



AVRIL 2016

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

DÉVELOPPEMENT DES ANTICANCÉREUX ORAUX

/Projections à court, moyen
et long termes

e-cancer.fr

L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'Institut national du cancer est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique chargé de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Groupement d'intérêt public, il rassemble en son sein l'État, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les fédérations hospitalières et les organismes de recherche.

Ses missions

- Assurer une approche globale des pathologies cancéreuses
- Stimuler l'innovation
- Produire des expertises et recommandations pour les décideurs et professionnels de santé
- Animer les organisations territoriales en cancérologie
- Analyser les données pour mieux orienter l'action
- Informer et diffuser les connaissances liées aux cancers

L'Institut national du cancer pilote la mise en œuvre du Plan cancer 2014-2019 pour le compte des ministères chargés de la santé et de la recherche.

Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement les innovations au service des malades.

Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :

- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Ce document répond à l'Objectif 3 : accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques

Ce document doit être cité comme suit : © Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes, Collection Etats des lieux et des connaissances, INCa, avril 2016

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

COORDINATION

Chantal BELORGEY, Directrice des Recommandations du Médicament et de la Qualité de l'Expertise

Jonathan FINZI, Responsable de projets, Département Recommandations et Bon Usage du Médicament

Sophie NEGELLEN, Chef de projets, Département Recommandations et Bon Usage du Médicament

Thomas RIQUIER, Chargé de mission, Département Recommandations et Bon Usage du Médicament

CONTRIBUTION

Muriel DAHAN, directrice de la direction des Recommandations et du Médicament

SOMMAIRE

1.	CONTEXTE	7
2.	MÉTHODOLOGIE	7
	SITES CONSULTÉS ET DONNÉES RELEVÉES.....	7
	NOMBRE DE PATIENTS SOUS TRAITEMENT ORAL	7
	PRÉSENTATION DE LA DÉMARCHE ANALYTIQUE.....	7
3.	ÉTAT DES LIEUX DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE ET ÉVOLUTION DEPUIS 2010	8
3.1	ÉTAT DES LIEUX DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE	8
3.2	ÉVOLUTION DE L'OFFRE DES ANTICANCÉREUX DEPUIS 2010	10
4.	FOCUS SUR LES THÉRAPIES CIBLÉES ORALES	11
5.	ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SÉANCES ET DE SÉJOURS HOSPITALIERS POUR OU AVEC CHIMIOTHÉRAPIE À L'HÔPITAL	13
6.	IDENTIFICATION DES CONDITIONS NÉCESSAIRES À RÉUNIR AUTOUR DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE POUR QUE CEUX-CI IMPACTENT LE PARCOURS DE SOINS DES MALADES	14
6.1	LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE	14
6.2	CANCER DU REIN.....	15
7.	ANALYSE DE L'IMPACT DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS SOLIDES LES PLUS FRÉQUENTES (PROSTATE, SEIN, COLORECTAL, POUMON)	18
7.1	CANCER DE LA PROSTATE	18
7.2	CANCER DU SEIN	20
7.3	CANCER COLORECTAL	21
7.4	CANCER DU POUMON.....	22
8.	ANALYSE DE L'IMPACT DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE DANS LE TRAITEMENT DES HÉMOPATHIES MALIGNES LES PLUS FRÉQUENTES : MYÉLOME MULTIPLE ET LYMPHOME NON HODGKINIEN	25
8.1	MYÉLOME MULTIPLE	25
8.2	LYMPHOMES NON HODGKINIENS (Y COMPRIS LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES)	27
9.	LE DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX ANTICANCÉREUX INJECTABLES	29
9.1	LES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES : UN CHANGEMENT DE DIRECTION	29
9.2	PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DE L'OFFRE INJECTABLE	32
10.	CONCLUSION	35

POINTS ESSENTIELS

- Actuellement, **77 anticancéreux oraux disposent d'une AMM**. Il s'agit majoritairement de thérapies ciblées (39 %). Celles-ci ont été mises sur le marché de façon très soutenue sur les cinq dernières années.
- Cet essor de la chimiothérapie orale, porté par les thérapies ciblées, ne semble pas se confirmer en 2015, année durant laquelle davantage de traitements injectables que de traitements oraux ont été autorisés en cancérologie (6 *versus* 5).
- L'arrivée de nombreux nouveaux médicaments oraux depuis 2010 ne s'est pas accompagnée d'une baisse du nombre de séances et séjours hospitaliers pour ou avec chimiothérapie.
- La leucémie myéloïde chronique (LMC) et le cancer du rein sont des modèles intéressants où la stratégie thérapeutique repose essentiellement sur des traitements par voie orale (les GIST également). Pour ces pathologies, on note :
 - un nombre conséquent de traitements oraux avec des taux de réponse et des durées de traitement significatives ;
 - des médicaments développés sur la base d'un rationnel biologique bien appréhendé ;
 - une utilisation de ces traitements de façon précoce dans la stratégie thérapeutique (stade localisé ou en 1^{re} ligne de traitement) ;
 - une utilisation de plusieurs lignes de traitements oraux possible ;
 - une place marginale des traitements injectables dans la stratégie thérapeutique.
- L'analyse de la situation actuelle et à venir dans un panel de cancers¹ révèle que les arsenaux thérapeutiques utilisés pour leur traitement sont composés de traitements injectables et oraux. Lorsque de nouveaux médicaments oraux arrivent, ceux-ci le sont le plus souvent utilisés de façon séquentielle aux traitements injectables, sans les remplacer. Rarement, les traitements oraux permettent de repousser les traitements injectables pour des lignes de traitement plus tardives (3^e ligne et plus).

Les thérapies ciblées orales, lorsqu'elles ciblent une addiction oncogénique inconstamment présente chez les patients, ne peuvent s'adresser qu'à une minorité de patients. C'est par exemple le cas des inhibiteurs d'ALK dans le cancer du poumon (1 à 2 % des patients avec un cancer pulmonaire). Les autres patients continuent d'être traités par les traitements disponibles (injectables le plus souvent).

 - **CANCER DE LA PROSTATE** : la place des traitements anticancéreux oraux est conséquente dans le traitement du cancer de la prostate, notamment depuis l'arrivée de nouvelles hormonothérapies. Ces nouveaux traitements se sont insérés dans la stratégie thérapeutique. Il n'a pas été identifié de traitements oraux à venir susceptibles de renforcer cette place. À l'inverse, l'utilisation plus précoce du docétaxel (injectable) dans la stratégie thérapeutique devrait augmenter le nombre de séjours et séances pour ou avec chimiothérapies conventionnelles injectables.
 - **CANCER DU SEIN** : dans les cancers du sein localisés, il n'est pas attendu d'évolution particulière de la pratique de la chimiothérapie qui repose actuellement sur des molécules injectables et, chez les femmes ayant un cancer du sein hormono-dépendant, sur l'hormonothérapie orale.
 - Dans les cancers du sein hormono-dépendants avancés, la place des traitements anticancéreux oraux est majeure. Une dynamique de développement associant des thérapies ciblées à des hormonothérapies s'est amorcée pour augmenter l'efficacité des

¹ Sélectionnés sur des critères de fréquence (incidence et/ou prévalence)

traitements ou constituer un traitement de sauvetage chez les femmes en échec d'une hormonothérapie.

À long terme, et en fonction des succès dans les développements cliniques, le recours à un traitement injectable pourrait être retardé de façon significative. Il faut cependant noter qu'en cas de surexpression HER2, un traitement par anticorps anti-HER2 injectable en 1^{re} intention est la règle.

- Dans les cancers du sein hormono-indépendants, les traitements anticancéreux injectables sont incontournables.

→ **CANCER COLORECTAL** : le traitement des cancers colorectaux s'appuie avant tout sur les traitements injectables. La capécitabine est une alternative orale au 5FU injectable mais son utilisation est faite en association à d'autres médicaments injectables.

De nouveaux traitements anticancéreux oraux viennent compléter la stratégie thérapeutique, en dernière ligne de traitement, mais ne sont pas susceptibles à court/moyen terme de modifier la pratique de la chimiothérapie des lignes antérieures.

→ **CANCER DU POUMON** : Chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec mutation de l'EGFR (10 %) ou des anomalies d'ALK (3 à 5 %), la place des traitements anticancéreux oraux est majeure. Une dynamique de développement est engagée pour mettre à disposition les traitements oraux (thérapie ciblée) de nouvelle génération afin de contrôler encore plus durablement la maladie des patients. Les lignes séquentielles de traitements oraux (thérapies ciblées) permettent de retarder de façon significative le recours aux chimiothérapies conventionnelles injectables. Néanmoins, ces traitements ne s'adressent qu'à une minorité de patients. La place des immunothérapies injectables (anti-PD1 actuellement) dans le traitement de ces patients est difficile à préciser (deuxième ligne actuellement mais des développements en première ligne). Il faut également noter que des développements sont en cours sur d'autres voies oncogéniques (notamment BRAF et ROS1) mais là encore, celles-ci ne sont présentes que chez une faible proportion de patients.

Chez les autres patients atteints d'un cancer du poumon, les traitements injectables sont incontournables.

→ **MYÉLOME MULTIPLE** : les traitements oraux sont utilisés en monothérapie ou en association à des traitements oraux ou injectables. La place des traitements injectables reste importante malgré l'arrivée de nouveaux traitements oraux et pourrait même prendre de l'ampleur compte tenu de l'arrivée de nouveaux anticancéreux injectables avec des mécanismes d'action originaux.

→ **LYMPHOMES NON HODGKINIENS** : les traitements oraux sont en nombre restreint dans l'arsenal thérapeutique des LNH et ceux-ci sont relativement récents. Si ce n'est pas déjà le cas, leur utilisation semble à l'avenir s'orienter vers une utilisation en combinaison avec les traitements injectables. Pour l'ensemble de ces raisons, la pratique majoritaire dans les LNH est - et devrait rester- la chimiothérapie injectable.

- Il existe un essor très important des traitements injectables dans de nombreux types de cancer. Les nouvelles immunothérapies (anti-PD1 et anti-PD-L1) relativisent à elles seules l'ampleur du virage ambulatoire annoncée par certains compte tenu de leur efficacité probante et de leur large utilisation à venir.

L'association concomitante de traitements anti cancéreux de diverses classes (thérapie ciblée, immunothérapie, cytotoxiques) et de modalités d'administration différentes (orale, injectable) représente le traitement de demain. De très nombreux essais sont en cours sur ces combinaisons.

De nouveaux traitements sont en développement et sont susceptibles de modifier l'organisation des soins, notamment les CAR-T. En effet, ces traitements constituent une évolution technologique forte et peuvent offrir une solution thérapeutique de dernier recours, essentiellement en hématologie, au prix d'une production actuellement complexe du fait de nombreuses étapes techniques (plasmaphérèse, ré-ingénierie du récepteur, culture cellulaire, ré-injection) avec des rendements inconstants.

1. CONTEXTE

Ce rapport a pour objectif d'évaluer la place actuelle et à venir des anticancéreux oraux par rapport aux médicaments injectables dans le traitement des cancers.

Il convient de souligner le caractère précautionneux de ce rapport d'analyse, compte tenu de la très forte dynamique actuelle et à venir de la recherche en cancérologie.

2. MÉTHODOLOGIE

Sites consultés et données relevées

- Site de l'European Medicines Agency (EMA)
- Site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)
- Site de la Food Drug Agency (FDA)

Nombre de patients sous traitement oral

Le nombre de patients sous traitement oral a été calculé à partir des données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) pour les traitements ambulatoires (données régime général, y compris les sections locales mutualistes, France entière, pour les médicaments délivrés en ville et en rétrocession). Ces données ont été fournies à l'Institut par la CNAMTS.

Présentation de la démarche analytique

L'analyse et les projections ont été réalisées sur les quatre tumeurs solides les plus incidentes en France ainsi que sur les myélomes multiples et les lymphomes non hodgkiniens.

Dans un premier temps, un état des lieux des traitements anticancéreux disposant d'une AMM à la date du 15 avril 2016 a été réalisé pour chacun de ces types de cancer. L'analyse prospective a été faite en repérant :

- les médicaments en attente de leur AMM européenne (avis favorable du CHMP de l'EMA)
- les médicaments disposant d'une AMM américaine octroyée par la FDA depuis 2015 mais non encore autorisés en Europe
- les médicaments disposant d'une désignation breakthrough therapy² par la FDA

Pour chaque pathologie cancéreuse, une analyse typologique a été réalisée avec comme point d'appui des critères communs observés dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et le cancer du rein qui sont deux pathologies majoritairement traitées en ambulatoire.

² La *breakthrough therapy designation* est accordée par la FDA pour les nouveaux médicaments susceptibles de traiter une maladie grave sur la base de données cliniques préliminaires (idéalement, en fin d'essai de phase 2) suggérant un bénéfice clinique significatif par rapport aux thérapies existantes. Ce processus permet d'accélérer le développement et l'évaluation de la molécule.

3. ÉTAT DES LIEUX DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE ET ÉVOLUTION DEPUIS 2010

3.1 État des lieux des anticancéreux par voie orale³

77 anticancéreux par voie orale disposent actuellement d’une AMM. Il s’agit majoritairement de thérapies ciblées (39 %) et de chimiothérapies conventionnelles (38 %) (Figure 1). La liste des anticancéreux oraux autorisés est disponible en annexe.

Figure 1. Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique

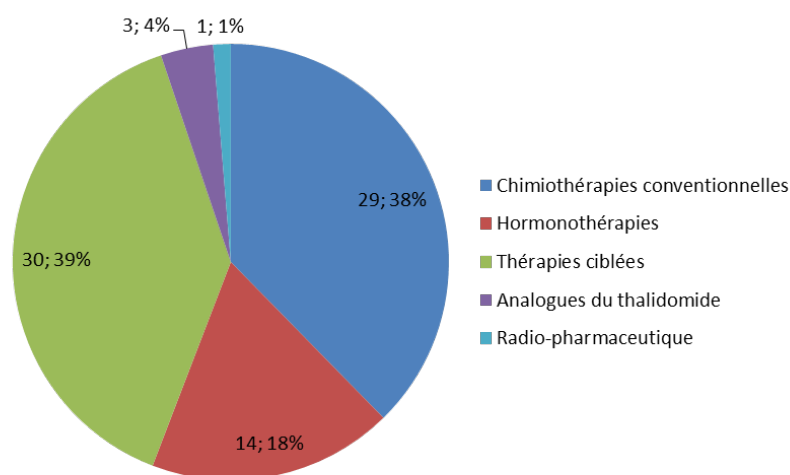


Tableau 1. Liste des traitements anticancéreux oraux (avril 2016)

Spécialité	DCI
Hexastat	altretamine
Bosulif	bosutinib
Vercyte	pipobroman
Glivec	imatinib
Estracyt	estramustine
Revlimid	lenalidomide
Iclusig	ponatinib
Thalidomide CLG	thalidomide
Jakavi	ruxolitinib
Celltop	etoposide
Sprycel	dasatinib
Natulan	procarbazine
Vesanoid	tretinoïne
Imnovid	pomalidomide
Tasigna	nilotinib
Erivedge	vismodegib
Chloraminophene	chlorambucil
Myleran	busulfan
Hydrea	hydroxycarbamide

³ Données disponibles au 13 avril 2016

Giotrif	afatinib
Purinethol	mercaptopurine
Belustine et Gé	lomustine
Methotrexate Bellon	methotrexate
Endoxan	cyclophosphamide
Alkeran	melfhalan
Zavedos	idarubicine
Capsion	iodure de sodium I131
Temodal et Gé	temozolomide
Lanvis	tioguanine
Iressa	gefitinib
Xeloda	capecitabine
UFT	tegafur/uracile
Navelbine	vinorelbine
Targretin	bexarotene
Mekinist	trametinib
Fludara	fludarabine
Lysodren	mitotane
Xagrid	anagrelide
Tafinlar	dabrafenib
Tarceva	erlotinib
Xalkori	crizotinib
Zelboraf	vemurafenib
Zykadia	ceritinib
Afinitor	everolimus
Hycamtin	topotecan
Inlyta	axitinib
Nexavar	sorafenib
Sutent	sunitinib
Votrient	pazopanib
Xtandi	enzalutamide
Teysuno (non remboursé)	tegafur / gimeracil / oteracil
Zytiga	acetate d'abiraterone
Anandron	nilutamide
Androcur	cyprotérone
Xaluprine (non remboursé)	mercaptopurine monohydrate
Arimidex et Gé	anastrozole
Aromasine et Gé	exemestane
Caprelsa	vandetanib
Casodex et Gé	bicalutamide
Cometriq	cabozantinib
Distilbene	diethylstilbestrol
Eulexine et Gé	flutamide
Fareston	toremifene
Farlutal	médroxyprogestérone
Femara et Gé	letrozole
Imbruvica	ibrutinib
Lenvima	lenvatinib
Lynparza	olaparib
Megace	megestrol acetate
Nolvadex	tamoxifene
Odomzo	sonidegib
Stivarga	regorafenib
Tyverb	lapatinib
Vargatef (non remboursé)	nintedanib
Farydak	panobinostat

Zydelig	idelalisib
Lonsurf	trifluridine / tipiracil

En règle générale, et de façon systématique pour les traitements les plus récents, la prescription des anticancéreux oraux est réservée aux médecins spécialistes (oncologie médicale ou hématologie) ou ayant une compétence spécifique en cancérologie. La dispensation des anticancéreux oraux est quant à elle majoritairement réalisée en officine. Moins d'une dizaine d'anticancéreux par voie orale (n=9) sont dispensés par les hôpitaux aux patients ambulatoires (en rétrocession). Les traitements oraux disponibles en ATU sont également dispensés en rétrocession de façon provisoire.

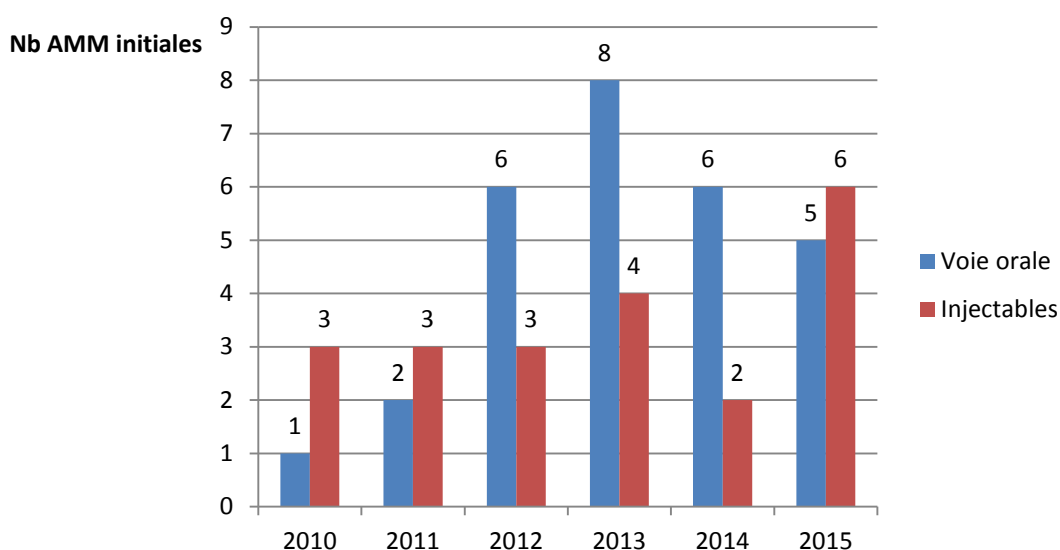
3.2 Évolution de l'offre des anticancéreux depuis 2010

Parmi l'ensemble des nouveaux traitements anticancéreux autorisés⁴ depuis 2010, plus de la moitié sont des traitements administrés par voie orale (principalement des thérapies ciblées). Une vague d'autorisations de nouveaux traitements oraux a été observée entre 2012 et 2014 (Figure 2).

Cependant, même si l'essor de la chimiothérapie orale se confirme, il ne semble pas se faire au détriment de la chimiothérapie injectable ; en 2015, davantage de traitements injectables que de traitements oraux ont été autorisés.

Notons qu'une partie de ces traitements injectables sont des immunothérapies et notamment des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ou inhibiteurs du checkpoint) qui connaissent un essor considérable. Ce point est développé dans la dernière partie du rapport.

Figure 2. Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015



Source : EMA – Traitement INCa 2016

⁴ Traitements ayant obtenu une première AMM, les traitements déjà autorisés et obtenant une extension d'indication ne sont pas comptabilisés

4. FOCUS SUR LES THÉRAPIES CIBLÉES ORALES

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase oraux) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux injectables).

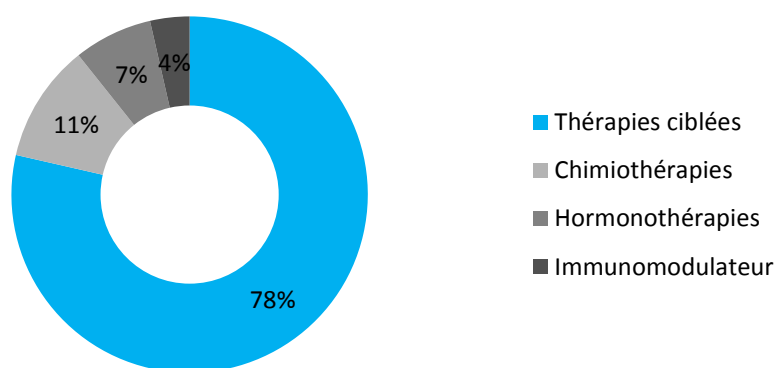
Les thérapies ciblées sont un groupe de molécules hétérogènes, ciblant les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement, mais répondant toutes à des concepts et problématiques similaires en lien avec le rationnel biologique qui a sous-tendu leur développement. Il s'agit notamment d'un schéma thérapeutique au long cours ainsi que l'existence de phénomènes de résistance acquise et d'hétérogénéité tumorale pouvant toucher l'expression de leurs cibles pharmacologiques.

Les thérapies ciblées font partie de ce que l'on appelle la « médecine de précision ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs.

La prescription de ces traitements est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient.

Parmi les nouveaux traitements oraux du cancer autorisés entre 2010 et 2015, 22/28 sont des thérapies ciblées (Figure 3).

Figure 3. Répartition des anticancéreux par voie orale autorisés entre 2010 et 2015 en fonction de leur classe pharmacologique



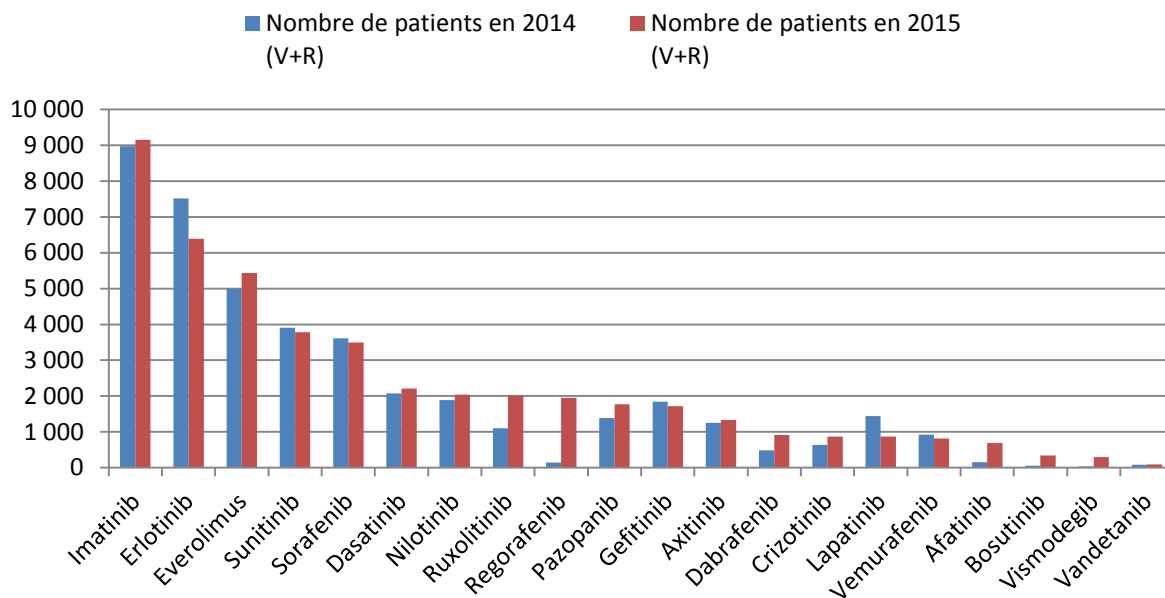
Les thérapies ciblées par voie orale intéressent peu de malades au regard de la population globale des personnes atteintes d'un cancer en France.

Notons que certaines localisations tumorales ne bénéficient pas de ces traitements, en raison de l'absence d'identification d'altération moléculaire pouvant faire l'objet d'une application thérapeutique efficace.

La taille des populations traitées par ces médicaments est extrêmement variable en fonction des molécules (Figure 4). Les indications thérapeutiques des thérapies ciblées, bien que nombreuses, visent quasi exclusivement des situations avancées - voire très avancées - de la

maladie et donc des populations moins importantes. Lorsqu'un biomarqueur est associé à la prescription d'une thérapie ciblée, celle-ci peut ne s'adresser qu'à une part marginale des patients ; c'est par exemple le cas des inhibiteurs d'ALK dans le cancer du poumon (1 à 2 % des patients avec un cancer pulmonaire).

Figure 4. Nombre de malades traités par un anticancéreux par voie orale en 2014 et en 2015



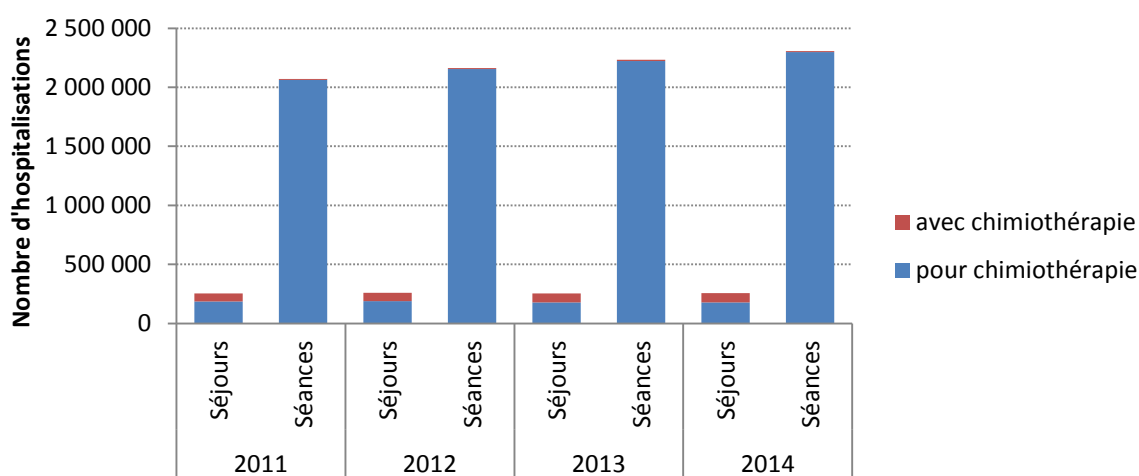
Il faut noter qu'un malade peut recevoir plusieurs thérapies ciblées orales différentes la même année. Il est comptabilisé dans chaque population de traitement qui le concerne.

V+R : ville et rétrocession Source : Données CNAMTS (données régime général y compris sections locales mutualistes) – traitement INCa 2016

5. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SÉANCES ET DE SÉJOURS HOSPITALIERS POUR OU AVEC CHIMIOTHÉRAPIE À L'HÔPITAL

L'arrivée de nombreux nouveaux médicaments oraux depuis 2010 ne s'est pas accompagnée d'une baisse du nombre de séances et séjours hospitaliers pour ou avec chimiothérapie (Figure 5).

Figure 5. Nombre d'hospitalisations en séjours et séance pour ou avec chimiothérapie de 2011 à 2014 Source : PMSI – Traitement INCa



Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer ce phénomène :

- un nombre trop faible de patients est concerné par les thérapies ciblées ;
- une utilisation des anticancéreux par voie orale en combinaison avec les injectables (association concomitante) s'observe ;
- une utilisation des anticancéreux par voie orale de façon séquentielle aux traitements injectables (c'est-à-dire sans s'y substituer) s'observe également.

Face à ce constat, un travail a été réalisé pour déterminer les conditions nécessaires permettant d'observer un impact des traitements anticancéreux oraux sur la pratique de la chimiothérapie des cancers ; c'est-à-dire un transfert de l'hôpital vers la ville.

6. IDENTIFICATION DES CONDITIONS NÉCESSAIRES À RÉUNIR AUTOUR DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE POUR QUE CEUX-CI IMPACTENT LE PARCOURS DE SOINS DES MALADES

Deux localisations ont servi de base à la réflexion : la leucémie myéloïde chronique (LMC) et le cancer du rein.

6.1 Leucémie myéloïde chronique

Il s'agit d'une hémopathie maligne rare qui a concerné 807 nouveaux cas en France en 2012⁵. La liste des traitements anticancéreux autorisés dans le traitement des patients atteints de LMC est présentée dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Traitements autorisés pour le traitement de la LMC en France en avril 2016

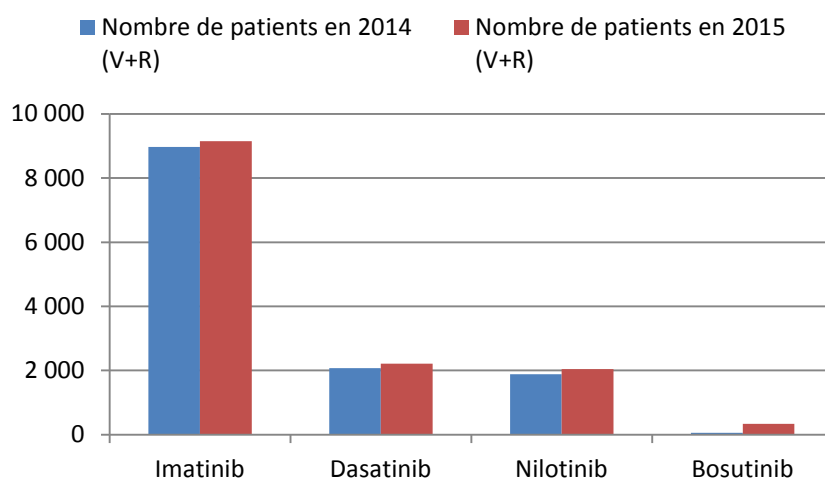
Nom de spécialité	Dénomination commune internationale (DCI)	Classe pharmacologique	Voie d'administration
Myleran	busulfan	Chimiothérapie conventionnelle	PO
Hydrea	hydroxycarbamide	Chimiothérapie conventionnelle	PO
Purinethol	mercaptopurine	Chimiothérapie conventionnelle	PO
Roferon A	interferon alpha 2a	Immunothérapie	SC
IntronA	interferon alpha 2b	Immunothérapie	SC/IV
Glivec	imatinib	Thérapie ciblée	PO
Sprycel	dasatinib	Thérapie ciblée	PO
Tasigna	nilotinib	Thérapie ciblée	PO
Bosulif	bosutinib	Thérapie ciblée	PO
Iclusig	ponatinib	Thérapie ciblée	PO

PO : voie orale ; SC : voie sous-cutanée ; IV : voie intraveineuse

En pratique, l'arrivée de l'imatinib (thérapie ciblée par voie orale) en 2001 a révolutionné le traitement de cette maladie et a permis sa chronicisation. Depuis, d'autres traitements oraux de seconde puis de troisième génération ont été commercialisés et sont proposés aux patients en échec de traitement ou ne le tolérant plus. Actuellement, les patients atteints de LMC sont traités par une ou plusieurs lignes successives de traitements, tous administrés par voie orale (hors essais cliniques).

⁵ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012, Partie 2 – Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire, 2013. 88 p. ISBN 978-2-11-138347-0.

Figure 6. Nombre de malades traités par imatinib, dasatinib, nilotinib et bosutinib en 2014 et en 2015



Il faut noter qu'un malade peut recevoir plusieurs thérapies ciblées orales différentes la même année. Il est comptabilisé dans chaque population de traitement qui le concerne.

Ces traitements ont pu être utilisés dans d'autres types de cancers, notamment l'imatinib.

Le ponatinib n'apparaît pas dans la figure car son financement suit un circuit exceptionnel.

V+R : ville et rétrocession

Source : Données CNAMTS (données régime général y compris sections locales mutualistes) – traitement INCa 2016

L'utilisation large des inhibiteurs de tyrosines kinases a transformé en profondeur le pronostic de ces affections : la médiane de survie des patients est par exemple passée de 90 à 210 mois aux États-Unis depuis leur arrivée sur le marché⁶.

6.2 Cancer du rein

Le nombre de nouveaux cas de cancers du rein en France était estimé à 11 090 en 2011 (environ 3 % de l'ensemble des cancers et 7e rang des localisations tumorales solides)⁷. La liste des traitements anticancéreux autorisés dans le traitement des patients atteints de cancer du rein est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

La survie nette à 5 ans s'améliorait aussi durant la dernière décennie, passant de 61 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 72 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010. Après standardisation, les chiffres correspondants étaient de 59 % et de 72 %⁸.

⁶ Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012;119(9):1981-7.

⁷ Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014;62:95-108.

⁸ Anne Cowppli-Bony, Zoé Uhry, Laurent Remontet, Anne-Valérie Guizard, Nicolas Voirin, Alain Monnereau, Anne-Marie Bouvier, Marc Colonna, Nadine Bossard, Anne-Sophie Woronoff, Pascale Grosclaude. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides, Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2016. 274 p. ISBN : 979-10-289-0207-0.*

Tableau 3. Traitements autorisés dans le traitement des cancers du rein en 2016

Nom spécialité	de	Dénomination commune internationale (DCI)	Classe pharmacologique	Voie d'administration
Cosmegen		dactinomycine	Chimiothérapie conventionnelle	IV
Oncovin		vincristine	Chimiothérapie conventionnelle	IV
Velbe		vinblastine	Chimiothérapie conventionnelle	IV
Proleukin		aldesleukine	Immunothérapie	SC
Roferon A		interferon alpha 2a	Immunothérapie	SC
Avastin		bevacizumab	Thérapie ciblée	IV
Torisel		temsirolimus	Thérapie ciblée	IV
Afinitor		everolimus	Thérapie ciblée	PO
Inlyta		axitinib	Thérapie ciblée	PO
Nexavar		sorafenib	Thérapie ciblée	PO
Sutent		sunitinib	Thérapie ciblée	PO
Votrient		pazopanib	Thérapie ciblée	PO

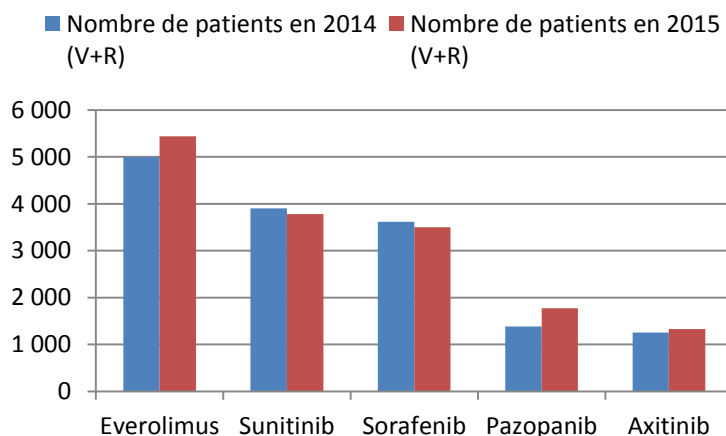
PO : voie orale ; SC : voie sous-cutanée ; IV : voie intraveineuse

En pratique, l'arrivée des inhibiteurs oraux (en vert dans le tableau) a permis un allongement de la survie des patients. Le sunitinib et le pazopanib peuvent être prescrits en 1^{re} ligne de traitement des cancers du rein métastatiques. Chez les patients en échec de ces traitements, ou ne les tolérant pas, les autres inhibiteurs oraux peuvent ensuite être proposés.

La place des traitements injectables autorisés dans le traitement des cancers du rein apparaît marginale actuellement.

Il faut cependant noter que le nivolumab, une immunothérapie anti-PD-1 injectable, a reçu un avis favorable de l'agence européenne du médicament (EMA) dans le traitement des cancers du rein. Compte tenu des résultats observés avec ce traitement en comparaison à l'évérolimus, il est fort probable que celui-ci devienne le traitement de référence (sous réserve de son intégration dans le panier de soins) en 2^e ligne de traitement des cancers du rein métastatiques. Si tel était le cas, les patients atteints d'un cancer du rein devraient recourir plus fréquemment à l'hospitalisation afin de s'y voir administrer leur traitement anticancéreux injectable.

Figure 7. Nombre de malades traités par évérolimus, sunitinib, sorafenib, pazopanib et axitinib en 2014 et en 2015



Il faut noter qu'un malade peut recevoir plusieurs thérapies ciblées orales différentes la même année. Il est comptabilisé dans chaque population de traitement qui le concerne. Ces traitements ont pu être utilisés dans d'autres types de cancers, notamment l'évérolimus, le sunitinib et le sorafenib.

Le cancer du rein et la leucémie my lo ide chronique sont des modèles intéressants pour décrire le parcours de soins de personnes atteintes d'un cancer en ambulatoire et où les patients sont quasi exclusivement (dans le cas de la LMC⁹) ou très majoritairement (dans le cas du cancer du rein) traités par des anticancéreux oraux.

Ces deux pathologies partagent les caractéristiques suivantes :

- un nombre conséquent de traitements oraux avec des taux de réponse et des durées de traitement significatives ;
- des médicaments développés sur la base d'un rationnel biologique bien appréhendé ;
- une utilisation de ces traitements de façon précoce dans la stratégie thérapeutique (stade localisé ou en 1^{re} ligne de traitement) ;
- une utilisation de plusieurs lignes de traitements oraux possible ;
- une place marginale des traitements injectables dans la stratégie thérapeutique.

Cependant l'arrivée de nouvelles immunothérapies (injectables) pourrait changer la donne dans le cancer du rein.

⁹ C'est également le cas des tumeurs gastro-intestinales (GIST)

7. ANALYSE DE L'IMPACT DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS SOLIDES LES PLUS FRÉQUENTES (PROSTATE, SEIN, COLORECTAL, POUMON)

7.1 Cancer de la prostate

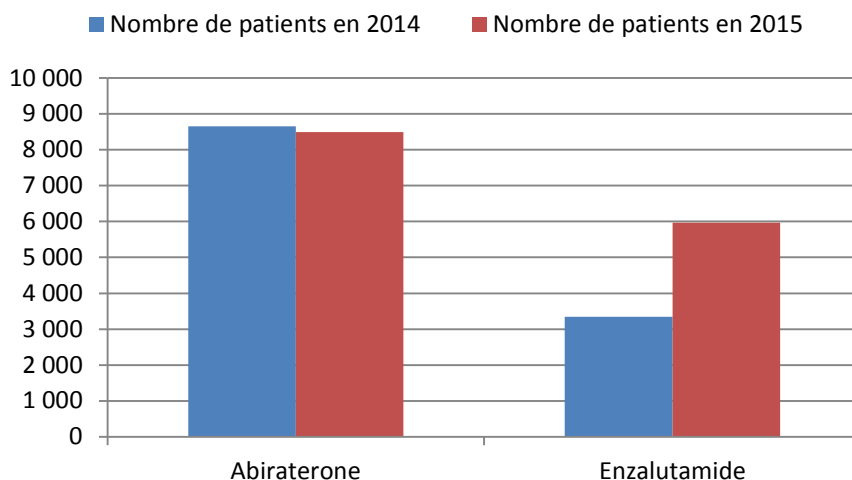
Il s'agit du premier cancer en termes d'incidence avec 53 900 nouveaux cas par an (données 2011).

L'arsenal thérapeutique actuel comprend :

- 22 anticancéreux dont 8 (36 %) sont administrés par voie orale et 9 (41 %) par voie sous cutanée et également destinés à un usage ambulatoire.
- À une exception près (Estracyt®), les traitements oraux dans le cancer de la prostate sont des hormonothérapies.
- Les hormonothérapies sont utilisées à tous les stades de la maladie, en traitement adjuvant et en traitement métastatique.
- Deux nouvelles hormonothérapies par voie orale (acétate d'abiratérone - AMM initiale en septembre 2011, et enzalutamide – AMM initiale en juin 2013) sont venues récemment compléter l'arsenal thérapeutique. Elles sont indiquées :
 - dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel ;
 - dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Ces deux hormonothérapies constituent des lignes de traitements supplémentaires chez les patients résistants à la castration chez qui elles allongent le « temps sous traitement par voie orale » (Figure 8).

Figure 8. Nombre de malades traités par abiratéron et enzalutamide en 2014 et en 2015



Il faut noter qu'un malade peut recevoir plusieurs thérapies ciblées orales différentes la même année. Il est comptabilisé dans chaque population de traitement qui le concerne.

Source : Données CNAMTS (données régime général y compris sections locales mutualistes) – traitement INCa 2016

Il faut noter que dans le cancer de la prostate, la place de la chimiothérapie injectable (docétaxel) est également en train d'évoluer. Elle était auparavant utilisée chez des patients ayant une maladie avancée résistance à la castration. Elle serait désormais utilisée de façon plus précoce, avant la mise en route d'un traitement par hormonothérapie.

L'analyse prospective (avis CHMP, AMM américaine et *Breakthrough Therapy*) n'a pas permis d'identifier de nouveaux traitements oraux à venir dans cette indication.

Le tableau 4 ci-dessous présente une analyse typologique du cancer de la prostate en regard des conditions nécessaires retenues autour des anticancéreux par voie orale pour que ceux-ci impactent le parcours de soins des malades.

Tableau 4. Analyse typologique du cancer de la prostate

Critères	Résultats
Part élevée de traitements oraux ?	36 % par voie orale et 41 % par voie sous cutanée
Schémas au long cours des traitements oraux	Oui
Développement sur rationnel biologique bien appréhendé	Oui (notamment les nouvelles hormonothérapies développées pour dépasser une résistance à la castration)
Utilisation précoce dans la stratégie thérapeutique	Oui avec cependant un recul lié à une utilisation nouvelle du docétaxel injectable chez les hormono-naïfs
Utilisation possible de plusieurs lignes de traitements oraux	Oui
Place marginale des traitements injectables	Non

En synthèse

La place des traitements anticancéreux oraux est conséquente dans le traitement du cancer de la prostate par chimiothérapie, notamment depuis l'arrivée de nouvelles hormonothérapies. Ces nouveaux traitements se sont insérés dans la stratégie thérapeutique. Il n'a pas été identifié de traitements oraux à venir susceptibles de renforcer cette place. À l'inverse, l'utilisation plus précoce du docétaxel (injectable) dans la stratégie thérapeutique devrait augmenter le nombre de séjours et séances pour ou avec chimiothérapie.

7.2 Cancer du sein

Il s'agit du deuxième cancer en France en termes d'incidence, avec 48 800 nouveaux cas par an (données 2012).

L'arsenal thérapeutique actuel comprend :

- 48 anticancéreux autorisés dans le traitement des cancers du sein dont 14 (24 %) sont administrés par voie orale. Un nouveau traitement (palbociclib, Ibrance®) est disponible dans le cadre d'une ATU.
- Les traitements oraux sont des chimiothérapies conventionnelles (n=4) et des thérapies ciblées (n=3, dont le palbociclib) indiquées dans les stades avancés ainsi que des hormonothérapies (n=7) indiquées dans les stades localisés et dans les stades avancés.
- Deux nouvelles thérapies ciblées orales sont venues récemment compléter l'arsenal thérapeutique pour le traitement des cancers du sein :
 - l'évérolimus, dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase ;
 - le palbociclib, disponible en ATU de cohorte, en cours d'évaluation dans une indication proche de celle de l'évérolimus.

Ces deux thérapies ciblées sont indiquées chez des femmes éligibles à des traitements par hormonothérapie orale. Par rapport aux hormonothérapies orales, elles constituent une option plus efficace ou une option de « rattrapage ». De ce fait, elles allongent le « temps sous traitement par voie orale » des malades.

L'évérolimus et le palbociclib ont été développés pour améliorer le contrôle de la maladie des femmes hormono-dépendantes, en association à une hormonothérapie. Ces traitements oraux ne devraient pas modifier profondément le parcours de soins puisqu'ils s'adressent à des patients déjà traités par anticancéreux oraux même si le gain d'efficacité de ces associations devrait se traduire par un allongement du temps sous traitement oral.

Il faut souligner que l'association d'une thérapie ciblée à une hormonothérapie génère potentiellement plus d'effets indésirables nécessitant donc un suivi renforcé, et potentiellement des ré-hospitalisations pour toxicité.

L'analyse prospective (avis CHMP, AMM américaine et Breakthrough Therapy) n'a pas permis d'identifier de nouveaux traitements oraux à venir.

Le tableau 5 présente une analyse typologique du cancer du sein en regard des conditions nécessaires retenues autour des anticancéreux par voie orale pour que ceux-ci impactent le parcours de soins des malades.

Tableau 5. Analyse typologique du cancer du sein

Critères	Résultats
Part élevée de traitements oraux	24 % (essentiellement des hormonothérapies ou des thérapies ciblées utilisées avec l'hormonothérapie)
Schémas au long cours des traitements oraux	Oui
Développement sur rationnel biologique bien appréhendé	Oui
Utilisation précoce dans la stratégie thérapeutique	Oui
Utilisation possible de plusieurs lignes de traitements oraux	Oui et Non
Place marginale des traitements injectables	Non

En synthèse

Dans les cancers du sein localisés, il n'est pas attendu d'évolution particulière de la pratique de la chimiothérapie qui repose actuellement sur des molécules injectables et, chez les femmes ayant un cancer du sein hormono-dépendant, sur l'hormonothérapie orale.

Dans les cancers du sein hormono-dépendants avancés, la place des traitements anticancéreux oraux est majeure. Une dynamique de développement associant des thérapies ciblées à des hormonothérapies s'est amorcée pour augmenter l'efficacité des traitements ou constituer un traitement de sauvetage chez les femmes en échec d'une hormonothérapie. À long terme, et en fonction des succès dans les développements cliniques, le recours à un traitement injectable pourrait être retardé de façon significative. Il faut cependant noter qu'en cas de surexpression HER2 (environ 30 % des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé sont HER2 +), un traitement par anticorps anti-HER2 injectable en 1^{re} intention reste la règle.

Dans les cancers du sein hormono-indépendants, les traitements anticancéreux injectables sont incontournables.

7.3 Cancer colorectal

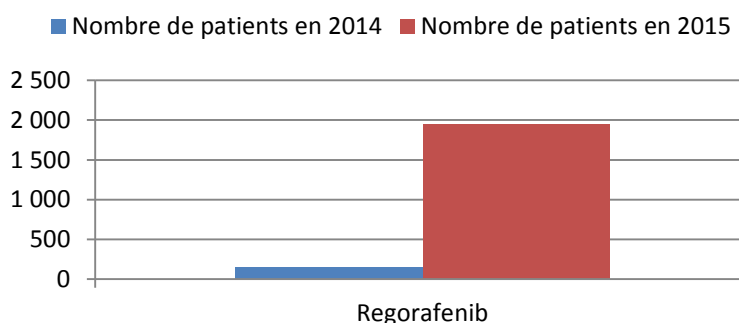
Il s'agit du troisième cancer en France en termes d'incidence, avec 23 200 nouveaux cas chez l'homme et 18 950 nouveaux cas chez la femme par an (données 2012).

L'arsenal thérapeutique actuel comprend :

- 13 anticancéreux autorisés dans le traitement des cancers colorectaux dont 3 (23 %) sont administrés par voie orale.
- Les traitements oraux sont des chimiothérapies conventionnelles (n=3) et une thérapie ciblée. La capécitabine est le traitement oral le plus utilisé. Ce médicament est indiqué dans les stades localisés ou avancés. Cependant, son utilisation est fréquemment faite en association à des médicaments injectables, nécessitant de fait le recours à des séjours ou séances en établissement hospitalier.
- Un traitement oral est venu récemment compléter l'arsenal thérapeutique pour le traitement des cancers colorectaux : le régorafénib (Stivarga®).

Ce traitement est indiqué chez des patients en impasse thérapeutique, ayant reçu l'ensemble des autres traitements disponibles ou non éligibles à ces mêmes traitements. Par conséquent, le régorafénib ne se substitue pas à la chimiothérapie injectable mais est une option supplémentaire pour les patients (Figure 9).

Figure 9. Nombre de malades traités par régorafénib en 2014 et en 2015



Le régorafénib a pu être utilisé dans d'autres types de cancers, notamment le GIST
Source : Données CNAMTS (données régime général y compris sections locales mutualistes) – traitement INCa 2016

L'analyse prospective a identifié l'association trifluridine/tipiracil (Lonsurf®) par voie orale qui vient d'obtenir une AMM européenne. Comme le régorafénib, ce traitement est destiné à une utilisation chez des patients en impasse thérapeutique complète.

Le tableau 6 présente une analyse typologique du cancer colorectal en regard des conditions nécessaires retenues autour des anticancéreux par voie orale pour que ceux-ci impactent le parcours de soins des malades.

Tableau 6. Analyse typologique du cancer colorectal

Critères	Résultats
Part élevée de traitements oraux	23 %
Schémas au long cours des traitements oraux	Oui
Développement sur rationnel biologique bien appréhendé	Non
Utilisation précoce dans la stratégie thérapeutique	Non
Utilisation possible de plusieurs lignes de traitements oraux	Non
Place marginale des traitements injectables	Non

En synthèse

Le traitement des cancers colorectaux s'appuie avant tout sur les traitements injectables. La capécitabine est une alternative orale au 5FU injectable mais son utilisation est faite en association à d'autres médicaments injectables.

De nouveaux traitements anticancéreux oraux viennent compléter la stratégie thérapeutique, en dernière ligne de traitement mais ne sont pas susceptibles de modifier la pratique de la chimiothérapie des lignes antérieures.

7.4 Cancer du poumon

Il s'agit du quatrième cancer en France en termes d'incidence, avec 28 200 nouveaux cas par an chez l'homme et 11 300 nouveaux cas par an chez la femme ; soit près de 40 000 cas incidents annuels (données 2012).

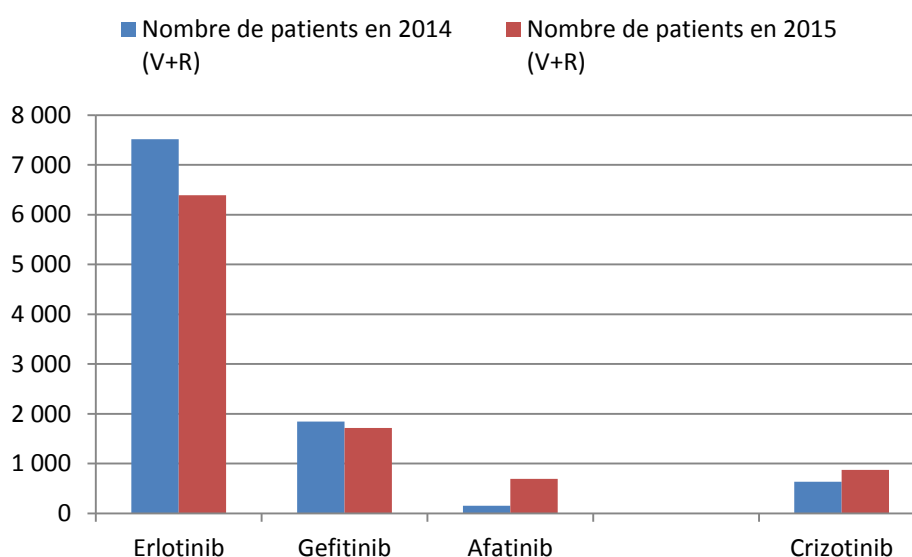
L'arsenal thérapeutique actuel comprend :

- 35 anticancéreux autorisés dans le traitement des cancers pulmonaires dont 14 (34 %) sont administrés par voie orale.
- Les traitements oraux sont des chimiothérapies conventionnelles (n=7) et des thérapies ciblées (n=7). À l'exception d'un médicament (Vargatef®, un anti-VEGFR non remboursé), les thérapies ciblées par voie orale appartiennent à deux grandes classes pharmacothérapeutiques : les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR et les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'ALK respectivement utilisées dans les cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec mutation activatrice de l'EGFR ou avec anomalies de l'ALK.
- Deux nouveaux traitements oraux sont venus récemment compléter l'arsenal thérapeutique pour le traitement des cancers du poumon :
 - le céritinib (Zykadia®) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène *anaplastic lymphoma kinase* (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib (une autre thérapie ciblée par voie orale).
 - l'osimertinib (Tagrisso®) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec

mutation EGFR T790M (une mutation généralement acquise avec d'autres inhibiteurs oraux de l'EGFR).

En conséquence, les patients ayant un cancer du poumon avec mutation de l'EGFR (10,5 % de positifs parmi les patients testés) ou avec anomalie d'ALK (3,2 % de positifs) peuvent se voir proposer deux lignes de traitements successives par des inhibiteurs de l'EGFR ou de l'ALK. Dans ces deux sous populations, la chimiothérapie injectable est *a priori* reléguée en 3^e ligne de traitement, alors qu'elle était auparavant proposée en 1^{re} intention.

Figure 10. Nombre de malades traités par les inhibiteurs oraux de l'EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) et traités par inhibiteur oral d'ALK (crizotinib) en 2014 et en 2015



Il faut noter qu'un malade peut recevoir plusieurs thérapies ciblées orales différentes la même année. Il est comptabilisé dans chaque population de traitement qui le concerne.

Ces traitements ont pu être utilisés dans d'autres types de cancers, notamment l'erlotinib.

V+R : ville et rétrocession

Source : Données CNAMTS (données régime général y compris sections locales mutualistes) – traitement INCa 2016

Il faut noter que dans le cancer du poumon, le nivolumab (une immunothérapie anti-PD-1 injectable) a récemment obtenu une AMM en 2^e ligne. En l'absence de comparaison directe et de recommandations de bonne pratique, il est difficile de déterminer la place de ce traitement injectable par rapport aux inhibiteurs oraux lorsque les deux traitements peuvent être prescrits au patient.

Le nombre de mutations potentiellement ciblées par des inhibiteurs oraux pourrait à l'avenir s'agrandir avec un ciblage des anomalies de ROS1 (les fusions du gène ROS1 sont présentes dans près de 2 % des CPNPC¹⁰) par le crizotinib¹¹ et un ciblage des mutations BRAF par dabrafénib¹².

L'analyse prospective a également identifié un nouvel inhibiteur de l'ALK (l'alectinib, Alecensa®) qui pourrait arriver sur le marché avec une indication chez les patients en échec du crizotinib (y compris en cas de mutation de résistance acquise *gatekeeper* ALK1196M). Sa

¹⁰ Bergethon K et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol.2012 Mar 10;30(8):863-70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.

¹¹ Xalkori®, actuellement indiqué en première ligne de traitement ou après un traitement antérieur, des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé)

¹² Tafinlar®, actuellement indiqué en monothérapie ou en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

place par rapport au céritinib reste à préciser en pratique mais celui-ci représente potentiellement une ligne de traitement *per os* supplémentaire pour les patients avec anomalies d'ALK (une troisième). De la même façon, le brigatinib (un autre anti ALK) fait actuellement l'objet d'un développement dans le cancer du poumon.

Le tableau 7 présente une analyse typologique du cancer du poumon en regard des conditions nécessaires retenues autour des anticancéreux par voie orale pour que ceux-ci impactent le parcours de soins des malades.

Tableau 7 : Analyse typologique du cancer du poumon

Critères	Résultats
Part élevée de traitements oraux	34 % (traitements essentiellement avec biomarqueurs associés)
Schémas au long cours des traitements oraux	Oui
Développement sur rationnel biologique bien appréhendé	Oui
Utilisation précoce dans la stratégie thérapeutique	Oui
Utilisation possible de plusieurs lignes de traitements oraux	Oui
Place marginale des traitements injectables	Non, avec cependant un recul des chimiothérapies conventionnelles injectables dans la stratégie thérapeutique des CBNPC EGFR+ et ALK+

En synthèse

Chez les patients ayant un CPNPC avec mutation de l'EGFR ou des anomalies d'ALK, la place des traitements anticancéreux oraux est majeure. Une dynamique de développement est engagée pour mettre à disposition les traitements oraux de nouvelle génération afin de contrôler encore plus durablement la maladie des patients. Les lignes séquentielles de traitements oraux permettent de retarder de façon significative le recours aux chimiothérapies conventionnelles injectables. Néanmoins, ces traitements ne s'adressent qu'à une minorité de patients.

La place des nouvelles immunothérapies spécifiques anti-PD1 injectables dans le traitement de ces patients est encore difficile à préciser.

Il faut également noter que des développements sont en cours sur d'autres voies oncogéniques (notamment BRAF et ROS1) mais là encore, celles-ci ne sont présentes que chez une faible proportion de patients.

Chez les autres patients atteints d'un cancer du poumon, les traitements injectables sont incontournables.

8. ANALYSE DE L'IMPACT DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE DANS LE TRAITEMENT DES HÉMOPATHIES MALIGNES LES PLUS FRÉQUENTES : MYÉLOME MULTIPLE ET LYMPHOME NON HODGKINIEN

8.1 Myélome multiple

Il s'agit d'un cancer hématologique rare dont l'incidence est en augmentation. Environ 5 000 nouveaux cas de myélome ont été détectés en France en 2012 ; soit moins de 2 % de l'ensemble des cancers. Il peut également toucher des personnes plus jeunes, puisque près de 3 % des cas sont diagnostiqués avant 40 ans.

L'arsenal thérapeutique actuel comprend :

- 14 anticancéreux autorisés dans le traitement du myélome multiple dont 5 (44 %) sont administrés par voie orale.
- Les traitements oraux sont des chimiothérapies conventionnelles (n=3), des analogues de la thalidomide (n=3) et un cytotoxique « autre » (le panobinostat).
- Le protocole MPT (melphalan – prednisone – thalidomide) associe trois molécules par voie orale et peut être proposé en 1^{re} ligne de traitement chez des patients non éligibles à une greffe de cellules-souches hématopoïétiques. Les trois analogues de la thalidomide, également administrés par voie orale, peuvent être proposés de façon séquentielle.
- Deux nouveaux traitements oraux sont venus récemment compléter l'arsenal thérapeutique pour le traitement des myélomes multiples :
 - le panobinostat, un anticancéreux « autre » utilisé en association avec le bortézomib (injectable) et la dexaméthasone, indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur ;
 - le pomalidomide, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib (injectable) et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Ces traitements sont indiqués chez des patients en échec thérapeutique de plusieurs lignes, comprenant des traitements injectables. Le panobinostat est utilisé en association au bortézomib, un anticancéreux injectable, et de ce fait, nécessite le recours à des séances ou séjours en établissement hospitalier.

L'analyse prospective a identifié de nombreux nouveaux anticancéreux dont des nouvelles classes arrivent sur le marché dans le traitement du myélome multiple :

- le daratumumab, premier anticorps anti CD38 (injectable), utilisé en monothérapie chez les patients en rechute ou réfractaire
- l'élotuzumab, premier anticorps anti-SLAMF7 (injectable), en association à des traitements oraux (lénalidomide et dexaméthasone) chez des patients en échec d'au moins un traitement
- le carfilzomib, un nouvel inhibiteur du protéasome injectable, indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone après au moins un traitement antérieur
- l'ixazomib, un autre inhibiteur du protéasome mais premier du genre à être administré par voie orale, en association à des traitements oraux (lénalidomide et dexaméthasone)

Les immunothérapies injectables anti-PD1 sont également étudiées dans le myélome multiple et pourraient prendre une place de choix.

Le tableau 8 ci-dessous présente une analyse typologique du myélome multiple en regard des conditions nécessaires retenues autour des anticancéreux par voie orale pour que ceux-ci impactent le parcours de soins des malades.

Tableau 8. Analyse typologique du myélome multiple

Critères	Résultats
Part élevée de traitements oraux	44 %
Schémas au long cours des traitements oraux	Oui et Non (notion de cycles plutôt que de traitement au long cours)
Développement sur rationnel biologique bien appréhendé	Oui et Non
Utilisation précoce dans la stratégie thérapeutique	Oui
Utilisation possible de plusieurs lignes de traitements oraux	Oui
Place marginale des traitements injectables	Non (arrivée de nouveaux traitements injectables <i>first-in-class</i>)

En synthèse

Dans le myélome multiple, les traitements oraux sont utilisés en monothérapie ou en association à des traitements oraux ou injectables. La place des traitements injectables reste importante malgré l'arrivée de nouveaux traitements oraux et pourrait même prendre de l'ampleur compte tenu de l'arrivée de nouveaux anticancéreux injectables avec des mécanismes d'action originaux.

8.2 Lymphomes non hodgkiniens (y compris leucémies lymphoïdes chroniques)

Les lymphomes non hodgkiniens sont un groupe de maladie dont l'incidence (données 2012) varie largement : la leucémie lymphoïde chronique touche 4 464 nouveaux cas par an, le lymphome folliculaire, 2 530 cas, le lymphome diffus à grandes cellules B, 4096, le lymphome du manteau, 659 cas, le lymphome de la zone marginale, 1 772 cas, le lymphome lymphocytaire, 1 247 cas, le lymphome T/cellules NK, 1 419 cas, les leucémies et lymphomes lymphoblastiques : 810 nouveaux cas. L'ensemble représenterait un total de 16 997 cas incidents chaque année.

L'arsenal thérapeutique actuel comprend :

- 41 anticancéreux autorisés dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dont 8 (20 %) sont administrés par voie orale ;
- Les traitements oraux sont des chimiothérapies conventionnelles (n=6) et des thérapies ciblées (n=2). Le libellé des indications des chimiothérapies conventionnelles orales ne précise pas si ces traitements sont utilisés en monothérapie ou en association. Cependant, en pratique, ces traitements sont le plus souvent utilisés en association à d'autres traitements qui sont le plus souvent injectables (dont des anticorps dirigés contre les marqueurs de surface des cellules lymphomateuses) ;
- Deux nouvelles thérapies ciblées par voie orale sont venues récemment compléter l'arsenal thérapeutique pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens :
 - l'idélalisib (Zydelig®)¹³, inhibeur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ) :
 - en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ;
 - en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.
 - l'ibrutinib (Imbruvica®), inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton :
 - traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée ;
 - traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

Ces traitements sont notamment indiqués dans la leucémie lymphoïde chronique et en modifient substantiellement le traitement. L'idélalisib est indiqué en association au rituximab (injectable) sur les huit premiers cycles (RCP Zydelig®). De

¹³ *N.B.* : par une lettre aux professionnels de santé en date du 24 mars 2016, l'ANSM a communiqué sur le fait que « les résultats intermédiaires de trois essais cliniques en cours évaluant l'ajout d'idélalisib au traitement standard en 1^{re} ligne dans la LLC et au traitement du lymphome non-hodgkinien indolent (LNHi) / lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ont montré une augmentation du nombre de décès liés à des infections dans le bras de traitement par idélalisib. [...] [Et dans l'attente de la réévaluation de l'EMA, NdA] Idélalisib ne doit pas être instauré comme traitement de 1^{re} intention chez les patients atteints de LLC présentant une délétion 17p ou une mutation TP53. Concernant les patients atteints de LLC présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 déjà traités par idélalisib en 1^{re} intention, les médecins doivent considérer avec attention le rapport bénéfice/risque individuel avant de décider de la poursuite ou non du traitement. »

ce fait, ce traitement ne permet pas de s'affranchir d'un recours à un séjour ou une séance en établissement hospitalier. L'ibrutinib a été développé en monothérapie. Cependant, de récentes études ayant évalué ce traitement en association à des anticancéreux injectables vont probablement en changer l'utilisation dans la pratique (étude HELIOS).

L'analyse prospective a identifié l'arrivée du venetoclax, un inhibiteur BCL2 par voie orale, qui a fait l'objet d'un développement dans le traitement des patients avec une LLC présentant une délétion 17p.

Le tableau 9 présente une analyse typologique des LNH en regard des conditions nécessaires retenues autour des anticancéreux par voie orale pour que ceux-ci impactent le parcours de soins des malades.

Tableau 9. Analyse typologique des lymphomes non hodgkiniens

Critères	Résultats
Part élevée de traitements oraux	20 %
Schémas au long cours des traitements oraux	Oui
Développement sur rationnel biologique bien appréhendé	Oui
Utilisation précoce dans la stratégie thérapeutique	Non
Utilisation possible de plusieurs lignes de traitements oraux	Non
Place marginale des traitements injectables	Non

En synthèse

Les traitements oraux sont en nombre restreint dans l'arsenal thérapeutique des LNH et ceux-ci sont relativement récents. Si ce n'est pas déjà le cas, leur utilisation semble à l'avenir s'orienter vers une utilisation en combinaison avec les traitements injectables. Pour l'ensemble de ces raisons, la pratique majoritaire dans les LNH est - et devrait rester - la chimiothérapie injectable.

9. LE DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX ANTICANCÉREUX INJECTABLES

9.1 Les immunothérapies spécifiques : un changement de direction

Offre des immunothérapies spécifiques actuelles

L'année 2015 a été marquée par l'arrivée sur le marché d'inhibiteurs de *checkpoint* très prometteurs en termes d'efficacité : le pembrolizumab (Keytruda®) et le nivolumab (Opdivo®). Ces médicaments sont très probablement amenés à devenir des traitements de référence dans un grand nombre de cancers, compte tenu de leur efficacité et de la très grande diversité d'une part des cancers visés dans les essais cliniques et d'autre part des schémas étudiés (associations, premières lignes, situations adjuvantes et néoadjuvantes...).

Actuellement, leurs indications concernent le mélanome en 1^{re} ligne seul (nivolumab, pembrolizumab) ou en association (nivolumab et ipilimumab) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) en 2^e ligne en monothérapie (nivolumab et prochainement pembrolizumab), et le carcinome rénal en 2^e ligne en monothérapie (nivolumab). On estime à plus de 26 000 le nombre de personnes potentiellement concernées par ces indications en France.

Les indications à venir pour ces médicaments vont élargir substantiellement leur population cible : le pembrolizumab a obtenu le statut de *breakthrough therapy* dans l'indication du cancer colorectal métastatique MSI-H en novembre 2015 et dans la maladie de Hodgkin le 18 avril 2016 ainsi que des gains en survie globale dans les carcinomes à cellules de Merkel ; de son côté le nivolumab présente des gains en survie dans les cancers de la tête et du cou métastatiques réfractaires et dans le mélanome à 5 ans. Notons l'arrivée prochaine des anti-PDL1 tels que l'avélumab et le durvalumab qui ont obtenu le statut *breakthrough therapy* de la FDA respectivement en novembre 2015 dans le carcinome métastatique à cellules de Merkel et en février 2016 dans les cancers urothéliaux exprimant PD-L1.

Offre des immunothérapies spécifiques à venir

Les essais cliniques de phase 2/3 et 3 enregistrés sur le site clinicaltrials.gov américain en avril 2016 permettent de donner un aperçu des indications et des nouvelles molécules anti-PD-1 ou anti-PD-L1 à venir pour les périodes allant d'aujourd'hui à l'horizon 2020 puis de 2020 à l'horizon 2025 :

- Actuellement, **4 autres anti-PD-1** sont en développement : le pidilizumab (CT-011), l'AMP-224, le BGB-A317 et le REGN2810, auxquels s'ajoutent **3 anti-PD-L1** : l'atézolizumab, le durvalumab et l'avélumab. Par ailleurs, **un nouvel anticorps monoclonal ciblant CTLA-4**, le trémélimumab, viendra concurrencer l'ipilimumab sur une partie de ses indications. Le trémélimumab est fréquemment positionné en association au durvalumab dans son développement clinique. Le développement des anti-PDL1 est tout aussi important que celui des anti-PD1. Le premier qui devrait arriver sur le marché est l'atézolizumab qui vient d'obtenir une AMM aux États-Unis (cancer de la vessie) et pour lequel une AMM européenne est en cours d'instruction (cancer de la vessie et cancer du poumon).
- Les essais cliniques sont majoritairement en 1^{re} ligne indépendamment du statut PD-L1 positif de la tumeur ou au-delà le plus souvent conduits.
- Les localisations investiguées sont multiples ; les plus fréquentes : le mélanome (cutané et non cutané), les cancers du poumon (à petites cellules moins fréquemment que les non à

petites cellules), les cancers urothéliaux (vessie), les cancers de la tête et du cou (en association ou non au cétuximab ou à des petites molécules), les gliomes et glioblastomes (en 1^{re} ligne ou non, en association au bévacizumab ou non), les cancers du rein, de l'estomac et de la jonction gastro-oesophagienne, ou les cancers du sein triple négatif. Les hémopathies malignes sont investiguées, notamment le myélome multiple et le lymphome de Hodgkin.

Le tableau 10 présente un bilan des 61 essais cliniques de phases 2/3 et 3 incluant un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 dont la date de fin d'essai programmée est prévue entre 2016 et 2025.

Tableau 10. Bilan des essais cliniques de phase 2/3 et de phase 3 évaluant un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 (avril 2016)

Bilan des essais cliniques de phases 2/3 et 3 enregistrés sur la base clinicaltrials.gov			
Année	Localisation	Stratégie thérapeutique	n
2017	Estomac	≥ 1ère ligne	2
	Poumon à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	2
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	4
	Vessie	1ère ligne	1
	Primitif du foie	1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	1ère ligne	1
	Myélomes	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	≥ 1ère ligne	1
	Glioblastome	≥ 1ère ligne	1
	Tête et cou	≥ 1ère ligne	2
	Tête et cou	1ère ligne	1
2018	Estomac	≥ 1ère ligne	1
	Estomac	1ère ligne	1
	Œsophage	≥ 1ère ligne	1
	Ovaire	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	4
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	4
	Rein	1ère ligne	1
	Carcinome hépatocellulaire	≥ 1ère ligne	1
	Métastases cérébrales	≥ 1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	≥ 1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Lymphome de Hodgkin	≥ 1ère ligne	1
	Myélomes	1ère ligne	1
Tête et cou	≥ 1ère ligne	1	
2019	Estomac	1ère ligne	1
	Œsophage	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	3
	Rein	1ère ligne	1
	Vessie	≥ 1ère ligne	1
	Colorectal MSI-H ou dMMR	≥ 1ère ligne	1
	Métastases hépatiques	≥ 1ère ligne	1
	Glioblastome	1ère ligne	1
2020	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	1
	Rein	1ère ligne	1
	Vessie	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Mélanomes cutanés et oculaires	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	1ère ligne	1
2021	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Vessie	adjuvant/néo-adjuvant	1
2022	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	adjuvant/néo-adjuvant	1
2023	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	1
2024	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
2025	Poumon non à petites cellules	adjuvant/néo-adjuvant	1
Total général			61

Source : clinicaltrials.gov

Sur la période 2016-2020

308 essais cliniques inclus dans le registre ont une date de fin programmée comprise entre 2016 et 2020 :

- 16 en adjuvant ou néoadjuvant,
 - ciblant les cancers du poumon non à petites cellules, du rein (cellules claires), de la vessie (en phase 3, pour 2018), les mélanomes cutanés (en phase 3, pour 2020), le glioblastome, l'estomac, le pancréas, la plèvre (mésothéliome), le rectum, le sein (triple négatif) et le cancer de la tête et du cou.
- 47 en 1^{re} ligne
 - ciblant (phases 3 uniquement ici) les cancers du poumon non à petites cellules (2017-2020), de la vessie (2017), du foie, les mélanomes cutanés (2018), de la tête et du cou (2018), de l'estomac (2018), du rein (2018 - 2019), le myélome, le glioblastome (2019) et le sein (triple négatif, pour 2020).
- 244 en 1^{re} ligne ou au-delà, dans un large panel de localisations, pour des sous-groupes de pathologies présentant notamment une charge importante en mutations génétiques ou moléculaires : l'appareil digestif (autre que côlon et rectum), l'appareil génital féminin, l'appareil respiratoire, l'appareil urinaire, le cancer colorectal, le foie et les voies biliaires, les localisations métastatiques, les mélanomes, la prostate, différentes situations en hématologie (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies aiguës myéloïdes et leucémies lymphoïdes chroniques), les sarcomes, le sein (triple négatif), la thyroïde, le système nerveux (gliomes et glioblastomes) et les cancers de la tête et du cou.
 - ciblant (phase 3 uniquement ici) les cancers de l'estomac (2017), de l'œsophage (2018), de l'ovaire (2018), du poumon à petites cellules et du poumon non à petites cellules (2017), de la vessie (2019), colorectal (MSI-H ou dMMR – déficit bi-allélique de réparation des mésappariements, pour 2019), le cancer primitif du foie (2018), les localisations métastatiques cérébrales et hépatiques (2018 et 2019), les mélanomes cutanés (2018), les lymphomes hodgkiniens (2018, le nivolumab a obtenu le statut *fast track* pour cette indication de la part de la FDA le 14 avril 2016), le myélome (2017), le cancer du sein triple négatif (2017), les gliomes et glioblastomes (2017) et les cancers de la tête et du cou (2017)

Sur la période 2021-2025

21 essais cliniques inclus dans le registre ont une date de fin d'essai programmée comprise entre 2021 et 2025 :

- 5 en adjuvant ou néoadjuvant (en phases 2 et 3) dans le poumon non à petites cellules, la vessie et le sein triple négatif
- 3 en 1^{re} ligne (en phases 2 et 3) dans le poumon non à petites cellules et la vessie
- 13 en 1^{re} ligne ou au-delà, dont 4 en combinaison visant le *checkpoint* (poumon non à petites cellules, mélanome et syndromes myélodysplasiques, en phases 2 et 3)
 - ciblant les cancers du poumon non à petites cellules, les mélanomes cutanés, la leucémie lymphoïde chronique, les syndromes myélodysplasiques et les sarcomes des tissus mous.

9.2 Perspectives d'évolution de l'offre injectable

En complément des éléments déjà évoqués, il est proposé ici les résultats d'une veille prospective non formalisée, réalisée sur la base des communiqués des laboratoires pharmaceutiques ou d'autres supports de présentations. Les informations suivantes sont donc à prendre avec précaution, et uniquement à titre indicatif.

Chimiothérapies cytotoxiques nouvelles ou à formulation galénique optimisée

- Livatag (doxorubicine nano-encapsulée) : carcinome hépatocellulaire, primitif du foie en rechute ou réfractaire au Nexavar®
- CRLX101 (camptothécine incorporée dans des cyclodextrines) : cancer du rectum, cancers gynécologiques (Phase I/II, Phase I)
- CRLX301 (nanoparticules de docétaxel) : tumeurs solides avancées (Phase I/II)
- Onyvide (irinotécan liposomal) : dans le cancer du pancréas métastatique pour les patients déjà traités par chimiothérapie à base de gemcitabine, en association au 5-FU et à l'acide folinique (Phase II, Phase I)
- ThermoDox® (doxorubicine liposomale thermosensible) : carcinome hépatocellulaire (Phase III)
- CPX-351 (cytarabine-daunorubicine liposomales) : LAM et SMD (Phase I/II, Phase II)
- ERY-ASP (asparaginase intraérythrocytaire) : LAL en 1^{re} ligne, LNH
- PEGPH20 (hyaluronidase humaine recombinante pegylée) : en 1^{re} ligne dans le cancer du sein HER2 négatif, le cancer du pancréas et le CPNPC (Phase II, Phase I/II)
- NBTXR3 (nanoparticules d'oxyde d'Hafnium HfO₂) : cancer colorectal
- NC-6004 (nanoparticules micellaires de cisplatine) : tumeurs solides avancées (Phase I/II)
- Romidepsine (Istodax®, antibiotique cytotoxique) : lymphome, myélome multiple, cancer du sein inflammatoire, LNH-B réfractaire, lymphome T périphérique (phase I/II et phase II)
- MM-302 (doxorubicine liposomale dirigée contre HER2) : cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2+ (Phase II/III)
- Amrubicine (anthracycline de 3e génération) : CPPC en rechute (Phase III)
- SGI-110 (guadecitabine, dinucléotide antimétabolite) : LAM, SMD à haut risque, CCRm précédemment traité (Phase III, Phase II et Phase I/II)

Anticorps monoclonaux

- Farlétuzumab (cible les récepteurs alpha aux folates) : cancers de l'ovaire sensibles au platine en rechute avec un faible niveau CA125 (Phase I/II)
- GSK3174998 (anticorps monoclonal anti-OX40) : développement dans 8 indications, y compris en association au pembrolizumab
- FPA008 (anticorps monoclonal anti-CSF-1R) : tumeurs ténosynoviales (Phase I/II)
- CM-24 (anticorps monoclonal ciblant CEACAM1 (CD66a) : mélanome, CPNPC, vessie, cancer gastrique, côlon et ovaire
- Nimotuzumab theratoc (anticorps monoclonal anti-EGFR) : gliome de l'enfant et cancer du pancréas
- Lirimumab (anticorps monoclonal anti-KIR) : SMD, LAM, lymphome lymphocytaire, myélome multiple (Phase II)
- Vadastuximab talirine (mab conjugué à un agent covalent ciblant le CD33) : LAM, SMD (Phase I/II)
- Mirvetuximab soravstantine (mab conjugué au DM4 dirigé contre le récepteur alpha aux folates) : cancers gynécologiques (Phase II, Phase I)
- Barituximab : en association avec le docétaxel dans le CPNPC
- Mogamulizumab (anticorps monoclonal anti-CCR4) : lymphome cutané, lymphome T périphérique et lymphome cutané à cellules T réfractaire (Phase III, Phase II) ; désigné médicament orphelin, selon la décision de la Commission européenne du 11 janvier 2011, pour le traitement du lymphome périphérique à cellules T (nodulaire, extranodulaire et leucémique disséminé, il est rapporté à partir du site du NCI qu'il est développé dans les tumeurs solides et le CPNPC (Phase I/II)
- Inotuzumab Ozogamicin (mab anti-CD22 lié à la N-acétyl-gamma-calichéamicine) : LAL, Breakthrough Therapy (19/10/2015), en association avec bosutinib pour LAL et LMC (phase II)
- Sacituzumab govitecan (IMMU-132, mab anti-Tumor-associated calcium signal transducer 2 (TACSTD2 or TROP2) conjugué au SN-38) : cancer du sein triple négatif (Phase I/II)

- Ganitumab (=AMG-479, mab anti-IGF-1R) : sarcome d'Ewing en association (Phase II)
- Ensituximab (=NPC 1C, mab anti-human colorectal and pancreatic carcinoma-associated antigens (CPAAs) : cancer du pancréas métastatique en association (Phase I/II)
- MM-141 (mab bispécifique anti-ErbB3/anti-IGF-1R) : cancer du pancréas métastatique en association (Phase I/II)
- ALT-803 (complexe de fusion superagoniste interleukin-15:interleukin-15 receptor alphaSu/Fc) : myélome multiple, LNH indolent, cancer de la vessie, échec post-GCSH, CPNPC (Phase I/II)
- FG-3019 (mab anti-CTGF (connective tissue growth factor) : cancer du pancréas en association (Phase I/II)
- SS1(dsFv)-PE38 immunotoxine (mab anti-mésothéline conjugué à la Pseudomonas exotoxine PE-38) : mésothéliome, cancer du poumon, cancer du pancréas (Phase II)
- Protéine de fusion recombinante EphB4-HSA : cancer de la vessie réfractaire (Phase II)
- AM0010 (IL-10 humaine pégylée recombinante) : tumeurs solides avancées (phase I/II)
- Anétumab ravtansine (mab dirigé contre la mésothéline et conjugué au maytansinoïde DM4) : mésothéliome (phase II)
- RO7009789 (mab anti-CD40) : cancer du pancréas non résectable métastatique (phase I)
- GS-5745 (mab anti-matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) : cancers gastriques et de la JGO avancés (Phase III)
- BMS-986148 (mab anti-mésothéline conjugué à un cytotoxique) : tumeurs solides avancées (Phase I/II)
- MGA271 (mab anti-cancer stem cells (CSCs) : tumeurs solides avancées (Phase I)
- Demcizumab (mab anti-N-terminal epitope of Notch ligand DLL4 (delta-like 4) : CPNPC non-épidermoïde, cancer du pancréas, de l'ovaire résistant (Phase II et Phase I)
- STM434 (protéine de fusion contenant le domaine extracellulaire du récepteur de l'activine type 2B (ACVR2B or ActRIIB) : tumeurs solides avancées (Phase I)
- Rilotumumab (mab anti-HGF) : CPNPC (Phase I/II et Phase II/III)
- CDX-1401 (protéine de fusion DEC-205/NY-ESO-1) : cancers gynécologiques et mélanome (Phase I/II)
- Varlilumab (mab anti-CD27) : RCCm, mélanomes, tumeurs solides avancées (Phase I/II)
- IMCgp100 (protéine de fusion contenant un TCR modifié et un mab anti-CD3) : mélanome (Phase I/II)
- Lirilumab (mab anti-killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR) : LAM, LLC, SLL, SMD, myélome multiple, tumeurs solides (Phase I/II)
- Bavituximab (mab anti-anionic phospholipids) : rectum (Phase I)
- Ublituximab (mab anti-CD20) : LLC (Phase III)
- Urélumab (mab anti-CD137) : LLC, SLL, LNH B (Phase I/II)
- LAG525 (mab anti-LAG-3) : cancers avancés (Phase I/II)
- Margetuximab (mab anti-HER2) : cancers du sein métastatique ou localement avancé HER2+ et gastrique/JGO HER2+ (Phase III et Phase I/II)
- Xilonix (=MABp1, mab anti-IL1a) : CCR avancé (Phase III)
- PF-05280586 (mab anti-CD20) : indications du rituximab (biosimilaire du rituximab)
- Olaratumab (mab anti-PDGFR alpha) : sarcome des tissus mous (Phase III)
- ACE-536 (=luspatercept, protéine de fusion recombinante composée d'une forme modifiée du domaine extracellulaire du récepteur de l'activine humaine de type IIb (ActRIIb) : anémies des SMD (Phase III)

CAR-T

Les CAR-T (*chimeric antigen receptor T*) sont des lymphocytes T génétiquement modifiés et préparés *in vitro* pour reconnaître des cellules tumorales et les attaquer (activation du système immunitaire) une fois ré-injectés au donneur malade (voir en annexe). Fin décembre 2015, on comptait 31 essais cliniques dont la date de lancement programmée était prévue en 2015 dans le registre clinicaltrials.gov américain. Les deux tiers concernaient l'hématologie et un tiers l'oncologie ; en oncologie les pathologies visées étaient le cancer du sein triple négatif, les cancers de la tête et du cou, les mésothéliomes et le glioblastome de haut grade. Seuls 4 essais de phase 2 étaient en cours (dont 1 avec un sponsor académique)

- KTE-C19 (breakthrough therapy ; CAR-T CD19) : LNH agressif réfractaire, lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire, lymphome à cellules B primitif du médiastin, lymphome folliculaire en transformation, lymphome à cellules du manteau, LAL
- UCART-19 (avec la technologie Talen®) : LLC et LAL
- CTL019 (CAR-T CD19)

- UCART123 (CAR-T CD19) : myélome, LAL, leucémies à cellules T, tumeurs à cellules plasmatoïdes dendritiques blastiques et LAM

Vaccins oncolytiques et thérapie cellulaire

Les vaccins thérapeutiques visent à stimuler les lymphocytes T contre les épitopes spécifiques tumoraux issus des mutations génétiques ou des virus oncogéniques. Dans le cadre des carcinomes *in situ* ou des pathologies résiduelles minimales, ces vaccins thérapeutiques peuvent se montrer efficaces en monothérapie, alors que pour les cancers invasifs ou réfractaires, il apparaît essentiel de leur associer d'autres traitements de façon à se prémunir contre un échappement immunitaire et d'être pleinement efficace¹⁴

- MCNA1 : cancer de la vessie à haut risque non infiltrant réfractaire ou récidivant à la BCG-thérapie
- MCS-110 (cellules myéloïdes ré-ingénierées visant le CSF) : tumeurs ténosynoviales (Phase II)
- DNX-2401 (adénovirus oncolytique) : glioblastome (Phase I)
- GeniusVac® (gp100, cellules dendritiques plasmacytiques autologues irradiées chargées de 4 peptides du mélanome dérivées de tumor-associated antigens (TAAs)) : mélanome et cancer du poumon
- Reolysin (reovirus sauvage visant les cellules cancéreuses avec activation RAS) : cancer colorectal métastatique KRAS muté, tumeurs cérébrales, adénocarcinome du pancréas en association au pembrolizumab, myélome multiple en association (Phase I)
- CMB305 (composé associant par la technologie des vecteurs lentiviraux un composé LV305 stimulant les lymphocytes T cytotoxiques et G305 une protéine immunostimulatrice recombinante associée à un agoniste TLR4 via l'antigène NY-ESO-1) : en association à l'avélumab dans le sarcome (Phase II)
- Algenpantucel-L (vaccin B16 alphaGal) : cancer du pancréas métastatique (Phase II)
- INO-1400 (Vaccin à ADN à base de plasmide codant pour la séquence tumor-associated antigen (TAA) human telomerase reverse transcriptase (hTERT) : cancers du poumon et du pancréas réfractaires non résecables (Phase I)
- INO-9012 (Vaccin plasmidique à ADN codant pour l'IL-12) : cancers du col et de la prostate (Phase I, Phase I/II)
- SGT-53 (ADN codant de p53 liposomal ciblant les récepteurs à la transferrine) : glioblastome réfractaire en association au témozolomide (Phase II)
- CRS-207 (Vaccin à base de *Listeria monocytogenes* (souches vivantes atténuées) recombinante doublement déletée et exprimant la mésothéline) : mésothéliome et cancer du pancréas (Phase I et Phase II)
- APN 401 (cellules mononucléées périphériques autologues transfectées ex vivo avec des small-interfering ribonucleic acid (siRNA) dirigés contre l'E3 ubiquitin ligase casitas B-lineage lymphoma-b gene (Cbl-b)) : tumeurs solides avancées (Phase I)
- Vigil® (cellules tumorales autologues transfectées avec un plasmide recombinant exprimant GM-CSF humain recombinant et le bifonctionnel short hairpin RNA (bi-shRNA) dirigées contre la furine) : sarcome d'Ewing et ovaire en maintenance (Phase II et Phase II/III)
- HPV-01 (vaccin peptidique composé de 13 peptides longs dérivés des oncoprotéines E6 et E7 de l'HPV) : tumeurs solides incurables métastatiques ou récurrentes HPV-16-Positives (Phase II)
- MCPyV TAG-specific polyclonal autologous CD8-positive T cell vaccine (préparation de lymphocytes T CD8+ polyclonaux autologues spécifiques du Merkel cell polyomavirus (MCPyV) T antigen (TAG)) : carcinome à cellules de Merkel (Phase I/II)
- ADXS31-142 (vaccin à base de souches de *Listeria monocytogenes* vivantes atténuées codant pour une protéine de fusion dirigée contre le tumor-associated antigen (TAA) human prostate-specific antigen (PSA) fusionnée avec un fragment de la protéine immunostimulante listeriolytine O) : prostate (Phase I/II)

¹⁴ van der Burg SH, Arens R, Ossendorp F, van Hall T, Melief CJ. Vaccines for established cancer: overcoming the challenges posed by immune evasion. *Nat Rev Cancer*. 2016 Apr;16(4):219-33. doi: 10.1038/nrc.2016.16.

10.CONCLUSION

Il convient de souligner le caractère précautionneux de ce rapport d'analyse du développement à court et moyen termes des chimiothérapies orales, compte tenu de la très forte dynamique actuelle et à venir de la recherche en cancérologie.

Il apparaît toutefois clairement :

1. qu'il faut relativiser la prévalence annoncée de la chimiothérapie orale dans le traitement du cancer du fait de l'arrivée de nouveaux traitements par voie injectable, significatifs et potentiellement de rupture, tels que, notamment, les immunothérapies spécifiques (de type anti-PD1 et anti-PDL1) ;
2. qu'il faut anticiper les nouvelles pratiques qui consistent à associer concomitamment les médicaments de classes thérapeutiques différentes et notamment les thérapies ciblées (le plus souvent par voie orale), les immunothérapies (injectables) et/ou les cytotoxiques. Le développement de ces combinaisons est majeur.

Il persistera donc clairement un besoin de santé en chimiothérapie injectable.



AVRIL 2016

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

DÉVELOPPEMENT DES ANTICANCÉREUX ORAUX

/Projections à court, moyen
et long termes

e-cancer.fr



L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'Institut national du cancer est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique chargé de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Groupement d'intérêt public, il rassemble en son sein l'État, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les fédérations hospitalières et les organismes de recherche.

Ses missions

- Assurer une approche globale des pathologies cancéreuses
- Stimuler l'innovation
- Produire des expertises et recommandations pour les décideurs et professionnels de santé
- Animer les organisations territoriales en cancérologie
- Analyser les données pour mieux orienter l'action
- Informer et diffuser les connaissances liées aux cancers

L'Institut national du cancer pilote la mise en œuvre du Plan cancer 2014-2019 pour le compte des ministères chargés de la santé et de la recherche.

Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement les innovations au service des malades.

Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :

- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Ce document répond à l'Objectif 3 : accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques

Ce document doit être cité comme suit : © Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes, Collection Etats des lieux et des connaissances, INCa, avril 2016

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

DÉVELOPPEMENT DES ANTICANCÉREUX ORAUX
/Projections à court, moyen et long termes



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa

Impression :

ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-320-7

ISBN net : 978-2-37219-321-4

DEPÔT LÉGAL MAI 2017



Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

