La guerre des labos

Premier domaine thérapeutique, le cancer est aussi le marché au plus fort potentiel de croissance. De quoi stimuler la fièvre acheteuse des big pharma. Dans leur ligne de mire, le savoir-faire des pépites françaises.

Reprogrammation de lymphocytes T à Morris Plains (New Jersey). Avec ce procédé qui consiste à modifier des cellules avant de les réinjecter, Novartis affiche une efficacité inédite sur des cancers sanguins.

Brent Stirton/Novartis/SP

Une foire d'empoigne à coups de milliards. En janvier, le géant américain BMS a dégainé 74 milliards de dollars pour s'offrir Celgene et sa molécule vedette, le Revlimid, contre le myélome multiple, une forme de cancer de la moelle osseuse. La troisième plus grosse acquisition *big pharma* en vingt ans. Quatre jours plus tard, son compatriote Eli Lilly croquait Loxo Oncology pour 8 milliards. 2018 a aussi eu son lot de mega-deals : 5 milliards de dollars flambés par GSK pour Tesaro (cancer des ovaires); encore 2 par Novartis dans la médecine nucléaire (Endocyte)… Et ce n'est que le début : selon une étude publiée début janvier par le cabinet de conseil et d'audit EY, le cancer va attiser toutes les convoitises dans les mois à venir.

3,8 millions de cas en France

L'origine de cette fièvre acheteuse ? La taille et les promesses du « marché » du cancer. Premier domaine thérapeutique, il a aussi le potentiel de croissance le plus fort : de 103 milliards de dollars de ventes en 2017, selon Evaluate Pharma, il devrait peser 233 milliards en 2024, dopé par les thérapies nouvelles et un nombre toujours croissant de malades. Outre-Atlantique, l'American Cancer Society évalue à 1,76 million le nombre de nouveaux cas qui seront diagnostiqués cette année. En France, la prévalence totale, en hausse, était de 3,8 millions de personnes en 2017.

UN MARCHÉ EN PLEIN BOOM

Ventes estimées dans l'activité cancer en 2024 (2017)

Roche
27,8 milliards de dollars (27,4)

Celgene
18,5 milliards (11,6)

BMS
14,7 milliards (8,5)

Johnson & Johnson
14,3 milliards (6)

Pfizer
14 milliards (5,8).

SOURCE: EVALUATE PHARMA WORLD PREVIEW, JUIN 2018

De quoi aiguiser les appétits. Notamment des leaders historiques, affolés à l'idée de rester au bord de la route – surtout ceux dont le portefeuille vieillit. Ainsi Roche, numéro un mondial, dont certains brevets sont concurrencés par des biosimilaires, met les bouchées doubles : *« En tant que leader, le cancer est un axe majeur qui se reflète dans nos budgets de R&D, les plus élevés de l'industrie : 10 milliards d'euros en 2018 »*, rapporte Niko Andre, son directeur des affaires médicales. D'autres acteurs cavalent après de nouvelles (ou anciennes) parts de marché. Exemple, Sanofi, ténor des années 2000, aujourd'hui plutôt à la traîne : *« Pendant des années, il s'est focalisé sur le diabète, une vache à lait désormais victime de la*

guerre des prix, dit Christophe Pouchoy, gérant du fonds Trecento Santé. *Il veut revenir avec des produits ciblés, capitalisant sur le partenariat de R&D noué en 2015 avec la biotech Regeneron.* » Tandem payant, puisqu'il a sorti le Libtayo, qui a reçu aux Etats-Unis le feu vert de la Food and Drug Administration (FDA) pour certains cancers de la peau. Mais peut-être pas assez véloce : début 2019, Sanofi et Regeneron ont revu leur accord. Sanofi cherchait une *« flexibilité accrue »* pour mener à bien d'autres projets… ou un gros rachat ? En février, son directeur général Olivier Brandicourt citait la somme de 7 milliards de dollars pour *« des acquisitions dans nos domaines stratégiques »*.

Course de vitesse

Pour les labos – et les malades – la guerre contre le cancer est une course de vitesse. Que chaque rupture scientifique transforme en course d'obstacles. Christophe Pouchoy retrace les révolutions : *« Dans les années 2000, après la première vague de traitements, surtout la chimiothérapie, Sanofi avait des blockbusters. Mais ils ratissaient large : en détruisant les cellules cancéreuses, ils détruisaient aussi des cellules saines. Plus tard, les thérapies ciblées – qui bloquent ou freinent la croissance des cellules cancéreuses – ont permis à Novartis et à Roche de dominer. Depuis 2010, c'est l'immunothérapie qui bouleverse la donne – et l'industrie.* » Couronnée en 2018 par le prix Nobel de médecine, l'immunothérapie consiste à stimuler le système immunitaire du patient . *« Seul un petit tiers des patients en profitent aujourd'hui*, note Mondher Mahjoubi, président d'Innate Pharma. *Cette approche pourrait peser entre 150 et 200 milliards d'ici à 2024.* » De quoi sacrément rebattre les cartes entre les acteurs. Des *big pharma* se sont imposées : BMS, le premier, AstraZeneca, MSD, Roche… Mais à la moindre percée ou nouvelle indication, chacun remet son titre en jeu. Ainsi BMS et MSD se bagarrent depuis 2014 avec des produits similaires, l'Opdivo et le Keytruda. Après un bras de fer dans le cancer de la peau, les deux géants ont cherché d'autres indications dans le cancer du poumon. Mais avec des tactiques différentes. BMS – pour aller plus vite ? – a testé l'Opdivo sur tous les types de tumeurs. MSD, avec son Keytruda – connu pour avoir « guéri » l'ancien président américain Jimmy Carter – a parié sur un nombre plus restreint. Bonne pioche. En étendant peu à peu ses études à d'autres indications, MSD a détrôné BMS. Selon Evaluate Pharma, son Keytruda sera en 2024 le premier produit au monde avec 13 milliards de dollars de ventes, et l'Opdivo « seulement » troisième (11,2 milliards). Derrière le Revlimid de Celgene (12 milliards) que BMS vient de racheter…

Benjamin Boccas/Transgene

Philippe Archinard, PDG de Transgene. Marier les thérapies entre elles est une des pistes creusées pour combattre le cancer. La biotech française travaille ainsi avec AstraZeneca, pour mettre au point cinq virus oncolytiques, et avec BMS, pour booster l'Opdivo.

Traitement unique

Une (belle) bataille de gagnée. Mais pas la guerre. Car un autre combat se profile déjà en immunothérapie : celui des cellules CAR-T. Une thérapie qui consiste à prélever et à reprogrammer des globules blancs du malade, avant de les réinjecter. Ce nouveau Graal affiche une efficacité inédite sur des cancers sanguins – 82 % après un mois pour le Kymriah de Novartis, dans certaines leucémies pédiatriques. Deux médicaments sont déjà sur le marché : celui du groupe suisse, et Yescarta de l'américain Gilead, un produit Kite, biotech qu'il a rachetée en 2017. Beaucoup lorgnent cette thérapie porteuse d'espoir, mais lourde en termes de logistique. Coûteuse surtout : 475 000 dollars, prix catalogue, pour le Kymriah. Médecine personnalisée – la cellule reprogrammée est « customisée » pour chaque patient –, les CAR-T sont administrées en traitement unique dans des hôpitaux ou centres certifiés. Leur fabrication est longue et délicate. Janssen (Johnson & Johnson), qui annonce un produit CAR-T dans le myélome multiple comme futur blockbuster, s'est allié au chinois Legend, avec un produit dont les essais sur des patients pourraient bientôt démarrer en France : *« Codéveloppement, commercialisation, unité de production aux Etats-Unis… cet accord colle à notre objectif de bâtir des expertises ciblées et disruptives,* » dit Frédéric Lavie, son directeur des affaires médicales. Pfizer et Servier, eux, parient sur Cellectis, trublion français qui veut industrialiser la production. ▶▶▶

L'injuste prix des anticancéreux ?

Entre 5 200 et 31 200 euros pour traiter par chimiothérapie un cancer du sein ; 50 000 euros par an pour une thérapie ciblée, et plus de 80 000 euros pour une immunothérapie. Ces chiffres de l'Institut-Curie illustrent le leitmotiv du marché des anticancéreux : à chaque rupture thérapeutique, l'écart de prix se creuse entre les médicaments. Jusqu'à atteindre des sommets vertigineux pour les thérapies cellulaires par CAR-T, le Kymriah (Novartis) et le Yescarta (Gilead). Prix provisoires en France : respectivement 320 000 et 350 000 euros, pris en charge par la Sécurité sociale.
Un juste prix ? Pour tous ? Experts, payeurs et malades s'interrogent. Certes, ces médicaments dernier cri sont administrés en traitement unique avec un objectif de guérison, et restreints à quelques indications. Ils ont exigé de gros investissements : 1,6 milliard de dollars pour le Kymriah. *« Jusqu'ici, le coût d'un médicament finançait la R&D, les frais de production, et des marges. Aujourd'hui, on raisonne plus en termes d'amélioration de la qualité de vie, voire en unités de vie additionnelles »*, pointe un ponte du secteur. Cette équation inédite oblige à innover pour la prise en charge. Aux Etats-Unis, Novartis a ainsi accepté de n'être payé qu'au résultat. Autre option, la possibilité d'étaler le remboursement sur plusieurs années. ■

▶▶▶ Des CAR-T « sur étagère », avec des cellules de donneurs, pouvant être réinjectées chez n'importe quel patient. Un gain colossal en temps et en argent : « *Produit à grande échelle, on pourrait potentiellement diviser le coût unitaire actuel des CAR-T par 250, avec un produit de qualité constante et accessible à tous* », dit le PDG André Choulika. De quoi relancer le débat sur le prix et le remboursement de ces traitements d'avenir *(lire encadré page 59)*.

Gagner la guerre… Mais à quel prix ? « *Le facteur coût – du produit, et des investissements pour rester dans la course – est devenu crucial*, note Christophe Pouchoy. *Trop de labos ont payé cher des cibles encore au premier stade des essais. Or la probabilité de passer de la phase d'étude clinique à l'autorisation de mise sur le marché est souvent de 10%!* » En janvier, BMS a payé une prime de 50% sur le dernier cours de Celgene, biotech au portefeuille de médicaments et *pipeline* (ensemble des produits en R&D ou en test clinique) plutôt bien garnis. Sinon, les acteurs sont très prudents. « *Les cibles que nous regardons sont à moins de 5 milliards*, décrétait Vas Narasimhan, le PDG de Novartis, en janvier. *Au-delà, il est ardu de justifier une prime et espérer le retour sur investissement.* »

Bruno Delessard/Challenges

André Choulika, PDG de Cellectis. Pfizer et Servier parient sur ce trublion français de la pharmacie pour industrialiser la production des cellules CAR-T, nouveau Graal de la recherche en immunothérapie.

Coups de poker ratés

D'autant que certains coups de poker ratent. Parmi eux, le rachat mi-2016 de la biotech Stemcentrx par AbbVie pour 6 milliards de dollars. Peu avant, au forum Asco, grand-messe annuelle de la cancérologie à Chicago, son Rova-T, en phase III sur des tumeurs solides et un cancer du poumon, avait été célébré en futur blockbuster, sorti dès 2018. En 2019, le Rova-T n'est toujours pas sur le marché. Les analystes s'attendent à quelque 50 millions de dollars de ventes… en 2022.

Echaudés, les géants ont trouvé la parade : le partenariat. Manière aussi de contourner parfois une R&D maison trop pyramidale ou lente… AstraZeneca a renforcé son accord avec Innate dans le cancer de la tête et du cou. Options de licences, promesses de *milestones* (paiements versés au partenaire au fil des essais), il a même pris 9,8% du capital. « *Un gage de confiance*, salue Mondher Mahjoubi, ravi de sécuriser sa trésorerie. *En s'appuyant sur le savoir-faire des géants pour enregistrer et commercialiser un produit partout dans le monde, on divise par deux le temps nécessaire pour accéder au marché.* »

Hartmut J. Ehrlich, le directeur général d'Abivax, autre pépite tricolore, est aussi lucide : « *Nous ne sommes pas naïfs. Nous n'arriverons pas à bâtir rapidement la force commerciale nécessaire pour lancer seul nos médicaments.* »

Fort de résultats prometteurs en immunothérapie, Abivax est à un tournant et a besoin de cash. Elle tranchera avant l'été entre une levée de fonds, la vente des droits sur ses futurs produits… ou sa vente, tout court. Elément qui pèsera auprès des investisseurs : mi-mai, elle a reçu le feu vert de la FDA pour tester son ABX196, pour le cancer du foie, combiné à l'Opdivo de BMS. S'il était concluant, l'essai combiné optimiserait le potentiel clinique – et économique – du duo.

Marier les thérapies entre elles (chimio, immuno…) est l'autre grande piste creusée dans le combat contre le cancer. Une nécessité, selon Philippe Archinard, le PDG de Transgene : « *Les immunothérapies actuelles ne sont efficaces que dans 25 à 30% des cas. Les combinaisons peuvent améliorer ce taux et surtout la qualité des réponses.* »

Experte en thérapies basées sur des virus, Transgene s'est aussi alliée avec AstraZeneca pour mettre au point cinq virus oncolytiques. A la clé, le versement de 10 millions de dollars à la biotech, qui travaille aussi avec BMS sur des combinaisons pour booster l'Opdivo.

« *Plus on ira vers des drogues sophistiquées et personnalisées, plus la façon de les optimiser ou de les fabriquer sera cruciale. Il y aura des mouvements en ce sens* », promet André Choulika, qui inaugurera en 2021 un site de production Cellectis en Caroline du Nord. L'an dernier, pour accroître ses capacités dans les CAR-T, Novartis a repris CellforCure, fabricant tricolore dans les thérapies cellulaires. D'autres acteurs, face aux Gafa, affûtent leurs armes dans le data, tel Roche qui a raflé Flatiron, une entreprise du numérique spécialisée en oncologie. Ou Transgene qui développe un algorithme d'analyse de données avec le nippon NEC dans le cadre de Myvac, son projet de vaccin personnalisé pour les tumeurs solides. La guerre ne fait que commencer.

Thuy-Diep Nguyen ▶

TRÈS CHERS MÉDICAMENTS

Coût moyen par mois et par patient *

Opdivo (BMS) et Keytruda (MSD)
6000 euros (cancer du poumon)

Yervoy (BMS)
19500 euros (cancer de la peau)

Herceptin (Roche)
de 654 à 1308 euros (cancer du sein)

Mabthera (Roche)
de 386 à 3085 euros (lymphome)

* sans tenir compte des autres indications possibles ni des spécificités liées au patient (poids, phase dans le traitement…)

SOURCES : SOCIÉTÉS, INSTITUT NATIONAL DU CANCER