




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



La vie d'une molécule, des essais à l'enregistrement : spécificité de l'oncologie

The journey of a molecule, from trials to approval: the specific area of oncology

T. Lebret^{a,*}, F. Giuliano^b, J.-C. Soria^c, Y. Neuzillet^a

^aService d'urologie, Hôpital Foch, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France

^bService de rééducation fonctionnelle, Hôpital Raymond Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

^cService des Innovations Thérapeutiques Précoces (SITEP), Institut Gustave Roussy, Université Paris XI, Villejuif, France

MOTS CLÉS

Médicament ;
Recherche ;
Développement ;
Oncologie

Résumé

La recherche et le développement pharmaceutique en France est un secteur économique important et dynamique qui place la France parmi les pays les plus investis dans la recherche. Cependant les contraintes économiques précipitent des changements majeurs dans cette industrie. Les coûts associés à la genèse d'un médicament, de sa découverte à sa commercialisation, sont de plus en plus importants et contraignent l'industrie à s'adapter. Nous exposons ici les motivations de l'industrie pharmaceutique en oncologie afin que les thérapeutes des cancers de l'appareil génito-urinaire, puissent appréhender au mieux la situation.
© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Drug;
Research;
Development;
Oncology

Summary

Pharmaceutical research and development in France is an important and dynamic economic sector that places France among the countries most involved in research. However, economic constraints have precipitated major changes in this industry. The costs associated with the genesis of a drug, from discovery to marketing, are increasing, forcing the industry to adapt. Here we discuss the motivations of the pharmaceutical industry in oncology so that the medico-surgical specialist of the cancers of the genito-urinary tract can best understand the situation.
© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : t.lebret@hopital-foch.org (T. Lebret)

L'urologie est une spécialité médico-chirurgicale qui comprend de nombreuses sur-spécialités comme l'androgologie, la neuro-urologie, la prise en charge des lithiases ou de l'insuffisance rénale mais c'est l'oncologie qui occupe la place prépondérante dans l'activité des urologues. Dans ce domaine, nous avons appris que, même si la chirurgie reste l'arme la plus efficace pour traiter les cancers de l'appareil urinaire et génital de l'homme, elle peut parfois être associée ou remplacée par des traitements physiques (radiothérapie, cryothérapie, radiofréquence, HIFU) ou médicamenteux. De plus, les traitements systémiques restent la pierre angulaire de la prise en charge des cancers avancés. Les traitements multimodaux sont donc de plus en plus souvent discutés. Les drogues actives sur les cellules cancéreuses sont plus nombreuses et nous devons nous y intéresser dès leur naissance, c'est à dire à la phase des premiers essais. L'industrie pharmaceutique joue un rôle déterminant dans la recherche et le développement de ces nouvelles molécules. L'objectif de ce travail est de rappeler les différentes étapes avant la commercialisation d'une nouvelle drogue et d'exposer succinctement la situation de l'industrie pharmaceutique dans le cas particulier de l'oncologie, afin que l'urologue puisse comprendre ces choix stratégiques dans la recherche et le développement de nouvelles molécules.

La France, le médicament et la recherche pharmaceutique

Fort de son chiffre d'affaire annuel estimé à 25 milliards d'euros, l'industrie pharmaceutique représente une activité économique très importante en France. La consommation de médicament par habitant, estimée à 2500 €/habitant/an, est la plus élevée d'Europe (source : DREES, 2006). La part du médicament dans les dépenses de santé représente ainsi 20 % soit 32 milliards d'euros. En fait, la France n'est pas

uniquement le premier consommateur européen de médicament, mais elle est également le premier pays européen exportateur de médicament. Le médicament représente en effet 5,6 % des exportations totales de la France, soit 19,2 milliard d'euros par an. Le poids économique et social de l'industrie pharmaceutique est donc considérable.

La recherche et développement des molécules sont éminemment cruciaux. La part des budgets attribuée à la recherche et développement est de l'ordre de 4,2 milliards d'euros, soit plus de 11 % du chiffre d'affaire, ce qui place l'industrie pharmaceutique au deuxième rang des industries qui investissent le plus dans la recherche (source : Ministère de la Recherche). Cependant, contrairement à d'autres industries, la recherche pharmaceutique est autofinancée et n'est subventionnée par l'état qu'à hauteur de 0,8 % (source : Ministère de la Recherche). Les arbitrages financiers au sein de l'industrie pharmaceutique sont donc obligatoirement influencés par des critères de rentabilité économique. Ainsi, du fait du contexte économique, le nombre de nouvelles molécules, issues de la recherche et arrivées à la commercialisation, a diminué depuis 1990 (source : CMR International). Toutefois l'oncologie représente le principal secteur de recherche et de développement.

La place de la France dans la recherche clinique internationale est tout à fait respectable puisque qu'elle est au 3^e rang des pays pour le ratio du nombre de patients recrutés par million d'habitant. En revanche la France ne se classe qu'au 9^e rang en termes de nombre de patients recrutés par essais clinique (source : LEEM) (Fig. 1).

Complexité du développement du médicament

Les étapes du développement d'un médicament se décomposent en étapes précliniques puis en étapes cliniques

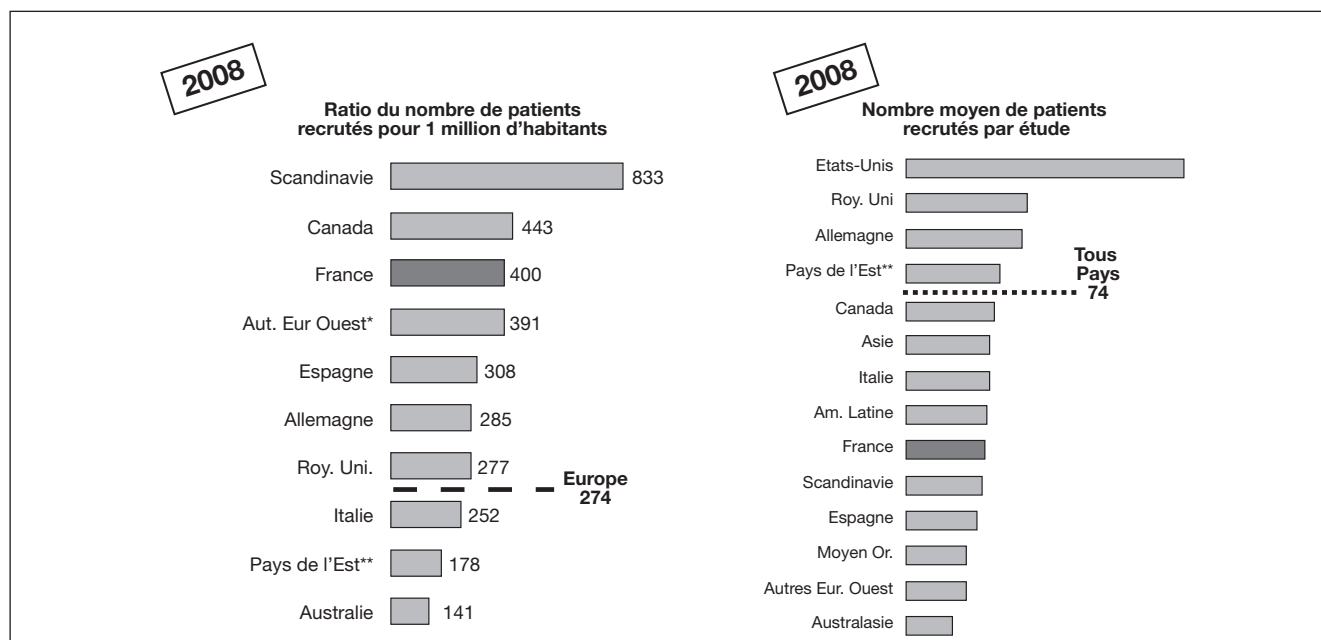


Figure 1. Classements des pays par le ratio du nombre de patients recrutés pour 1 million d'habitants et par le nombre moyen de patients recrutés par étude.

(Fig. 2). Les étapes précliniques sont la découverte de la molécule et la définition de sa formulation, l'évaluation de l'activité *in vitro* et *in vivo*, les études pharmacologiques et les études toxicologiques. Les étapes cliniques sont les essais de phase 1, déterminant la dose thérapeutique, les essais de phase 2, déterminant l'efficacité, les essais de phase 3, comparant la nouvelle molécule avec le traitement standard, puis l'introduction du nouveau médicament dans la pratique médicale générale.

Un ratio résume la grande complexité du développement du médicament : 1/10 000. Pour 10 000 entités chimiques découvertes, une seule aboutie à un médicament enregistré

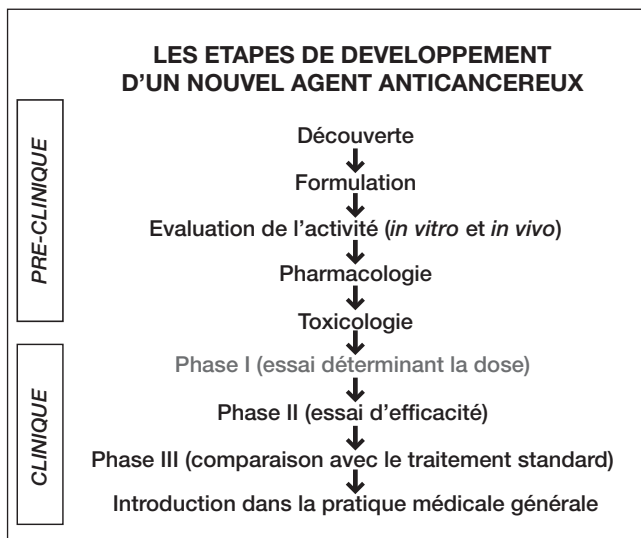


Figure 2. Les étapes du développement d'un médicament.

(Fig. 3). L'attrition, c'est-à-dire le nombre de molécules dont le développement est interrompu, est très élevé dans les phases précliniques du développement. Pour 97,5 % des entités chimiques découvertes, les phases précliniques ne seront pas favorables et la recherche sera stoppée. Sur les 250 entités chimiques enregistrées aux termes des études pré-cliniques pour être testées en recherche clinique, seulement 5 feront l'objet d'étude de phase 2 et une seule aboutira à un médicament commercialisé (source : *Pharmaceutical Industry Profile*, 2007, PhRMA). Les coûts associés à toutes ces phases de développement sont de l'ordre du milliard d'euro. Le développement du médicament est donc long, réglementé, risqué et coûteux. Au final, sur 10 médicaments enregistrés, 2 à 3 seulement sont rentable [1]. De ce fait 10 % de l'activité de l'industrie pharmaceutique est rentable, 30 % est à l'équilibre financier et 60 % est déficitaire [2]. Ces chiffres mesurent la difficulté des choix à faire avant de débiter des essais cliniques coûteux.

Le coût du développement des médicaments a été multiplié par dix en 30 ans [3]. L'explication de cette augmentation tient à la complexité croissante des entités chimiques fabriquées, à l'accroissement des exigences réglementaires (nombre et durée d'études, nombre de patients, méthodologies) et aux études cliniques de plus en plus coûteuses (protocoles complexes, rareté de certaines pathologies, plateaux technologiques, génomique, imagerie, examens biologiques, nombre d'intervenants).

Le risque financier pris par l'industrie pharmaceutiques diminue au fur et à mesure que le développement et la recherche sur la molécule avance. Cependant, même à un stade avancé de son développement, une molécule peut être abandonnée en raison de résultat défavorable. Ainsi,

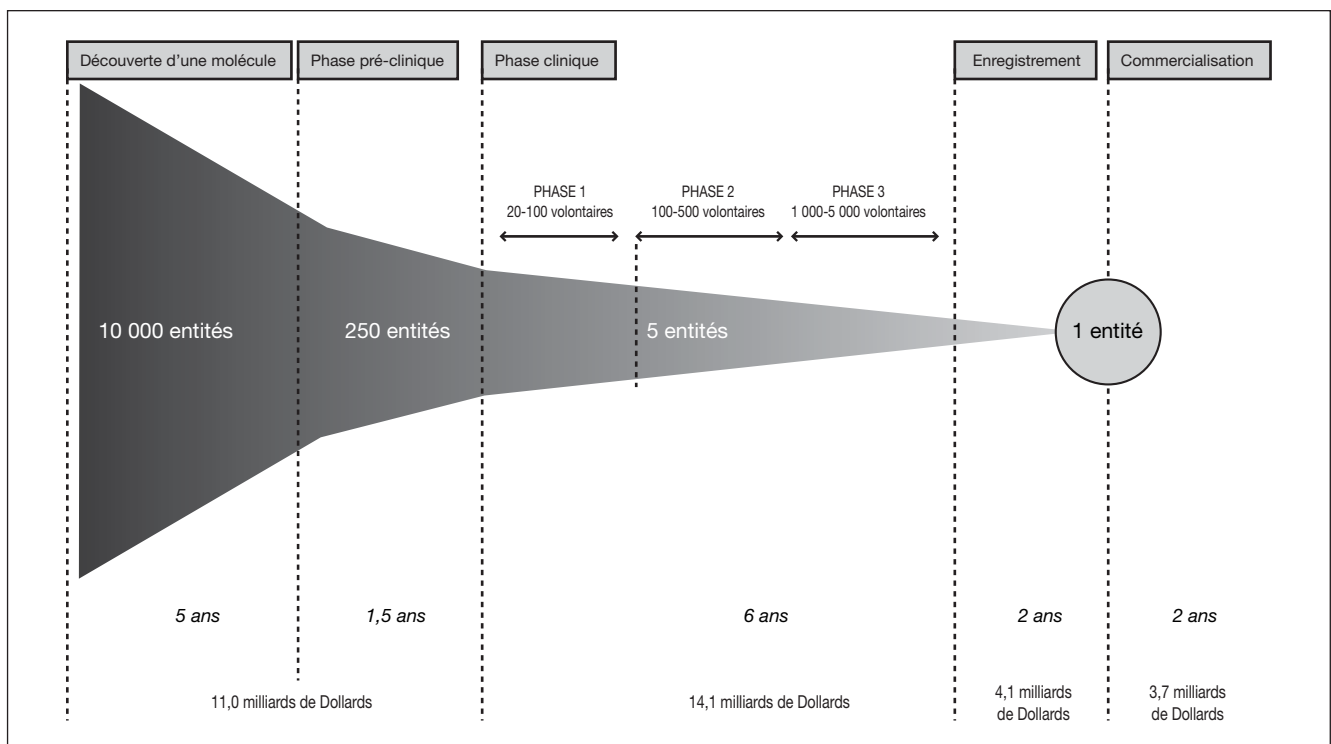


Figure 3. Grandes étapes du développement d'un médicament.

alors que le nombre de molécule développé en phase 1 et 2 a augmenté durant les 10 dernières années, le nombre de molécule testé en phase 3 a stagné (source : EFPIA). Au total, le nombre de molécules qui sont arrivées à la commercialisation n'a pas augmenté [4].

Spécificités du développement du médicament en oncologie

Du point de vue de l'industrie les étapes du développement d'un médicament anticancéreux sont les mêmes que celle des autres médicaments. Cependant, en oncologie, les durées des études sont plus longues que pour le développement d'autres médicaments. L'attrition est encore plus élevée en oncologie. Enfin les processus de recherche sont de plus en plus complexes et donc coûteux du fait du démantèlement des cancers en fonction des voies de signalisation pathologiques qui complexifie le monitoring des essais. Cependant l'investissement de l'industrie est maintenu en raison de l'épidémiologie croissante et de la révolution de la connaissance moléculaire des cancers qui augmentent le champ de recherche de nouvelles molécules (source : Bionest Partners).

Du point de vue des patients, le développement du médicament en oncologie est beaucoup plus soutenu que pour les autres thérapeutiques. L'engouement des patients pour les essais cliniques en oncologie s'explique par le très mauvais pronostic des cancers au stade métastatique. Environ 200 médicaments sont enregistrés en oncologie mais près de 800 sont proposés dans le cadre d'essais cliniques (source : PhRMA 2008 Annual Report). C'est donc un enjeu majeur pour les patients de pouvoir expérimenter ces nouveaux médicaments potentiellement efficaces.

Du point de vue des médecins, le progrès des connaissances en oncologie ces vingt dernières années conduisent aujourd'hui à établir de nouvelles classifications nosologiques en fonction des anomalies moléculaires. Nous évoluons de l'ère du diagnostic histologique du cancer à l'ère du diagnostic moléculaire qui débouche sur de nouveaux facteurs prédictifs moléculaires et de nouveaux traitements spécifiques des voies de signalisation pathologiques [5]. Le développement du médicament en oncologie va de plus en plus prendre en compte l'hétérogénéité des patients et des tumeurs pour cibler les thérapeutiques en fonction des anomalies moléculaires [6].

Les progrès spectaculaire de l'analyse génétique à haut débit, laisse envisager que dans un avenir proche, la prise en charge des cancers sera déterminée par l'analyse de la biopsie de la tumeur. Cette analyse apportera non seulement une information diagnostique, mais permettra également de définir le pronostic, la chimio et/ou l'hormono-sensibilité du cancer et les cibles thérapeutiques moléculaire.

En conclusion, des changements majeurs on été constatés dans le développement des médicaments ces dix dernières années. Les exigences réglementaires concernant

la tolérance ont augmenté la durée et par conséquent le coût de la recherche et du développement des nouvelles molécules. Dans le même temps, l'État a exercé une pression sur les prix de vente des médicaments et les médicaments génériques ont fait leur apparition. La résultante de ces changements a été la diminution du nombre de nouvelles molécules commercialisées chaque année. Les réponses possibles de l'industrie pharmaceutique face à ces changements seront de mieux identifier les besoins médicaux non ou mal couvert, de rationaliser et d'informatiser les processus de recherche et d'identifier plus précocement les molécules à risque d'échec pour améliorer la productivité de la recherche clinique. Il est néanmoins important de se rappeler que l'industrie pharmaceutique est une entreprise privée, donc a but lucratif et que par conséquent la recherche, le développement, la commercialisation et en fin de chaîne la vente des médicaments doit être le plus rentable possible. La recherche pharmaceutique en oncologie va très probablement s'orienter vers une personnalisation des thérapeutiques en fonction des spécificités moléculaire des patients et de leur cancer.

Conflits d'intérêts

T. Lebret : Essai clinique en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal (Oenobio) ; Essai clinique en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Lilly, Takeda, Ipsen, AstraZeneca) rapport d'expertise, activité de conseil et invitations en qualité d'intervenant (AMGEN, AstraZeneca, Astellas, GSK, Ipsen, Wyeth, Novartis, sanofi-aventis, Pfizer, Takeda).

F Giuliano : Essais cliniques en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Lilly, Biovail, Pfizer) ; activités de conseil (Bayer, Lilly) ; invitations en qualité d'intervenant (Pfizer, Janssen-Cilag, Lilly).

J.-C. Soria, Y. Neuzillet : aucun conflit d'intérêts déclaré.

Références

- [1] Grabowski HG, Vernon J, DiMasi JA. Returns on Research and Development for 1990s New Drug Introductions. *Pharmacoeconomics* 2002;20:11-29.
- [2] DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, Lasagna L. Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *J Health Econ* 1991;10:107-42.
- [3] DiMasi JA, Grabowski HG. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Managerial and Decision Economics* 2007;28:468-79.
- [4] Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:711-5.
- [5] Méjean A, Lebret T. Cible, voies et molécules. *Prog Urol* 2008;18:S173-7.
- [6] Méjean A, Lebret T. Thérapies ciblées. *Prog Urol* 2008;18:S228-33.