

LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

/ État des lieux en 2015 et enjeux

Le nombre de nouveaux cas de cancers en France était de 355 000 en 2012, avec une incidence qui tend à augmenter sur les dernières années. Cependant, les modifications des pratiques médicales, notamment la mise en place pour certains cancers de dépistages organisés, ont été associées à une diminution de l'incidence des cancers les plus rapidement évolutifs et une augmentation de l'incidence des cancers de meilleur pronostic. Ainsi, malgré cette augmentation de l'incidence globale des cancers, une diminution de la mortalité due aux can-

cers est observée. Fin 2015, un patient sur deux est guéri de son cancer.

Néanmoins, les cancers restent la première cause de mortalité en France. La mise à disposition de nouveaux traitements plus efficaces et avec une tolérance acceptable est toujours indispensable, pour améliorer la survie des patients.

Les thérapies ciblées répondent au moins en partie à ce besoin, aux côtés d'autres classes de médicaments et d'autres modalités de traitements telles que la

chirurgie et la radiothérapie qui ont également connu des progrès notables ces dernières années.

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 mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur micro-environnement.

TABEAU 1 : LISTE DES 43 THÉRAPIES CIBLÉES AUTORISÉES (AMM ET ATU DE COHORTE) DANS LE TRAITEMENT DU CANCER FIN 2015.

Les thérapies ciblées disposant d'un biomarqueur associé à leur prescription sont indiquées par le symbole (BM)

THÉRAPIES CIBLÉES	
INHIBITEURS INTRACELLULAIRES (PETITES MOLÉCULES)	INHIBITEURS EXTRACELLULAIRES (BIOMÉDICAMENTS)
INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE <ul style="list-style-type: none"> ■ Afatinib^{BM} ■ Axitinib ■ Osimertinib^{BM} (ATU de cohorte) ■ Bosutinib^{BM} ■ Cabozantinib ■ Ceritinib^{BM} ■ Cobimetinib^{BM} ■ Crizotinib^{BM} ■ Dabrafenib^{BM} ■ Dasatinib^{BM} ■ Erlotinib^{BM} ■ Everolimus ■ Gefitinib^{BM} ■ Ibrutinib ■ Idelalisib ■ Imatinib^{BM} ■ Lapatinib^{BM} ■ Lenvatinib ■ Nilotinib^{BM} ■ Nintedanib ■ Palbociclib (ATU de cohorte) ■ Pazopanib ■ Ponatinib^{BM} ■ Regorafenib ■ Ruxolitinib ■ Sonidégib ■ Sorafenib ■ Sunitinib ■ Temsirolimus ■ Trametinib^{BM} ■ Vandetanib ■ Vemurafenib^{BM} ■ Vismodégib 	AC DIRIGÉS SUR RTK MEMBRANAIRE <ul style="list-style-type: none"> ■ Cetuximab^{BM} ■ Panitumumab^{BM} ■ Pertuzumab^{BM} ■ Ramucirumab ■ Trastuzumab^{BM} ■ Trastuzumab emtansine^{BM} AUTRES BIOMÉDICAMENTS <ul style="list-style-type: none"> ■ Aflibercept ■ Bevacizumab ■ Denosumab
AUTRES INHIBITEURS ENZYMATIQUES <ul style="list-style-type: none"> ■ Olaparib^{BM} 	

LE NOMBRE DE THÉRAPIES CIBLÉES A AUGMENTÉ TRÈS FORTEMENT EN QUELQUES ANNÉES...

Les premières thérapies ciblées ont été autorisées dans les années 2000 et sont venues compléter un arsenal thérapeutique jusqu'alors limité, représenté en grande partie par la classe des chimiothérapies conventionnelles (cytotoxiques) pour lesquelles les activités de recherche et de développement s'essouffaient.

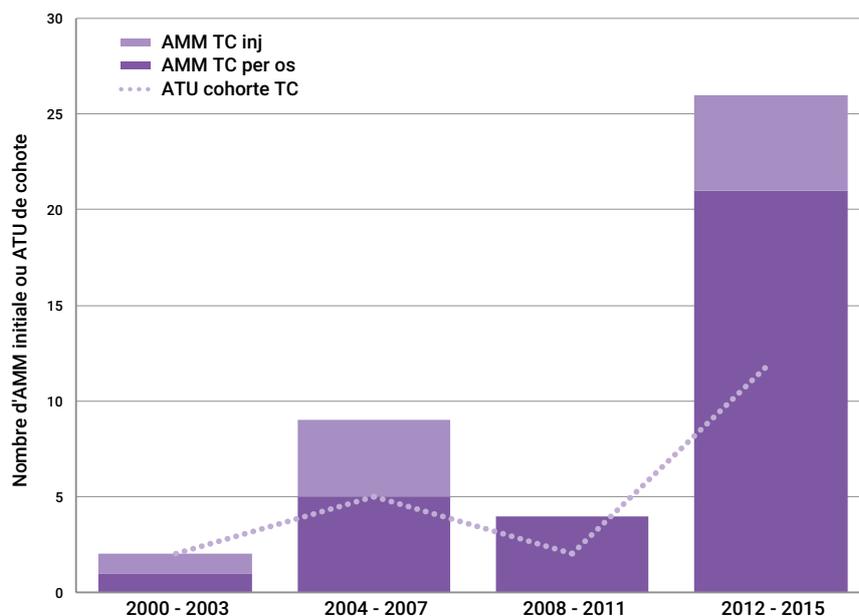
Le trastuzumab a été la première thérapie ciblée autorisée, dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs. Quinze ans plus tard, 43 thérapies ciblées sont désormais autorisées par les agences de santé du médicament (EMA et ANSM) dans le traitement des cancers. **L'arrivée de nouvelles thérapies ciblées**

a été particulièrement importante sur les dernières années puisque 28 thérapies ciblées sur les 43 autorisées (65 %) l'ont été entre 2012 et 2015 (26 AMM et 2 ATU de cohorte en cours). Sur cette période, plus de 60 % des AMM initiales dans le cancer ont été octroyées à des thérapies ciblées.

Fin 2015, un médicament anticancéreux sur quatre appartient à la classe des thérapies ciblées.

La recherche s'est en effet accélérée pour identifier et comprendre les mécanismes de l'oncogénèse. L'essor important des thérapies ciblées reflète l'évolution rapide des connaissances sur la biologie des cancers. **Fin 2015, 20 mécanismes distincts sont bloqués par une ou plusieurs des thérapies ciblées autorisées.**

FIGURE 1 : Nombre d'AMM initiales et ATU de cohorte octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os)



Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER / État des lieux en 2015 et enjeux

Parmi les thérapies ciblées disponibles fin 2015, certaines sont dites de nouvelle génération. Celles-ci ciblent des mécanismes oncogéniques déjà visés par d'autres thérapies ciblées, mais sont associées à une quantité d'effet plus importante et/ou à un profil de toxicité amélioré ou alors permettent de dépasser des résistances acquises avec les molécules de première génération.

...CONTRIBUANT AINSI À L'ESSOR DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

Les thérapies ciblées font partie de ce qu'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.

En très peu de temps, un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers a été observé en cancérologie, passant d'une cancérologie « d'organe » à une cancérologie « stratifiée » et qui pourrait demain devenir une cancérologie « personnalisée ».

Actuellement, la prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient. Des biomarqueurs peuvent être associés (mais pas systématiquement) à ces traitements. Ils permettent alors de tester les patients afin d'identifier ceux qui sont porteurs (ou non porteurs) d'une altération moléculaire (médecine stratifiée). Certains cancers sont désormais **fragmentés** en plusieurs entités définies par la présence ou non d'une altération moléculaire donnée. On parle désormais de cancers du sein surexprimant HER2, de cancer du poumon non à petites cellules mutés EGFR ou mutés ALK ainsi que de mélanomes mutés BRAF. Plus de la moitié des thérapies ciblées disposent d'un biomarqueur associé.

Une amélioration très nette de la prise en charge des patients a pu être observée, notamment avec les thérapies ciblées agissant sur des altérations moléculaires conductrices (driver), c'est à dire des anomalies oncogéniques responsables à elles seules de la survie anormale d'une cellule. Quelques-unes sont associées à des taux de réponse élevés (chez plus d'un patient sur deux) alors même qu'elles sont utilisées en monothérapie. Citons à titre d'exemple les thérapies ciblées agissant sur ALK ou sur EGFR dans le cancer du poumon, sur BRAF dans le mélanome, sur BCR-ABL dans la LMC, sur BTK dans le lymphome à cellules du manteau ou sur PI3K dans le lymphome folliculaire.

Par ailleurs, la meilleure connaissance des mécanismes d'échappement et de résistance aux thérapies ciblées et l'enrichissement notable de cette classe pharmacothérapeutique ont permis d'améliorer encore le traitement des patients. Plusieurs thérapies ciblées sont désormais utilisées chez un même patient, de façon séquentielle ou concomitante, afin de contrôler plus durablement sa maladie.

BIEN QUE LES THÉRAPIES CIBLÉES SOIENT UTILISÉES DANS PLUSIEURS TYPES DE CANCERS, ELLES S'ADRESSENT ENCORE À UNE MINORITÉ DE PATIENTS

Les thérapies ciblées intéressent un large éventail de cancers avec 18 localisations tumorales visées par une ou plusieurs thérapies ciblées fin 2015. Le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein, les hémopathies malignes (néoplasies myéloïdes et lymphoïdes) et le cancer du sein sont les localisations disposant actuellement du plus grand nombre de thérapies ciblées autorisées pour leur traitement.

Au total, pratiquement une centaine d'indications thérapeutiques sont autorisées pour les 43 médicaments de la classe.

Le nombre de patients concernés par ces traitements est extrêmement variable. Deux thérapies ciblées sur trois ont concerné chacune moins de 2000 personnes sur 2014. Au total, les thérapies ciblées actuellement disponibles intéressent malgré tout un nombre limité de patients.

Des localisations tumorales ne bénéficient pas de ces traitements, en l'absence d'identification d'altération moléculaire pouvant faire l'objet d'une application thérapeutique efficace. Parmi ces localisations, certaines sont de mauvais pronostic et avec peu d'options thérapeutiques (tumeurs du SNC, CPPC). **Les indications thérapeutiques des thérapies ciblées, bien que nombreuses, visent quasi exclusivement (94 %) des situations avancées de la maladie voire très avancées : 50 % concernent la première ligne des stades avancés ou métastatiques et 44 % des stades avancés ou métastatiques chez des patients en échec d'au moins un traitement antérieur.** Des essais évaluant l'utilisation des thérapies ciblées à des stades plus précoces de la maladie semblent ainsi nécessaires. **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).

Enfin, les enfants ne sont aujourd'hui que peu concernés par les AMM des thérapies ciblées (seuls l'imatinib et le dénsumab sont autorisés chez l'enfant ou l'adolescent). Le changement de paradigme lié aux thérapies ciblées nécessite que des évolutions soient apportées au niveau du règlement européen sur les médicaments pédiatriques pour que le développement de ces médicaments en cancérologie pédiatrique soit favorisé et accéléré. Un suivi à long terme devra être fait.

L'action 8.2 du Plan cancer 2014-2019 prévoit notamment de renforcer, à partir des registres existants, l'observation et le suivi des enfants et adolescents traités par thérapies ciblées pour identifier les complications à long terme et pouvoir les anticiper.

LA RECHERCHE S'EST ADAPTÉE ET DE NOUVELLES VOIES SONT EXPLORÉES

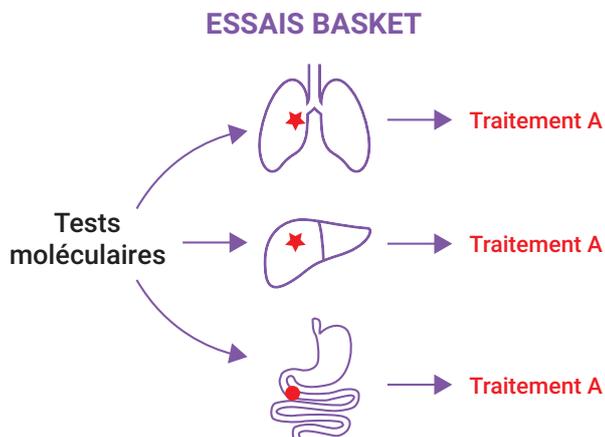
Des travaux académiques et de dimension internationale sur la génomique des cancers sont en cours et doivent permettre de mieux appréhender les déterminants de la carcinogénèse et d'identifier de nouvelles anomalies moléculaires. Ils pourront potentiellement déboucher sur le développement de thérapies ciblées agissant spécifiquement sur ces voies oncogéniques, en tenant compte du rôle physiopathologique de ces aberrations et de leur fréquence au sein d'un cancer donné.

L'action 5.6 du Plan cancer 2014-2019 vise à soutenir la mise en œuvre et la réalisation du séquençage à haut débit de l'ensemble des cancers

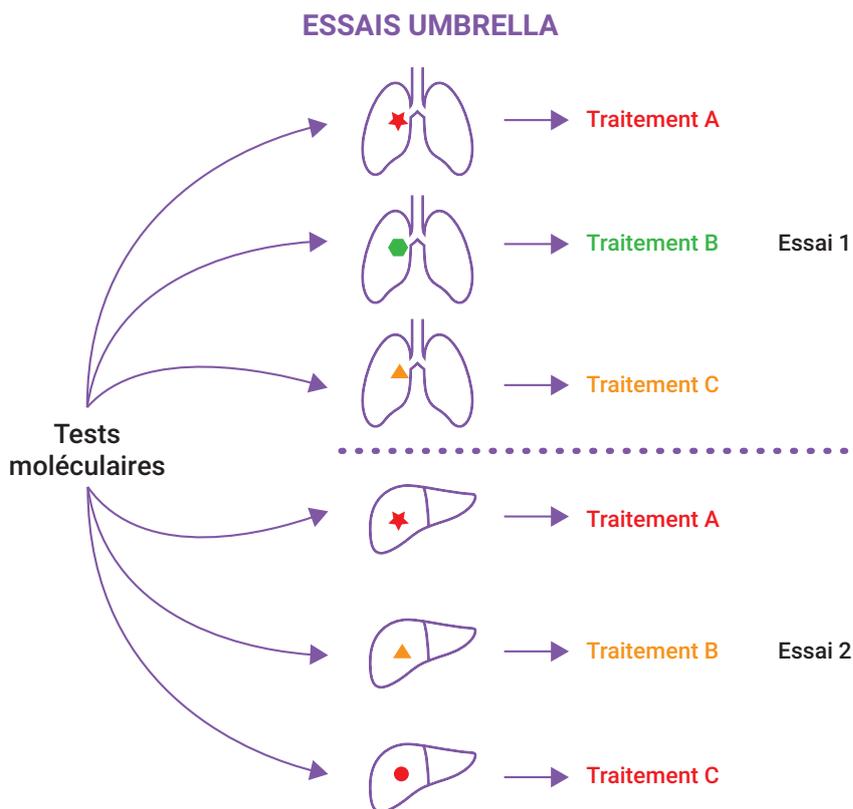
L'action 6.5 vise à générer et comprendre les grandes données du cancer (plateforme nationale dédiée à la génomique et à l'analyse des données du cancer)

L'action 6.6 vise à développer de nouveaux modèles expérimentaux pour valider les données de génomiques, développer de nouveaux marqueurs dérivés de la protéomique, tester le criblage de nouveaux médicaments et valoriser ces programmes.

FIGURE 2 : Principes des essais Basket et essais Umbrella



Un seul traitement visant une ou plusieurs cibles dans différentes tumeurs



Plusieurs traitements visant différentes cibles dans une même localisation

LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER / État des lieux en 2015 et enjeux

Le développement et la mise à disposition des thérapies ciblées a nécessité, et nécessite encore, un certain nombre d'évolutions.

La recherche clinique s'adapte à ce changement de paradigme et des essais d'un nouveau genre, guidés par la génomique, sont désormais proposés (essai Basket et Umbrella) (voir figure 2 page 4). Ces essais prennent en compte la rareté des altérations moléculaires dans une localisation donnée et la possibilité qu'elles soient présentes dans différents types de cancer. Ils permettent d'optimiser l'étape d'identification des patients (*screening*), étape critique dans le contexte de la médecine de précision, et d'inclure plus rapidement des populations présentant des altérations moléculaires rares. En outre, ces essais permettent de tester en parallèle l'efficacité de plusieurs molécules en développement et pourraient contribuer à enrichir encore l'arsenal thérapeutique.

L'action 5.6 du Plan cancer 2014-2019 vise à adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées.

Plus largement, les thérapies ciblées posent de nouvelles questions concernant notamment la gestion de l'hétérogénéité intratumorale et l'apparition de résistance. Ces voies de recherche sont très largement explorées pour répondre à ces défis : l'intérêt d'une détection de l'ADN tumoral circulant (« biopsies liquides ») est en cours d'évaluation, des molécules de nouvelle génération et de nouvelles associations de traitements sont testées pour dépasser ou prévenir les phénomènes de résistance.

FIN 2015, LES AUTORITÉS DE RÉGULATION ONT GARANTI LA MISE À DISPOSITION DE CES TRAITEMENTS...

Avec l'arrivée de ces nouveaux traitements, les agences d'évaluation du médicament ont dû évaluer **des données avec des niveaux de preuve parfois éloignés des standards méthodologiques classiques pour juger de l'intérêt thérapeutique des médicaments.** Les études pivots sont, dans une proportion non marginale de cas, des essais non comparatifs incluant un nombre restreint de patients. En outre, la survie globale est peu souvent le critère de jugement principal des études pivots, faisant place à la survie sans progression ou à un taux de réponse. Ces spécificités des études pivots sont certes à mettre en regard des situations thérapeutiques fréquemment visées par les thérapies ciblées : des pathologies rares et mortelles, à des stades avancés et en échec de traitement, dans un contexte de besoin médical non couvert ou mal couvert. Il n'en est pas moins vrai que lors de leur mise sur le marché, la preuve du bénéfice en survie n'est le plus souvent pas encore fournie. Elle est seulement vraisemblable ou simplement possible. **De plus, l'arrivée rapprochée voire concomitante de ces traitements rend difficile l'appréciation de la place réelle de chacun dans une stratégie thérapeutique mouvante.** Régulièrement, les autorités demandent une **surveillance accrue de l'utilisation en vie réelle de ces médicaments** pour juger au mieux de leur place dans la stratégie thérapeutique, de leur bon usage et pour s'assurer de leur efficacité et de leur sécurité lors de **réévaluation régulière.**

L'action 5.7 du Plan cancer 2014-2019 vise à faire évoluer les dispositifs d'évaluation des médicaments anticancéreux.

Au-delà de l'évaluation des médicaments, l'estimation de l'utilité des biomarqueurs est également complexe. Le schéma d'étude optimal permettant de démontrer l'utilité clinique d'un test est une étude d'« interaction marqueur/traitement » menée chez une population avec ou sans l'altération moléculaire et stratifiée selon celle-ci, mais ce type d'étude n'est en pratique pas réalisé. Les études sont fréquemment des essais réalisés uniquement chez les patients présentant l'anomalie moléculaire d'intérêt (enrichment design) lorsqu'il existe un fort rationnel biologique au préalable. Un tel essai permet de réduire la population incluse et donc la durée de développement mais en l'absence de démonstration formelle, il n'est cependant pas certain que le traitement ne soit pas également efficace chez les patients sans l'anomalie moléculaire. D'autres essais sont réalisés dans une population non sélectionnée et non stratifiée, et intègrent des analyses en sous-groupe faites *a posteriori* pour identifier un biomarqueur (analyses exploratoires). Ces analyses sont faites lorsqu'il existait au lancement de l'étude peu de connaissances sur l'utilité du biomarqueur. Une telle démarche impose d'adopter une approche très rigoureuse au plan statistique et d'être vigilant ensuite quant à l'extrapolation des conclusions dans des applications futures.

La France est un marché globalement favorable pour les thérapies ciblées. Le dispositif français des ATU en permet une mise à disposition précoce pour une part non négligeable : près de la moitié des thérapies ciblées ont été disponibles par le biais d'une ATU de cohorte qui a été octroyée en moyenne 160 jours avant l'AMM.

La majorité des indications des thérapies ciblées dans le traitement du cancer évaluées par la HAS ont reçu un avis favorable pour leur prise en charge et une amélioration non nulle du service médical rendu (ASMR) a été reconnue aux trois quarts d'entre elles. Les théra-

pies ciblées destinées à un usage hospitalier sont toutes (sauf une) inscrites sur la liste des médicaments remboursés en sus des GHS.

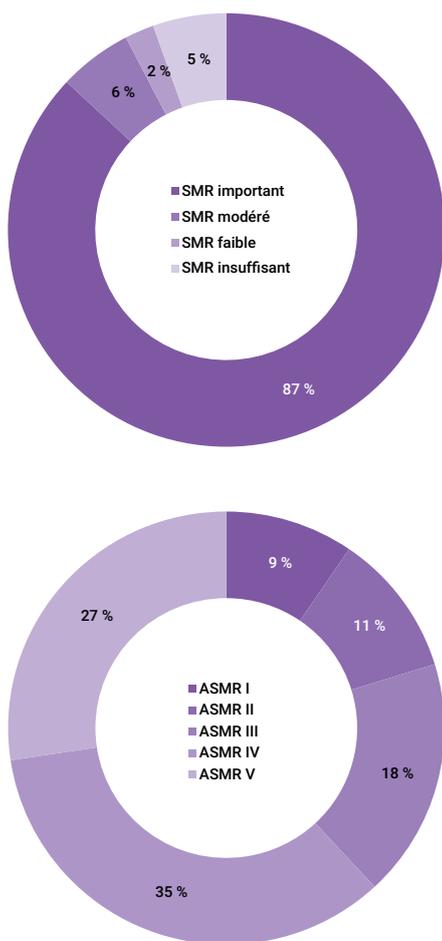
Soulignons enfin que la commission européenne a accordé une désignation « médicament orphelin » à plus d'un quart des thérapies ciblées qui disposent d'une AMM fin 2015 (12/41), ouvrant à des mesures incitatives en faveur du développement du médicament, ainsi qu'à une exclusivité commerciale de 10 ans.

pies ciblées s'élèvent à plus de 3000 euros HT. Les plus chères ont des coûts mensuels supérieurs à 6000 euros HT.

Sur l'année 2014, les thérapies ciblées ont généré des dépenses de remboursement à hauteur de :

- 828 millions d'euros sur la liste en sus (51,2 % des dépenses pour tous les anticancéreux);
- 753 millions d'euros, en officine (51,5 % des dépenses pour tous les anticancéreux);
- 12,5 millions d'euros, en rétrocession (5,9 % des dépenses pour tous les anticancéreux).

FIGURE 3 : Répartition des SMR (en haut) et des ASMR (en bas) accordées aux indications des thérapies ciblées disposant d'un avis de la transparence publié



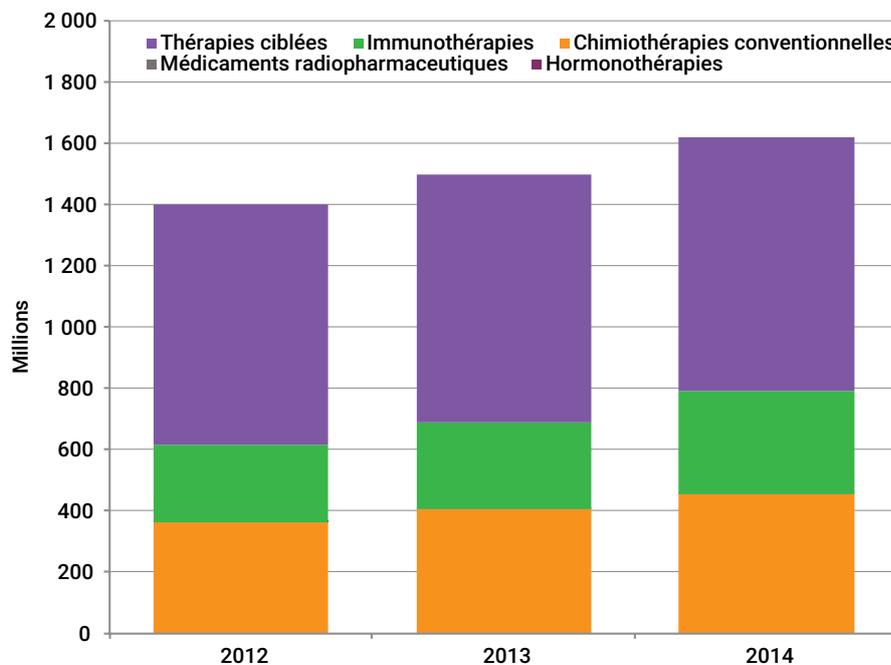
Source HAS. Traitement INCa 2015

...MAIS LA SOUTENABILITÉ DU SYSTÈME DE SANTÉ EST INTERROGÉE À MOYEN TERME

Les coûts unitaires des thérapies ciblées sont très élevés. En moyenne et sur la base des prix « faciaux » (hors remises), les coûts moyens mensuels d'acquisition des théra-

Il faut souligner que l'augmentation annuelle des dépenses des thérapies ciblées en officine est plus soutenue que celle observée à l'hôpital (+11,9 % versus +2,7 %).

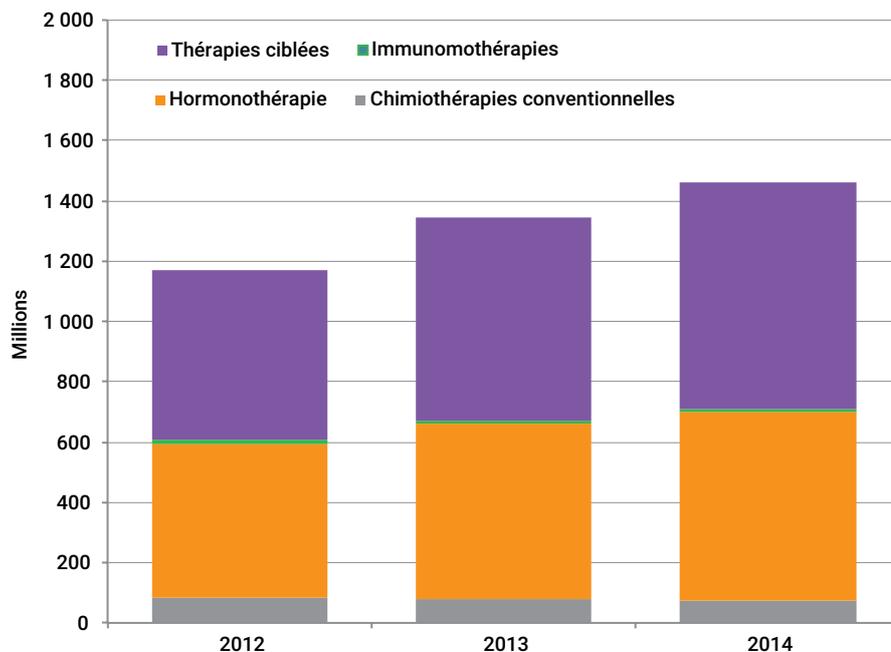
FIGURE 4 : Évolution des dépenses liées aux médicaments anticancéreux de la liste en sus dans les secteurs MCO + HAD



Source PMSI. Traitement INCa 2015

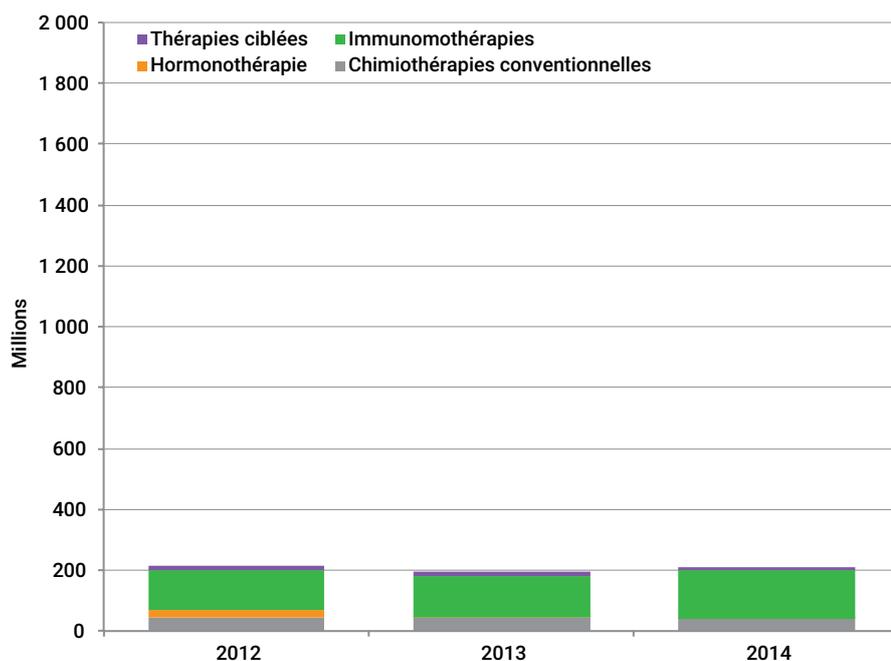
LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER / État des lieux en 2015 et enjeux

FIGURE 5 : Évolution des dépenses liées aux médicaments anticancéreux dispensés en officine



Source Medicam. Traitement INCa 2015

FIGURE 6 : Évolution des dépenses liées aux médicaments anticancéreux dispensés en rétrocession



Source Retrocedam. Traitement INCa 2015

À court et moyen termes, l'arrivée de médicaments « me too », de génériques ou de biosimilaires sont, ou seront, des leviers d'action utiles pour maîtriser l'inflation de ces dépenses. À plus long terme et compte tenu des niveaux de dépenses déjà engagées, il semble important d'entreprendre rapidement des actions sur le niveau de prix des médicaments anticancéreux.

Les actions 5.8 et 5.9 du Plan cancer visent à faire évoluer les dispositifs de valorisation des médicaments anticancéreux et à anticiper l'impact économique de l'innovation pour garantir son accès à tous dans la durée.

La promotion d'une transparence dans la fixation des prix entre les payeurs des différents États et sur les déterminants de la revendication du prix initial (notamment coût de production, coût de recherche et développement, retour sur investissements, prise en compte du pouvoir d'achat du pays) ainsi que l'anticipation des difficultés de soutenabilité financière sont aussi des sujets de réflexion à engager.

L'ARRIVÉE DE CES TRAITEMENTS DANS LA PRATIQUE COURANTE NÉCESSITE UN ACCOMPAGNEMENT

Permettre un accès aux thérapies ciblées nécessite un effort important de la part de la collectivité.

Tout d'abord, l'implémentation de chaque nouveau biomarqueur en routine clinique a dû, et doit, être anticipée pour permettre de façon précoce l'accès aux nouvelles thérapies ciblées. En 2014, 117 000 tests ont été réalisés pour 70 000 patients, grâce à un financement de 24 millions d'euros.

L'action 6.1 du Plan cancer 2014-2019 vise à faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et améliorer son accès,

L'action 6.2 vise à conforter l'accès aux tests moléculaires.

L'accroissement du nombre de tests à réaliser oblige le modèle actuel des plateformes de génétique moléculaire à évoluer. **L'implémentation du NGS a été lancée en France en ce sens.**

De plus, une altération moléculaire visée par une thérapie ciblée peut exister dans d'autres types de cancers que celui (ou ceux) pour le(s)quel(s) la thérapie ciblée est autorisée. Lorsque des patients atteints de ce cancer sont porteurs de cette anomalie moléculaire d'intérêt, il existe un « risque » que ce traitement soit utilisé de façon hors AMM, *a fortiori* s'il n'y a pas ou plus d'alternatives disponibles et validées par une AMM qui peuvent être proposées aux patients. Ce risque d'utilisation hors AMM, non validée ni encadrée, a motivé **la mise en place du programme d'essais cliniques AcSé (Accès Sécurisé) par l'INCa** et dont le premier du genre (le programme AcSé crizotinib) a permis de traiter fin 2015 plus d'une centaine de patients porteurs d'une anomalie d'ALK (hors cancer du poumon non à petites cellules), de MET ou de ROS1 dans différents cancers.

Enfin, le suivi des patients doit tenir compte d'une administration au long cours jusqu'à progression, d'une administration le plus souvent par voie orale au domicile du patient et de la spécificité des effets indésirables de chaque médicament liés à ses actions pharmacologiques. D'autres professionnels de santé que les spécialistes en onco-hématologie sont désormais impliqués dans ce suivi, notamment les professionnels de premier recours mais aussi des spécialistes d'or-

ganes tels que les cardiologues, les dermatologues ou les ophtalmologistes, nécessitant de fait leur formation, la mise à disposition d'une information appropriée et la mise en place d'une coordination efficiente entre tous ces acteurs.

L'action 3.1 du Plan cancer 2014-2019 a identifié ce besoin et des recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des thérapies ciblées sont produites par l'Institut.

Les actions 3.2 à 3.4 visent à adapter les organisations à l'essor des chimiothérapies orales, impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie et à définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile.

L'action 4.1 prévoit de créer le métier d'infirmier clinicien en réponse à la complexification des soins notamment induite par les thérapies ciblées.

LES PERSPECTIVES

À l'avenir et avec l'évolution des connaissances de la biologie des cancers d'une part et l'augmentation des thérapies ciblées disponibles d'autre part, la caractérisation moléculaire de la tumeur pourrait ne pas se limiter à l'identification d'une altération moléculaire unique, mais pourrait intégrer un ensemble complexe de caractéristiques génomiques (voire autres que génomiques) qui ferait de la tumeur de chaque patient une pathologie unique. Chaque patient se verrait alors proposer un traitement qui lui est spécifiquement adapté (médecine personnalisée). Ce concept est encore du ressort de la recherche et n'a actuellement pas

démonstré son efficacité dans le cadre d'un programme de recherche clinique. L'élaboration d'algorithmes délivrant une information sur la pertinence des stratégies thérapeutiques en fonction des informations du patient ainsi que des caractéristiques tumorales pourrait constituer une aide à la décision thérapeutique; ces algorithmes seraient modélisés à partir des données de la littérature, mais tiendraient aussi compte des résultats objectifs en vie réelle chez d'autres patients nécessitant de fait un développement des bases clinicobiologiques. Néanmoins, d'autres phénomènes que l'hétérogénéité intra-tumorale au plan génétique (tels que la plasticité des cellules et les altérations épigénétiques) interviennent probablement sur l'efficacité des traitements. Cette complexité inhérente à la biologie des cancers peut représenter un frein au développement de tels algorithmes et à la médecine personnalisée.

L'action 6.3 du Plan cancer vise à mettre en œuvre des essais cliniques incluant l'exome tumoral sur 3 000 patients pour démontrer la faisabilité à grande échelle de ces approches et leur utilité dans la prise en charge des patients,

L'action 6.7 vise à développer des algorithmes d'identification des anomalies moléculaires responsables des cancers et rendre prioritaires les projets visant à développer les outils d'aide à la décision thérapeutique.

D'autres médicaments anticancéreux très prometteurs, notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, arrivent sur le marché au côté des thérapies ciblées. Les anti-PD1, des médicaments capables d'inhiber les points de contrôles immunitaires, sont déjà disponibles en France.

LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER / État des lieux en 2015 et enjeux

Les mutations et efforts déjà opérés en cancérologie, à l'ère des thérapies ciblées, constituent un environnement favorable pour le développement et la mise à disposition des futures innovations. Le NGS est un outil utile pour identifier d'éventuels biomarqueurs prédictifs pour ces nouveaux traitements. Un encadrement de

l'utilisation hors AMM des immunothérapies dans des cancers rares pourra être assuré dans la continuité du programme AcSé. Les réflexions engagées sur l'évaluation et la valorisation des thérapies ciblées restent d'actualité pour les anti-PD1.

Assurer la soutenabilité financière de l'ensemble de ces traitements innovants mais coûteux (thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques) et préciser la place des immunothérapies spécifiques par rapport aux thérapies ciblées (substitution ou combinaison) sont de nouveaux défis à relever.



Cette note est la synthèse du rapport « Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 », état des lieux et enjeux. Disponible sur le site e-cancer.fr

Ce document doit être cité comme suit : © Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer, état des lieux en 2015 et enjeux, INCa, octobre 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

Édité par l'Institut National du Cancer. Tous droits réservés
Siren 185 512 777. Conception : INCa.
ISSN 2104-953X. ISBN : 978-2-37219-224-8 - ISBN net : 978-2-37219-225-5
DÉPÔT LÉGAL OCTOBRE 2016



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

NANATHECIBTRTK16

