
Les Echos

Le Quotidien de l'Economie

Rubrique : A la Une	Pge : 1,2
	2/2

lades ont droit de bénéficier des traitements les plus efficaces, même s'ils sont chers, les malades ont droit à un accompagnement véritable, à un personnel disponible, même si le système de santé français doit veiller à l'équilibre de ses comptes», résume le professeur Thomas Tursz, directeur de l'institut Gustave Roussy.

I.-FR. P.



**Aujourd'hui**

Rubrique : A la Une	Pge : 1,2-3 1/2	
------------------------	--------------------	--

LUTTE CONTRE LE CANCER**La révolution**

SANTE. Cette fois, les spécialistes sont d'accord : la France a tous les atouts pour donner un coup d'accélérateur « historique » à la lutte contre le cancer. Réseaux de médecins, dépistage systématique, machines révolutionnaires, écoute des malades, connaissance des traitements : le plan cancer du gouvernement, qui sera présenté dans les prochains jours, joue sur tous les tableaux. Objectif : faire vraiment reculer une maladie qui touche une famille sur cinq et tue 150 000 personnes chaque année.

PAGES. 2 ET 3

**Le nouvel espoir
contre le cancer**

SANTE. Le plan cancer du gouvernement sera dévoilé dans les prochains jours. Tous les spécialistes sont d'accord : on n'a jamais été si bien armé pour concentrer les efforts des médecins, lancer des dépistages, trouver des solutions. Premier gagnant, le malade.

DANS LA LUTTE contre le cancer, les jours qui viennent promettent d'être importants. Pour la première fois dans notre pays, où le fléau touche une famille sur cinq et fait mourir 150 000 personnes chaque année, la mobilisation devrait être enfin payante. Les quinze experts de la « mission cancer », chargés depuis le 14 juillet par Jacques Chirac de pro-

poser des solutions innovantes, sont en train de boucler le « prérapport » qui sera remis cette semaine ou dans la semaine suivante au ministre de la Santé, Jean-François Mattéi, et à celle de la Recherche, Claudie Haigneré.

Cette fois, les spécialistes sont unanimes : on dispose enfin dans notre pays d'une somme de connaissances et de techniques jamais rencontrées jusqu'alors. Le vice-prési-

dent de la « mission cancer », qui s'exprime en tant que directeur de recherche de l'Institut Curie, est sans ambiguïté (*lire interview ci-dessous*) : « Nous sommes, actuellement en France, à un tournant historique. »

Celui qui assiste chaque lundi aux réunions de travail avenue de Ségur, sous la houlette du directeur général de la santé, Lucien Abenhaim, sait que le consensus existe enfin. Tout est en place pour faire reculer la ma-

Aujourd'hui

Rubrique :	Pge : 1,2-3
A la Une	2/2

ladié. Si on agit vite, et de manière ciblée. Chaque jour, le progrès technique est un peu plus palpable. Cette semaine en banlieue parisienne, une machine révolutionnaire est lancée à Sarcelles pour la détection des tumeurs (*lire ci-dessous*). Ailleurs, les réseaux de médecins, qui partagent désormais leurs connaissances, se mettent en place. Exemple, le réseau Oncora, créé en Rhône-Alpes, qui regroupe 60 hôpitaux. « Le principal avantage, c'est de garantir au malade la même chance de guérison, qu'il habite à Albertville, à Chambéry ou à Lyon. Le patient a plus de chance de succès que s'il est examiné par un seul médecin dans son coin », explique Thierry Philip, à l'origine de ce projet, président de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), et membre de la « mission cancer ». Thierry Philip a une formule choc : « Il faut créer une norme Iso 9 000 dans le traitement

du cancer. »

Molécules intelligentes

Pour obtenir ce label, les médecins membres devraient s'engager « à prendre des cours de psychologie ». A écouter les témoignages des patients (*lire celui de Simone ci-contre*), c'est la priorité des priorités ! Car les malades devront bénéficier au plus vite de ces progrès. Pour la « mission cancer », des pas de géant sont franchis en matière de recherche. Le problème est que chacune des grandes chapelles (Institut Gustave-Roussy à Villejuif, Institut Curie à Paris, Centre Paoli-Calmettes à Marseille) travaille dans son coin, et que le fruit de leurs travaux ne redescend pas assez vite vers les patients.

Il y a bien de formidables raisons d'espérer. « Nous savons maintenant que tous les cancers sont d'origine génétique. Bientôt nous mettrons au point des molécules intelligentes, ci-

blées par rapport à chaque patient », ajoute le professeur Daniel Louvard. Il est d'autant plus fondamental qu'un organisme coordonne tous ces travaux, et cela pourrait être la mission du futur Institut du cancer.

Enfin, le dépistage massif des cancers semble être en marche. Tous les experts s'accordent pour vouloir donner plus de moyens à la politique de prévention. Régulièrement annoncé, par Elisabeth Guigou notamment, le dépistage généralisé du cancer du sein, par exemple, n'est jamais encore entré en application. Récemment, le ministre de la Santé, Jean-François Mattéi, a affirmé que cette mesure entrerait effectivement en application à partir du 1^{er} janvier 2004. Les malades espèrent que, cette fois, la promesse sera tenue.

V.M.



Aujourd'hui

Rubrique :	Pge : 2
Le fait du jour	1/1



Un appareil révolutionnaire

C'EST LA ROLLS ROYCE contre le cancer. Le centre privé Paris-Nord à Sarcelles va inaugurer jeudi son PET scan de dernière génération. C'est la première fois en France qu'un groupe privé obtient l'autorisation d'utiliser ce type de machine. Jusqu'alors, seuls quelques grands groupes publics ou parapublics (l'hôpital Tenon à Paris, le centre René-Huguenin à Saint-Cloud, l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif...) avaient reçu l'aval du ministère de la Santé. Cette machine permet de repérer des tumeurs de quelques millimètres et de détecter en un seul examen toutes les métastases qui peuvent apparaître, ce qu'est incapable de faire une IRM ou un scanner traditionnel.

Le premier patient a été pris en charge jeudi. Il est resté allongé vingt

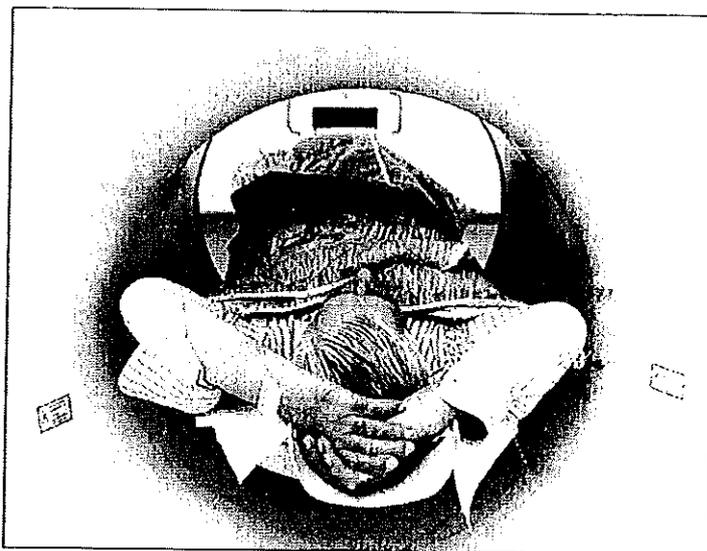
minutes, le PET scan a ensuite reconstitué une image du corps entier. « C'est incroyable. Je n'avais jamais vu une image de tissus cancéreux aussi précise », s'est exclamé le docteur de La Rochefoucauld.

Pour le patient, la consultation est gratuite. La Sécurité sociale n'a pas encore indiqué le taux de remboursement, mais elle rembourse généralement à 100 % les examens médicaux pour les personnes atteintes de tumeurs. Sans la Sécu, l'examen coûterait au malade 1 060 € (6 953 F).

« Quand nous avons décidé de miser sur la médecine nucléaire dès 1990, les banquiers nous riaient au nez. Aujourd'hui, ce n'est plus le cas », se félicite le patron, le cancérologue Aimé Kanoui. A Sarcelles, il a constitué en trente ans un pôle d'excellence en diagnostic des tumeurs.

L'autorisation d'installer le PET scan à Sarcelles est tombée en mai 2002, à la suite de l'une des dernières décisions du ministre de la Santé Bernard Kouchner. « Nous avons surtout constitué un réseau de cancérologie pour améliorer la prise en charge des malades », souligne Aimé Kanaoui, qui admet que le premier adjoint de Sarcelles, Dominique Strauss-Kahn, « a plaidé notre cause, car notre dossier était bon ». Une bonne nouvelle pour des centaines de patients, envoyés par les hôpitaux de la région, qui vont maintenant pouvoir se faire soigner ici.

MARC PAYET



SARCELLES (VAL-D'OISE), LE 30 OCTOBRE. Le PET scan est capable de repérer des tumeurs invisibles pour les scanners traditionnels. (LP/MATHEU DE MARIIGNAC)

Aujourd'hui

Rubrique : Le fait du jour	Pge : 2 1/1
-------------------------------	----------------



« Nous sommes à un tournant historique »

PROFESSEUR DANIEL LOUARD, vice-président de la « mission cancer »

LE PROFESSEUR Daniel Louvard est directeur de la recherche de l'Institut Curie, l'un des plus prestigieux centres de cancérologie au monde. Il est également vice-président de la « mission cancer », chargée d'élaborer des propositions destinées au gouvernement pour faire reculer la maladie.

Quelles doivent être désormais les priorités dans la lutte contre le cancer ?

■ **Daniel Louvard.** Je vous réponds en tant que chercheur à Curie, et non en tant que vice-président de la « mission cancer », car nous n'avons pas encore arrêté nos choix, et de toute façon il appartiendra au pouvoir politique de les rendre publics le moment venu. Ce qu'il y a de sûr, c'est que nous sommes à un tournant historique en ce moment dans la lutte contre le cancer. Nous avons maintenant à notre disposition des informations considérables sur la maladie. Mais ces connaissances sont un peu éparpillées entre nos différentes « chapelles ». L'urgence, c'est de rassembler au niveau national et européen ces données, et surtout de les faire redescendre vers les médecins cliniciens et vers les malades eux-mêmes.

Vous voulez dire que les malades ne bénéficient pas suffisamment des retombées de la recherche ?

Oui, trop souvent. Et il s'ensuit une perte de chances pour certains malades. Fréquemment, malheureusement, les cancérologues sont telle-

ment en sous-effectifs qu'ils n'ont pas une seconde à eux pour pouvoir faire autre chose que le suivi clinique de leurs patients. En conséquence, ils n'arrivent pas à se tenir au courant de l'existence des protocoles les plus efficaces, qui changent tous les trois mois ! Et donc leurs malades n'en bénéficient pas. Pour remédier à ces soucis, nous avons mis en place le Temps protégé, à l'Institut Curie, qui ménage plusieurs heures par mois à nos

cliniciens pour se former. On pourrait élargir cette initiative sur le plan national.

Ces différences de chances de guérison entre les malades risquent-elles de s'aggraver ?

Oui, si on n'y met pas un terme. Pour une raison bien simple : nous sommes en train de vivre une révolution dans la connaissance des cancers, grâce aux progrès de la génomique. Je vous donne un exemple. On distinguait jusqu'à présent quatre types de cancers du sein. On sait, grâce à la génétique, qu'il y en a maintenant au moins dix, variables en fonction des individus. Cela va entraîner l'arrivée prochaine de traitements à la carte. Mais pour que ces molécules ne bénéficient pas seulement à une minorité de privilégiés, il faut absolument coordonner ces politiques de recherches au niveau national et européen, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui. Cela pourrait devenir la mission principale d'un futur Institut national du cancer.

PROPOS RECUEILLIS PAR M.P.

LE FIGARO

Rubrique : A la Une	Pge : 1,9 1/3	
------------------------	------------------	---

Le spot du Comité national contre le tabagisme montre un fumeur atteint d'un cancer du poumon en phase terminale

Lutte antitabac : les raisons d'une campagne choc

C'est la plus violente campagne antitabac jamais diffusée en France. Les téléspectateurs de TF1 et LCI ont pu découvrir hier soir la silhouette décharnée de Richard Gourlain. Cet homme a accepté de se laisser filmer par son épouse cinq jours avant sa mort. Rongé par un cancer du poumon, il ne pesait plus que 34 kilos. Comme l'indique le texte accompagnant ce spot diffusé à l'initiative du Comité national contre le tabac, Richard Gourlain a commencé à fumer à l'âge de 14 ans, « l'âge où on se croit immortel ».

Ce film sera diffusé dix-huit fois sur une période de trois semaines. Il y a un mois, une autre campagne contre le tabac avait déclenché un

vent de panique. Un texte annonçait la trace de produits toxiques dans un produit de consommation courante qui n'était pas nommé. Environ 900 000 personnes avaient contacté le numéro vert indiqué

pour découvrir que le « produit » en question était la fumée de cigarette.

A l'instar de récentes campagnes contre l'alcool au volant, les publicitaires et les différentes institutions vouées à la lutte contre le tabac en France viennent donc d'opter pour la manière forte, suivant l'exemple anglo-saxon.

Une évaluation de dix ans de campagnes télévisées en Grande-Bretagne le démontre : les témoignages d'anciens fumeurs malades, même

s'ils dérangent ou bouleversent, sont les plus à même d'avoir un impact en termes de réduction du tabagisme dans la population. Les messages violents ont davantage d'effets, en particulier sur les personnes prêtes à arrêter la cigarette, que les campagnes insistant sur l'image positive d'une vie sans tabac.

En France, la diminution de la consommation de cigarettes entamée au début des années 1990 s'est interrompue depuis 1997. La proportion de fumeurs réguliers parmi les adolescents ne diminue pas. Et les femmes sont plus nombreuses à fumer. Chaque année, le tabagisme fait au moins 60 000 morts dans notre pays.

Et, pendant ce temps, les fabri-

cants de tabac rivalisent d'ingéniosité pour séduire la clientèle jeune. Interdits de publicité, les cigarettiers investissent dans les produits dérivés, mais aussi le parrainage de soirées.

A LIRE

- L'évaluation de dix ans de campagnes télévisées
- Ce que prévoit la loi sur le tabac
- Le marketing offensif des fabricants de cigarettes

Page 9

PRÉVENTION La dernière campagne contre la cigarette met en scène un malade du cancer cinq jours avant sa mort

L'agonie en direct, arme antitabac

Faut-il faire vraiment peur pour illustrer les dangers du tabac ? Faut-il vraiment exhiber les images de l'agonie d'un homme de 49 ans par cancer du poumon pour lutter contre le tabagisme ? C'est à l'issue d'une longue réflexion que le Comité national contre le tabagisme (CNCT) a décidé de diffuser depuis hier sur TF1 et LCI, dix-huit fois sur une période de trois semaines, un message télévisuel contre le tabac fondé simplement sur le témoignage d'un malade en train de mourir. Le spot déranger, bouleversera, agacera peut-être. Il ne s'agit pourtant pas de voyeurisme. Pendant des années, les campagnes antitabac ont privilégié des images positives : bien-être du non-fumeur, encouragement au sevrage pour fumeurs, jeunes femmes enceintes respirant la vie à plein poumon sans cigarette pour

protéger l'enfant à venir.

Force est de constater que cette stratégie « rassurante » est vouée à l'échec. Depuis 1997, la baisse de la consommation de tabac enclenchée au début des années 90 sous l'impact de plusieurs mesures conjuguées (augmentation des prix, interdiction de fumer dans les lieux publics, messages antitabac) n'évolue plus. Le pourcentage d'adolescents qui fument est stable et celui des filles augmente. Avec pour corollaire, et avec entre 15 et 30 ans de décalage, chaque année, des dizaines de milliers de cancers du poumon, de la gorge, de la vessie et autant d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux, d'artérite...

Les études d'évaluation des messages antitabac effectuées en Grande-Bretagne notamment nous ont appris que, désormais, les cam-

pagnes télévisuelles basées sur les témoignages de vrais malades ont un impact notable sur le comportement des fumeurs. Par l'émotion, par des mécanismes d'identification, ces messages contribuent à inciter un certain nombre de fumeurs à arrêter. Combien de temps de tels messages peuvent-ils fonctionner ? Faudra-t-il trouver encore à l'avenir d'autres stratégies ? Ces messages permettent-ils de restreindre le nombre d'adolescents rentrant dans le tabagisme ou constituent-ils surtout un argument fort pour les adultes souhaitant arrêter ? L'évaluation que devrait en faire le Comité national contre le tabagisme devrait répondre à ces questions.

La lutte contre le tabac s'apparente aujourd'hui à une véritable guerre entre les industriels et les institutions s'occupant de santé.

LE FIGARO

Rubrique :	Pge : 1,9
A la Une	2/3

D'un côté, les marchands de tabac, dont la santé est florissante et qui trouvent chaque année des nouvelles proles dans les pays industrialisés parmi les 13-18 ans, sont prêts à investir des sommes considérables dans la promotion de

leurs produits. Et, de l'autre, les associations et les institutions qui se battent comme ils peuvent avec des moyens assez misérables, puisque le budget global annuel alloué à la lutte antitabac est de 20 millions d'euros. Le double discours de l'Etat, qui profite des taxes sur le

tabac (10 milliards d'euros par an), tout en finançant des campagnes antitabac apparaît une fois de plus parfaitement aberrant. M.P.

Cyrille Louts

« C'est juste un fumeur. » D'une neutralité clinique, la voix off livre, abrupte, le sens d'une vision d'horreur. Assis sur son lit, un homme presque nu glisse vers la mort. Son dos, ses cuisses, ses bras sont d'une maigreur terrifiante : il ne pèse plus que 34 kilos. On aimerait voir son visage, on tente de deviner. Et déjà l'explication s'affiche, en grosses lettres. Richard Gourlain a commencé à fumer lorsqu'il avait 14 ans. Il en a aujourd'hui 49 et s'éteindra dans cinq jours, foudroyé par un cancer.

A l'écran, son agonie dure à peine trente secondes. Nul doute, cependant, que les téléspectateurs auront du mal à oublier sa silhouette décharnée. Décédé en janvier 1999, dix ans après avoir contracté son premier cancer, filmé par son épouse dans ses derniers instants, Richard Gourlain est, depuis hier soir le héros posthume de la plus violente campagne antitabac jamais diffusée en France.

Produit par le Comité national contre le tabagisme (CNCT), ce spot sera diffusé dix-huit fois sur TF 1 et LCI, à titre gracieux, d'ici au 5 août. En montrant pour la première fois, sans aucun faux-semblant, les ravages de la cigarette, les initiateurs de cette campagne espèrent provoquer un véritable électrochoc dans la population.

« Cette personne a voulu laisser une trace, afin que sa dépendance et son calvaire puissent, peut-être, servir d'exemple, explique Christian Peschang, secrétaire général du CNCT. Et puis le temps a passé après sa mort. Nous avons discuté avec son épouse, sollicité les avis de plusieurs médecins, toujours

dans le souci de respecter sa dignité. Finalement, nous nous sommes décidés à diffuser ce document pour répondre à la menace que représente le tabac, notamment chez les plus jeunes. » Le message s'adresse d'ailleurs plus particulièrement aux adolescents, cet « âge où l'on se croit immortel ».

De fait, les campagnes moins spectaculaires, privilégiées jusqu'à présent, semblent avoir largement montré leurs limites. C'est pourquoi les Anglo-Saxons privilégient, depuis plusieurs années déjà, des messages beaucoup plus choquants sur les principaux problèmes de santé publique. L'approche, au demeurant, n'est pas tout à fait nouvelle en France. C'est ainsi que Raymond Depardon avait ouvert la voie il y a trois ans, en montrant pour la première fois l'horreur des accidents de la circulation. « Depuis lors, nous réfléchissons à l'intérêt d'une telle démarche pour faire de la prévention antitabac », confie-t-on à l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes).

Cet établissement public a d'ailleurs essuyé les plâtres de ce nouveau mode de communication en juin dernier, avec une très mystérieuse campagne de « teasing ». Diffusé un dimanche soir sans le moindre avertissement, le spot de cinq secondes avait semé un vent de panique en mettant en garde contre un produit de consommation courante contenant « des traces d'acide cyanhydrique, de mercure, d'acétone et d'ammoniac ». Le lendemain, l'Inpes révélait son secret et désignait tout simplement... la fumée de cigarette. Entre-temps, les standards téléphoniques des organismes de lutte contre le tabac et des principaux médias avaient viré au rouge.

« Depuis la diffusion du spot, nous essayons d'en mesurer l'efficacité, indique-t-on à l'Inpes. Une première étude quantitative indique que le répondant téléphonique spécialement prévu pour l'opération a reçu 900 000 appels le soir même, et environ 400 000 dans les jours suivants. » La ligne spéciale tabac-info-service recevrait depuis la fin juin dix fois plus de coups de fil qu'en temps normal. Sur le plan qualitatif, la réalité est plus complexe à cerner : de nombreuses réactions de colère auraient été enregistrées, émanant de gens qui ne comprennent pas que l'on prenne le risque de déclencher ainsi un vent de panique. Beaucoup de fumeurs se sont en outre dits soulagés lorsqu'ils ont appris que le risque ne venait en fait « que » de la cigarette.

Au CNCT, on affirme se soucier assez peu des effets indésirables que pourraient déclencher les derniers instants de Richard Gourlain. « Ce genre de message ne peut pas faire plaisir à tout le monde, et nous l'assumons. Mais le combat contre la propagande de l'industrie du tabac est trop inégal pour que nous nous embarrassions de scrupules », commente Christian Peschang. La diffusion du spot, qui devait intervenir au mois de mai, a été retardée pour des raisons techniques. Malgré le départ de nombreux vacanciers, ses promoteurs ont souhaité le passer dès que possible.

La programmation de deux documents chocs dans le même mois relève donc d'une pure coïncidence, si l'on en croit les institutions qui en assurent l'orchestration. Pourtant, la vingtaine de structures chargées d'animer la prévention antitabac se réunit chaque année afin d'évoquer les projets les plus saillants.

LE FIGARO

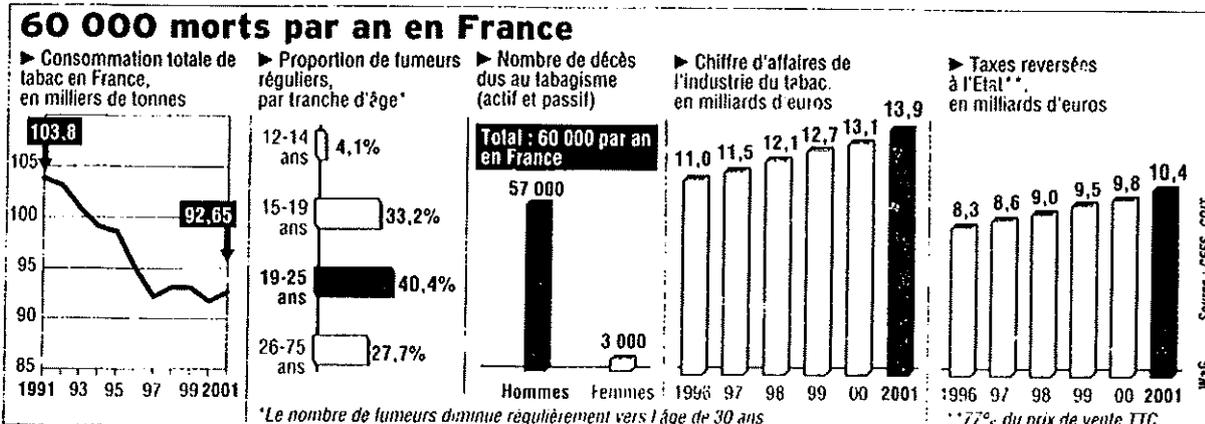
Rubrique :	Pge : 1,9
A la Une	3/3

Façon d'apporter un minimum de cohérence à ce secteur très éclaté, qui mobilise pourtant

d'importants fonds. C'est ainsi que certains annoncent déjà de nouvelles campagnes chocs, à commencer par un « coup de

gueule » de l'Inpes, prévu pour la rentrée.

Richard Gourlain est mort en 1999. Ce spot sera diffusé dix-huit fois sur TF1 et LCI, d'ici au 15 août. (Photo AFP.)



Rubrique :	Pge : 5	
	1/2	

CANCÉROLOGIE Chimiothérapies ambulatoires : c'est parti !

► Le suivi de patients traités par chimiothérapie ambulatoire per os incombera dans un proche avenir au médecin généraliste. Ce thème a fait l'objet d'une communication lors du congrès Eurocancer 2002, qui s'est tenu à Paris du 4 au 6 juin. PAR LE DR PASCALE NAUDIN-ROUSSELLE

A ce jour, une grande partie des chimiothérapies ambulatoires se pratique encore au cours d'une brève hospitalisation, explique le Dr Dominique Delfieu (Paris). Mais les effets secondaires surviennent habituellement au domicile du patient, impliquant déjà le médecin de famille dans leur prise en charge. La mise au point récente de molécules anticancéreuses disponibles par voie orale va faciliter le maintien des malades à domicile et inclura le généraliste dans le suivi de ces patients.

Des molécules à apprivoiser

► Le tégafur-uracile (UFT*), administré par voie orale en association avec l'acide folinique, simule la perfusion de 5-fluorouracile (5FU). Il est indiqué dans les cancers colo-rectaux métastatiques, précise le Dr Véronique Girre (Hôtel-Dieu, Paris). Son efficacité est proche de celle du 5FU injectable et sa toxicité comparable en ce qui concerne les diarrhées, nausées et vomissements. Il est mieux toléré au plan hématologique que son homologue intraveineux et n'occasionne pas de syndrome main-pied. Il provoque moins de mucites et de stomatites. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, en présence d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase et au cours de la grossesse. L'association avec l'acide folinique impose la prise de six à neuf gélules par jour, en

trois prises, une heure avant ou après les repas. Ce protocole reste contraignant pour les patients. La capécitabine (Xeloda*) est une prodrogue du 5FU. Il n'est pas besoin de l'associer à l'acide folinique. Cette molécule a l'AMM dans le cancer colo-rectal métastatique et dans le cancer du sein métastatique. En ce qui concerne le côlon, la capécitabine est très efficace, mais provoque fréquemment un syndrome main-pied. Deux prises par jour suffisent, et le patient doit respecter un délai de trente minutes après les repas. Les essais dans le cancer du sein sont encourageants si la capécitabine orale est associée au docétaxel. Sa toxicité est importante (diarrhée, syndrome main-pied, stomatites).

La vinorelbine orale (Navelbine*) a l'AMM dans le cancer du poumon non à petites cellules. Elle est plus émétisante que la forme injectable, d'où la nécessité de prescrire un antiémétique. Ses atouts résident dans la flexibilité d'utilisation et le confort d'administration, indique le Dr Sandrine Faivre (Institut Gustave-Roussy, Villejuif). Une prise hebdomadaire au cours d'un repas est suf-

fisante. La posologie peut être adaptée par le médecin généraliste en fonction des numérations globulaires (voir encadré).

► Les inhibiteurs oraux de la tyrosine kinase sont représentés par le ZD 1839 (Iressa) et l'imatinib (Glivec*). Le premier n'a pas

d'AMM pour l'instant. Il est étudié dans des essais portant sur les cancers pulmonaire, colique, rénal, pancréatique. Le second dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique. Sa tolérance est correcte, sans toxicité de grade 3 ou 4.

L'avenir des chimiothérapies per os se situe dans les associations potentielles avec d'autres molécules antinéoplasiques.

Sur le terrain

Les chimiothérapies orales, déjà utilisées chez les sujets âgés, concerneront de plus en plus de sujets jeunes. Le Dr Jean-Marie Tigaud (Villeneuve-Saint-Georges) affirme que les médecins généralistes sont parfaitement habilités à suivre les chimiothérapies à domicile, qu'elles soient orales ou intraveineuses. Mais une collaboration étroite avec les cancérologues est indispensable : il faut « que l'on soit joignables... les uns avec les autres et les autres avec les uns », indique-t-il. L'oncologue doit consulter son patient aussi souvent que s'il s'agissait d'une chimiothérapie en milieu hospitalier. L'observance est améliorée en remettant au malade un carnet de liaison, comprenant un livret d'information et une enveloppe qui regroupe le nombre de boîtes pour chaque prise. Le Dr Régis Patte (HAD, Paris) insiste sur la nécessité de consigner par écrit tout ce qui est relatif au suivi, car les patients ont accès à leur dossier médical depuis la loi sur les droits des malades du 4 mars 2002 (lire page 11 à 13). ■

Rubrique :	Pge : 5
	2/2



La mise au point récente de molécules anticancéreuses disponibles par voie orale va faciliter le maintien des malades à domicile.

Rubrique :	Pge : 22
	1/2



Cancer : les patients un peu mieux écoutés

La Semaine nationale contre le cancer (du 18 au 24 mars) et le premier anniversaire de l'Espace de rencontres et d'information (ERI) ont donné l'occasion à la Ligue nationale contre le cancer de faire le point sur l'aide aux malades et à leurs familles. S'il reste beaucoup à faire pour améliorer la qualité de vie des patients, un changement des mentalités est en route.

Dans un ouvrage intitulé « Les malades prennent la parole », les témoignages de patients sont édifiants. Ils disent qu'on ne leur parle pas et qu'on ne les écoute pas. La Ligue contre le cancer œuvre au quotidien pour l'amélioration de la qualité de vie et de l'information des malades.

Elle a d'abord favorisé l'accès direct au dossier médical. Elle a aussi réalisé et largement diffusé des brochures d'information, souvent réécrites par les patients eux-mêmes. Toutes les facultés de médecine de France ont été mises en concurrence pour développer un enseignement de la communication aux étudiants du deuxième cycle et leur apprendre à « mieux » annoncer la survenance d'une maladie grave. Les facultés de Rouen et de Tours ont d'ailleurs mis sur place une telle formation. Une consultation de longue durée pour « l'annonce du diagnostic et de la récurrence » est à l'étude, afin que les médecins prennent le temps nécessaire pour dire la maladie et expliquer le traitement.

Le Pr Thomas Tursz dirige l'institut Gustave-Roussy. Il défend une nouvelle prise en charge du patient, avec un partage des connaissances. L'enjeu de cette médecine « réinventée » étant de réconcilier la science avec l'humanité. « On développe des soins très lourds, mais dans une ambiance guerrière. Il n'y a qu'à voir les intitulés de nos associations : "Ligue/lutte contre le cancer". Les patients ont trop

souvent la sensation de se trouver au sein d'un tribunal ou d'une usine. » Le contraste entre l'importance des gestes thérapeutiques et la façon dont le patient vit sa maladie est en effet indéniable.

L'hôpital ouvert au monde extérieur

« Il faut comprendre que nous avons en face de nous, non pas une tumeur, mais un patient, avec son environnement social et professionnel propre », explique Thomas Tursz. Il est vrai que les oncologues se sont fixé comme objectif principal de vaincre la maladie. Il faudrait davantage se pencher sur le malade, l'appréhender de façon globale. « Davantage prendre en compte le "Take care" britannique plutôt que le "Provide care" », insiste le spécialiste, soulignant également l'ouverture nécessaire de l'hôpital au monde extérieur, avec la collaboration plus active des sociologues, psychologues, anthropologues et économistes.

L'Espace de rencontres et d'information (ERI) est né d'un partenariat entre la Ligue nationale contre le cancer, l'institut Gustave-Roussy et le groupe Sanofi-Synthélabo. Un budget de 1 million de francs sur trois ans, assuré principalement par le laboratoire. Le Pr Tursz souligne l'engagement des industriels pharmaceutiques au service de la qualité de vie des patients. « Ce ne sont pas seulement des inventeurs et des marchands de médicaments, ils sont,

eux aussi, pourvoyeurs de soins. » Jean-François Dehecq, président-directeur général du groupe Sanofi-Synthélabo, confirme ces propos : « Depuis trente ans, nous bâtissons notre maison avec pour slogan "Faire une entreprise au service de la vie". »

L'ERI, c'est un lieu d'accueil, proche de la cafétéria de l'institut Gustave-Roussy. Anne Festa, l'animatrice, assure des permanences du lundi au vendredi, de 11 h 30 à 13 heures et de 14 heures à 17 heures. L'ERI rencontre un vrai succès auprès des patients, puisque, depuis son ouverture le 22 mars 2001, on compte plus de 2 000 visiteurs, soit une moyenne de douze par jour. De façon plus inattendue, ce centre apporte également du « bonheur » aux soignants, d'après le Pr Tursz. « Je les sens réellement plus motivés. Il y a quelques années, on aurait dit qu'un tel espace serait une perte d'énergie », insiste-t-il. « Les soignants viennent, eux aussi, s'imprégner des documents, pour en emprunter les mots », ajoute Anne Festa.

Considéré comme un être humain

Le Pr Henri Pujol, président de la Ligue contre le cancer, insiste sur le rôle capital d'Anne Festa : « Une personne non soignante qui soigne les patients, les soignants et les institutions. »

La plupart des patients viennent dans cet espace pour obtenir des renseignements sur leur patholo-

LE QUOTIDIEN DU MÉDECIN

Rubrique :	Pge : 22
	2/2

gie et leur traitement. Ils le font souvent en amont de leur visite médicale, afin de préparer les questions qu'ils poseront à leur médecin. Mais certains attendent avant tout une écoute. *« Beaucoup viennent raconter leur histoire. C'est souvent la première fois qu'ils parlent de leur maladie à quelqu'un d'autre que leur médecin »,* précise Anne Festa. *« Il y a des tas de questions que l'on n'ose pas poser à notre médecin, témoigne une patiente ; en rentrant dans son bureau, on voit la salle d'attente pleine à craquer, on se dit alors qu'on n'est pas tout seul et qu'il faut faire vite. »* Les questions

« annexes » à la maladie, touchant l'alimentation ou la sexualité, sont autant de sujets que les patients osent rarement aborder avec leur médecin, car ils préfèrent ne pas l'encombrer avec ce qu'ils considèrent comme des détails. Ils apprécient alors la disponibilité des personnels de santé hors la consultation, notamment au cours des réunions débats. *« Ces réunions sont un temps privilégié. On pose les questions qu'on a oublié de poser lors de la consultation. Et puis on se rend compte qu'on n'est pas tout seul, on se reconnaît dans les paroles des autres »,* précise cette même

patient.

ERI est la preuve « vivante » d'un changement de mentalités au sein du corps médical. Il devrait proposer bientôt une permanence nocturne, de 20 h 30 à 22 h 30.

Audrey BUSSIÈRE

Ligue nationale contre le cancer,
14, rue Corvisart, 75013 Paris,
tél. 01.53.55.24.00.

Institut Gustave-Roussy, 39, rue
Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif,
tél. 01.42.11.42.11.

Espace de rencontres et d'information
(ERI), tél. 01.42.11.61.83.



Appréhender le malade de façon globale

PHOTO PHANIE

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Données INSERM 2000 : 101 rue Tolbiac 75013 Paris
- (2) Données WHO parues dans Am J Clinical Pathology, 1982 , 77:123
- (3) Parkin DM et al., CA Cancer J Clin Onco, 1999, 49 : 33-64
- (4) **GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide
Cancer Base N°5 Lyon, IARC PRESS, 2001**
- (4') **Version Femina 27/10/2002 "Cancer du poumon : les femmes plus vulnérables**
- (5) **Breton JL, In Milleron B et Depierre A. Cancers Broncho-Pulmonaires, 1998 :
155-164**
- (6) Mountain, Chest 1997, 111: 11710-7
- (7) Ginsberg RJ et al., Cancer : Principles &Practice of Oncology. 5th
ed.1997 : 858-911
- (8) **Rapport Datamonitor : Drugs of Tomorrow 2002 in Lung Cancer
01/2002 Datamonitor USA: 1 Park Avenue 14th floor New York,
NY 10016-5802 USA <http://www.datamonitor.com>**
- (9) Les génériques à l'hôpital
<http://www.snip.fr> d'après les chiffres IMS Health et GERS
- (10) Le Figaro du 27/04/02 *annexe*
- (11) Dépêche APM (Agence de Presse Médicale) du 04/04/02 *annexe*
- (12) Document de formation Aventis Oncologie *annexe*
- (13) Le Quotidien du Médecin : 04/06/02 *annexe*
- (14) annexes presse KBP 2000 : Le Quotidien du 15/4/02, Le Figaro du
12/4/02, Le Monde du 12/4/02, Ouest France du 12/4/02
- (15) La cancérologie en 2001 tome 2, Harris Medical International 46
rue de l'Echiquier 75 010 Paris *annexe*
- (16) Libération du 20/05/02 page 12 : « Cancer : espoir en Floride » *annexe*
- (17) Le Quotidien du Médecin du 4/9/02 page 8 *annexe*
- (18) Les Echos du 20/08/2002 : « Astra Zeneca chute en bourse après une
déception sur un nouveau traitement anticancéreux » *annexe*
- (19) La Tribune du 26/9/2002, page 18 : « avis favorable des Etats-Unis à
l'anticancéreux d'AstraZeneca » *annexe*
- (20) Les Echos du 16/10/2002, page 20 : « Un anticancéreux d'AstraZeneca
lié au décès de 13 personnes au Japon » *annexe*
- (21) Dépêches AFP *annexe*
- (22) La Tribune du 08/07/02, page 12 : « le Japon autorise l'Iressa » *annexe*

- (23) Le Concours Médical du 08/06/02 « l'efficacité des anti-tyrosines-kinases »
- (24) www.faulding.com : "Faulding acquires rights to paclitaxel in Europe" *annexe*
- (25) Le Monde du 14/11/2002 page 20 : "Le prix des médicaments innovants" *annexe*
- (26) Les Echos du 12/08/2002 : « Cancer : Mattei veut créer une agence à l'américaine » *annexe*
- (27) Aujourd'hui du 4/11/2002 : « Lutte contre le cancer : La révolution »
- (28) Le Figaro 23/07/02 : « lutte anti-tabac : les raisons d'une campagne choc » *annexe*
- (29) Le Médecin Généraliste du 18/06/02 : « chimiothérapies ambulatoires : c'est parti ! » *annexe*
- (30) Le Quotidien du 25/3/02 : « Cancer : les patients un peu mieux écoutés » *annexe*

Nom – Prénom : ALJ Youssef

Titre de la thèse : Le Cancer du poumon : Etat des lieux, évolution des thérapeutiques et du marché

Résumé de la Thèse :

Le cancer du poumon reste la première cause de mortalité par cancer avec une forte prévalence chez les fumeurs.
Son diagnostic tardif (par rapport au cancer du sein par exemple) en fait un cancer dont le pronostic est plus défavorable.

A l'heure actuelle, on dispose de 4 chimiothérapies et d'une molécule de référence qui essaient de prolonger la survie, mais qui par ailleurs restent très agressives.

Cependant, il existe un espoir suscité par la recherche de thérapies ciblées, à la fois plus efficaces et surtout mieux tolérées, qui font une apparition prometteuse et qui viendront compléter dans le futur l'arsenal thérapeutique.

De plus le marché du poumon, dynamique au niveau des produits en développement, est en pleine mutation au niveau de l'environnement externe : politique, économique (génériques, maîtrise des dépenses), socioculturel ... et de l'environnement des prescripteurs.

Ce travail a pour objectif d'étudier les composantes de ce marché et ses tendances. Nous essaierons de dégager les enjeux pour les acteurs du marché ainsi que les perspectives pour les patients.

MOTS CLES :

Marché cancer du poumon chimiothérapie R&D mutation générique

JURY

PRESIDENT : Mr **Alain TRUCHAUD**, Professeur de Technologie Biomédicale, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS: - Mr **Christian MERLE**, Professeur de Galénique Faculté de Pharmacie
- Mr **Alain PINEAU**, Professeur de Toxicologie Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes
- Mr le Docteur **Erick ABRAHAM**, Médecin régional Taxotere® Poumon – Région Sud - Laboratoire Aventis Unité Opérationnelle Oncologie

Adresse de l'auteur : Youssef ALJ
105 Rue de Bagnolet 75 020 Paris