

DOSSIER DE PRESSE

OPPOSITION AU BREVET DU KYMRIAH®
TRAITEMENT CAR-T
CONTRE LE CANCER





TRAITEMENT ANTICANCÉREUX : MÉDECINS DU MONDE S'OPPOSE AU BREVET DU KYMRIA[®]

Une nouvelle génération de thérapies géniques contre les cancers arrive sur les marchés, les traitements CAR-T. Les deux premiers de ces traitements coûtent aujourd'hui 320 000 et 350 000 €. De même que pour les traitements contre l'hépatite C, ces prix exorbitants reflètent de nouveau la financiarisation extrême du marché pharmaceutique, aux dépens de l'accès aux soins.

Pour dénoncer les dérives liées à ces prix, pour permettre aux États de négocier des prix plus bas ou d'organiser le recours à des traitements similaires, et pour défendre l'accès aux meilleurs soins pour tou-te-s dans des systèmes de santé pérennes, Médecins du Monde et Public Eye ont décidé d'introduire une opposition au brevet contre un de ces traitements anticancéreux : le Kymria[®] de Novartis.

En août 2018, deux traitements CAR-T ont reçu une autorisation de mise sur le marché en Europe : le Kymria[®] (tisagenlecleucel) de Novartis et le Yescarta[®] (axicabtagene ciloleucel) de Gilead Sciences.

Ces traitements sont des thérapies géniques contre des cancers du sang. Les lymphocytes T de la personne malade sont prélevés et génétiquement modifiés pour reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses. Ils présentent un espoir important, autant pour les personnes malades que pour les professionnel-le-s de santé ou les proches. En effet, pour les patient-e-s atteints de certains lymphomes et au pronostic vital engagé, dans les études cliniques disponibles, le taux de survie estimé à 12 mois est de 40 % pour le Kymria[®] et de 60 % pour le Yescarta[®].

Mais cet espoir, et l'approche extrêmement personnalisée de cette nouvelle technologie de santé, fait l'objet d'un prix exorbitant : 320 000 et 350 000 euros par patient-e.

Ces prix ne reflètent pas les coûts de production ni les investissements en recherche et développement, largement financés par la puissance publique aux États-Unis et en Europe. À l'image de ce qui est noté par l'Organisation Mondiale de la Santé dans un récent rapport sur le prix des médicaments anticancéreux, ces prix ne semblent refléter que des objectifs financiers des entreprises.

« En 2014, face aux prix du sofosbuvir, un traitement contre l'hépatite C à 41 000 € par personne, les États ont été contraints d'organiser des rationnements sur l'accès par une sélection des patient-e-s », se souvient Philippe de Botton, président de Médecins du Monde.

« Les nouveaux traitements contre les cancers, et notamment les traitements CAR-T, sont sur une toute autre échelle de prix. Combien de temps encore avant que l'État redéfinisse des critères d'accès aux médicaments contre le cancer ? »

Certes, si les traitements CAR-T concernent pour l'instant des cancers très spécifiques, et rares, d'autres font actuellement l'objet d'essais cliniques sur d'autres indications. Cette approche thérapeutique pourrait prendre plus de place dans les systèmes de santé dans les prochaines années.

Or, à ces niveaux de prix, ceux-ci ne pourront assurer l'accès aux meilleurs soins pour tou-te-s sans menacer leur équilibre financier. C'est la raison pour laquelle Médecins du Monde introduit aujourd'hui une opposition au brevet contre l'un de ces traitements, le Kymriah®, afin de dénoncer ces prix excessifs. Les brevets sur ces médicaments empêchent toute concurrence et permettent donc aux firmes d'exiger des prix exorbitants. Les États acceptent ces monopoles et consentent à ces niveaux de prix sans jamais les interroger.

« Avec les traitements CAR-T, les brevets couvrent les cellules modifiées des personnes malades elles même. Ce sont ces cellules qui sont revendues à plus de 300 000 € », note Olivier Maguet, responsable de la mission Prix des médicaments et système de santé chez Médecins du Monde, « Il est d'ailleurs légitime de s'interroger sur le statut de ce soin, est-ce un médicament ? Ou une procédure médicale ? Les conséquences en termes de brevet, de droits sur la production de ces traitements par le public ou par les firmes, et donc de prix, sont majeures. Ce sont ces questions que nous voulons mettre dans le débat public. »

À travers cette opposition au brevet, l'association veut alerter les États et la société sur le prix de ces traitements et les risques qu'ils représentent, aujourd'hui et demain, sur l'accès aux soins ; une initiative qu'elle avait déjà menée à l'occasion de deux précédentes oppositions au brevet contre le sofosbuvir.



QU'EST-CE QUE LES TRAITEMENTS CAR-T ?

Les traitements CAR-T (Chimeric antigen receptor T cells) sont des thérapies géniques contre les cancers. Les lymphocytes T des personnes malades sont prélevés et modifiés génétiquement, de manière à exprimer un récepteur qui leur permettra d'identifier et attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses.

C'est une nouvelle approche des soins contre les cancers, extrêmement personnalisée.

Les CAR-T cells représentent un espoir pour les personnes malades, leurs proches, et les professionnel-le-s de santé dans le traitement de certains cancers du sang réfractaires ou en rechute. Dans les essais cliniques, le taux de survie estimé à 12 mois des patient-e-s atteints de certains lymphomes et à pronostic vital engagé varie entre 40 et 60 % pour les deux CAR-T déjà présents en Europe¹. Ces données sont encourageantes dans la mesure où la population concernée n'a plus d'option thérapeutique. Cependant, ces études restent marquées par des incertitudes significatives, notamment sur les effets de long terme, et des effets indésirables graves ont été observés.

Aujourd'hui, deux traitements CAR-T sont disponibles en Europe, le Kymriah[®] (tisagenlecleucel) de Novartis et le Yescatya[®] (axicabtagene ciloleucel)² de Gilead Sciences.

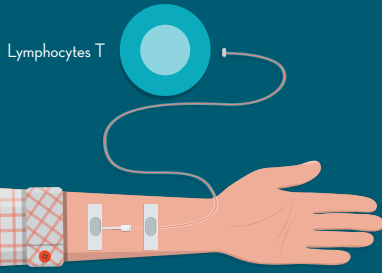
L'opposition au brevet porte sur le Kymriah[®].

¹ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel

² Tisagenlecleucel et Axicabtagene ciloleucel correspondent aux dénominations communes internationales (DCI)

TRAITEMENT CAR-T CONTRE LE CANCER, COMMENT ÇA FONCTIONNE ?

Le sang du patient est prélevé, les Lymphocytes T du système immunitaires sont extraits

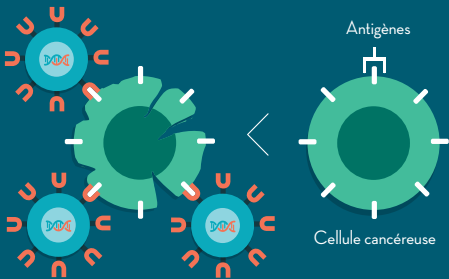


Les lymphocytes T sont génétiquement modifiés pour reconnaître les cellules cancéreuses

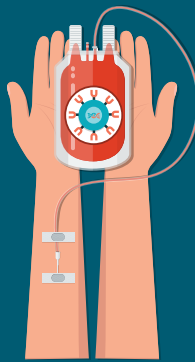
Insertion du CAR dans le lymphocyte T



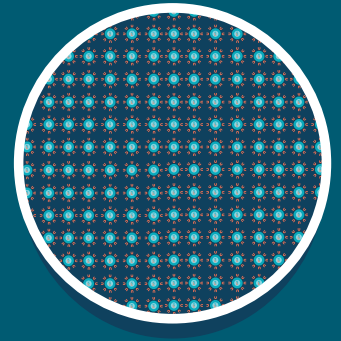
les CAR-T reconnaissent et attaquent les cellules cancéreuses



les CAR-T sont réinjectés au patient



Multiplication des lymphocytes T modifiés, les « CAR-T Cells »





QU'EST-CE QUE LE KYMRIAH® ? CONTRE QUEL TYPE DE CANCER EST-IL UTILISÉ ?

Le Kymriah® a été développé par l'Université de Pennsylvanie et l'entreprise Novartis. Il est le premier traitement CAR-T à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le monde, d'abord contre la leucémie aiguë lymphoblastique. Celle-ci a été délivrée par la FDA (Food and drug administration) aux États-Unis en août 2017¹. Le traitement a aussi obtenu une autorisation de mise sur le marché, délivrée par l'Agence Européenne du médicament, depuis août 2018². Le médicament est autorisé dans deux indications :

- Le traitement des patient-e-s jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou en deuxième rechute ou plus
- Chez les adultes dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique.

L'autre traitement CAR-T actuellement disponible, le Yescarta®, est indiqué pour traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.

1 <https://www.fda.gov/media/106989/download>

2 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>



COMBIEN DE PERSONNES SONT CONCERNÉES PAR CES TRAITEMENTS ?

Les deux traitements concernent des cancers du sang spécifiques et rares.

En France, sur les leucémies aiguës lymphoblastiques, ce sont 50 patient-e-s par an qui seraient concernés par le Kymriah^{®1}.

Concernant les lymphomes, pour le Yescarta^{®2} et le Kymriah^{®3}, les populations cibles en France sont estimées entre 400 et 600 personnes. Si ces traitements concernent à ce jour que peu de personnes, plusieurs CART sont en développement sur d'autres formes de cancers, notamment sur des myélomes multiples, cancers du col, cancers du poumon etc. Ainsi, et en dépit de nombreuses incertitudes, les traitements CART pourraient prendre une place de plus en plus importante sur les soins contre les cancers.

COMBIEN COÛTENT LE KYMRIA[®] ET LES TRAITEMENTS CAR-T ?

Aux États-Unis, le Kymriah[®] a été mis sur le marché à 475 000 \$ par patient dans sa première indication, la leucémie aiguë lymphoblastique. À ce prix a été ajouté un contrat de performance, le médicament étant payé uniquement si le traitement a un effet sur le premier mois. Sur la seconde indication concernant des lymphomes, le traitement a été mis sur le marché à 373 000 \$ sans accord de performance. Ce prix était indexé sur celui du Yescarta[®] qui a également été mis sur le marché à 373 000 \$ par patient-e, sans accord de performance, sur la même indication.

En Europe, les deux traitements ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en même temps. Les prix varient entre 320 000 et 350 000 € par patient-e.

1 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_lal_pic_ins_avis3_ct17202.pdf

2 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf

3 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf



COMMENT SONT JUSTIFIÉS CES PRIX ?

Pour expliquer ces prix, les firmes utilisent plusieurs arguments.

- Les entreprises mettent en avant les coûts de production, puisque le traitement est extrêmement personnalisé. En l'absence de transparence, il est difficile de donner des estimations précises des coûts de production. Cependant, plusieurs estimations différentes ont été évoquées. En 2012, Dr. June, un des principaux chercheurs sur les traitements CAR-T, travaillant pour l'Université de Pennsylvanie, estimait dans le New York Times les coûts de production à 20 000\$ par patient-e¹. En 2017, des analystes estimaient les coûts de production du Kymriah® à 200 000\$². Ces différentes estimations montrent l'opacité autour des coûts réels, et une probable surestimation pour justifier le prix. Des échanges avec plusieurs chercheurs-euses travaillant sur le développement des traitements CAR-T nous permettent d'estimer des coûts de production entre 20 000 et 60 000 €.

- Les entreprises revendiquent également les investissements en recherche et développement. En 2017, Novartis revendiquait plus d'un milliard \$ d'investissements pour amener le Kymriah® sur le marché³. En 2019, ce sont 1.6 milliards qui sont revendiqués⁴. À côté, l'association Knowledge Ecology International (KEI) note cependant que rien qu'aux États-Unis, ce sont près de 200 millions de dollars d'argent public qui ont permis le développement des CAR-T, et notamment lors des premières phases les plus à risque⁵. Par ailleurs, KEI rapporte également que Carl June, ayant développé le Kymriah® avec Novartis, estime le coût des essais cliniques à 150 000 \$ par patient-e⁶.

1 In Girl's Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukaemia. The New York Times. www.nytimes.com/2012/12/10/health/a-breakthrough-against-leukemia-using-altered-t-cells.html

2 Profit on \$475,000 Novartis cancer drug could be a while coming. Reuters. www.reuters.com/article/us-novartis-fda-price/profit-on-475000-novartis-cancer-drug-could-be-a-while-coming-idUSKCN1BB2EA

3 <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2017/08/30/novartis-ceos-dilemma-is-475000-too-much-for-a-leukemia-breakthrough-or-is-it-not-enough/#52b3f838556e>

4 <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/cancer-lefficacite-des-nouveaux-traitements-justifie-t-elle-leur-prix-1003040>

5 <https://www.keionline.org/23838>

6 <https://www.keionline.org/30814>

Or, les essais cliniques sur le Kymriah® ont inclus un très petit nombre de personnes : 167 personnes incluses, 115 ayant pu recevoir le traitement. Sur cette base, le coût des essais cliniques s'élèverait au plus à 25 millions \$, très loin des montants en milliards annoncés. Là encore, l'absence de transparence en matière de recherche et développement ne permet pas d'établir d'estimation fiable quant à l'investissement réel par la firme sur ce traitement, et la part du public dans ces recherches.

- Ces prix sont également justifiés par la valeur économique et médicale du médicament, le « value based pricing ». Cette approche vise à mettre en lien le coût d'un médicament, ce qu'il permet sur le plan thérapeutique, et en creux, les économies voire la production de richesse que cela peut produire pour le système de santé et la société. Alors que les investissements réels en R&D sont de plus en plus remis en cause comme justification des prix, y compris par les décideurs-euses publics, ce modèle de prix en fonction de la valeur est le nouveau paradigme mis en avant par les firmes pour justifier les prix.

Cette approche médico-économique n'est pas sans poser un certain nombre de questions. D'abord, en l'absence de transparence, cette approche se fonde uniquement sur des données fournies par les industriels. Par ailleurs, cette approche permet de naturaliser des prix élevés, de leur donner une apparence d'objectivité, mais elle se fonde sur une approche très individuelle, et tient mal compte du contexte économique et budgétaire des États et systèmes de santé. Enfin, cette approche revient à donner un prix à la vie de la personne malade.





LE PRIX DU KYMRIA[®] COMME DÉMONSTRATION DE LA FINANCIARISATION DU MARCHÉ PHARMACEUTIQUE

Dans un récent rapport sur les prix des anticancéreux, et l'impact de ces prix sur l'accès aux soins, l'Organisation mondiale de la santé note que les prix semblent avoir peu de liens avec les coûts de production ou les investissements en Recherche et Développement.

L'OMS note à l'inverse que les prix sont fixés en fonction d'objectifs commerciaux et financiers, en fonction de la propension maximale à payer des pays et systèmes de santé. Sur les traitements CAR-T, il semble que cette approche économique et financière puisse largement expliquer les niveaux de prix.

En effet, en 2012, Emily Whitehead est guérie par un traitement CAR-T conçu par le Dr Carl June. Le cas de Emily Whitehead a marqué le départ de la recherche sur cette approche thérapeutique. Quatre ans plus tard seulement, Nelsen Biomedical identifiait jusqu'à 4 milliards d'accords financiers sur divers développements de CAR-T¹, dont certains entre l'université de Pennsylvanie et Novartis, sur le développement du Kymria. En août 2017, la firme Gilead Sciences rachetait l'entreprise Kite-Pharma, en pointe sur les CAR-T, pour 12 milliards de dollars².

En janvier 2018, Celgene annonçait l'acquisition de Juno Therapeutics pour 9 milliards de dollars³, alors que ces deux entreprises étaient également de celles en pointe sur les thérapies géniques. Un an plus tard, Celgene fera l'objet d'une offre de rachat par Bristol-Myers Squibb (BMS) pour 74 milliards de dollars⁴.

Les investissements financiers sur les traitements CAR-T se comptent en dizaines de milliards de dollars, pour une technologie de santé qui n'a que 7 ans. Ces investissements ne correspondent pas à de la recherche et développement, mais à des opérations boursières visant à dégager des profits. En effet, les prix des médicaments en général, et les prix des traitements CAR-T en particulier, sont un levier majeur pour réaliser les retours sur investissement attendus.

1 <https://www.nelsenbiomedical.com/market-reports/#car-t-deal-review/>

2 <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/kite-pharma>

3 <https://www.celgene.com/newsroom/cellular-immunotherapies/celgene-corporation-to-acquire-juno-therapeutics-inc/>

4 https://l'expansion.lexpress.fr/actualites/1/actualite-economique/rachat-de-la-biotech-celgene-par-bms-mega-fusion-a-74-milliards-de-dollars_2055780.html



EN QUOI CES PRIX SONT UNE MENACE POUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ?

En 2014, de nouveaux traitements contre l'hépatite C sont arrivés en Europe à des prix entre 40 000 et 50 000 € pour 12 semaines de traitements. Considérant ces prix, et le nombre de personnes concernées, les Etats ont été contraints d'organiser un rationnement sur l'accès aux soins, une sélection des patient-e-s en fonction de leur état de santé.

Avec ces traitements, de manière inédite, le prix comme barrière à l'accès aux soins est devenu un enjeu majeur, y compris dans les pays les plus riches.

De même, les prix des traitements anticancéreux ne cessent d'augmenter. Les immunothérapies contre les cancers coûtent plusieurs dizaines de milliers d'euros par an et par personne. Les traitements CAR-T sont sur une toute autre échelle de prix, en coûtant entre 320 000 et 350 000 € par personne. Or, les cancers représentent beaucoup plus de personnes que l'hépatite C ; ce sont près de 3,7 millions de cancers qui sont diagnostiqués en Europe tous les ans¹.

Ainsi, alors que les États et systèmes de santé n'ont pu maintenir l'universalité sur l'accès aux soins par rapport aux traitements contre l'hépatite C, jusqu'à quand sera-t-il possible d'assurer l'accès aux meilleurs soins contre les cancers pour tou-te-s ?

¹ https://lexpansion.lexpress.fr/actualites/1/actualite-economique/rachat-de-la-biotech-celgene-par-bms-mega-fusion-a-74-milliards-de-dollars_2055780.html



QU'EST-CE QU'UNE OPPOSITION AU BREVET?

Les différents accords de recherche, et les différentes opérations d'acquisition d'entreprises, visent à développer les traitements CAR-T et/ou en obtenir les brevets.

Le brevet est un titre de propriété intellectuelle qui protège une innovation technique. Les brevets permettent d'obtenir un monopole d'exploitation pour une durée maximale de 20 ans. Ce sont ces monopoles, en empêchant toute concurrence, qui permettent aux entreprises d'exiger des prix particulièrement élevés sur les médicaments.

Dans la convention sur le brevet européen, celui-ci doit répondre à 3 critères de brevetabilité nécessaires :

- La nouveauté : l'invention est considérée comme nouvelle si elle n'est pas déjà connue.
- L'objet du brevet doit présenter une activité inventive : l'invention ne découle pas d'une manière évidente de l'état antérieur de la technique. Elle présente un réel progrès technique.
- L'application industrielle.

Une opposition au brevet est un recours par lequel toute personne intéressée peut contester la validité d'un brevet devant l'office qui l'a délivré pour le faire annuler. L'opposition au brevet peut se fonder sur une ou plusieurs conditions de brevetabilité qui ne seraient pas remplies par l'invention. Sur le médicament, une opposition au brevet peut permettre la production de versions génériques ou de copies plus abordables.

Les oppositions aux brevets ont été utilisées à de nombreuses reprises pour défendre l'accès aux médicaments à des prix abordables. Médecins du Monde a déjà organisé deux oppositions au brevet contre le sofosbuvir, un traitement contre l'hépatite C. Ces deux oppositions avaient contraint Gilead Sciences à modifier les brevets sur le sofosbuvir, et avaient donc contribué à illustrer les abus sur la propriété intellectuelle, les monopoles, et donc les prix.



No price
on life.
#StopPatent

SUR QUOI SE FONDE L'OPPOSITION AU BREVET SUR LE KYMRIAH® ?

Sur le Kymriah®, lors des premières procédures sur la validité d'un premier brevet, l'Office Européen des Brevets a noté que certaines revendications semblaient ne pas présenter d'activité inventive, et être déjà connues dans l'état de la technique¹. Lors de l'examen de la demande, la firme a amendé les revendications, afin de renforcer le caractère inventif, ce qui a été accepté par l'Office Européen des Brevets. Or, il semble que ce caractère inventif puisse tout de même être considéré comme abusif.

C'est sur ce défaut d'activité inventive que Médecins du Monde fonde son opposition.

¹ <https://register.epo.org/application?number=EP11846757&lng=en&tab=doclist> 02.12.2016



POURQUOI MÉDECINS DU MONDE S'OPPOSE AU BREVET DU KYMRIAH® ?

Médecins du Monde défend l'accès aux meilleurs soins pour toutes et tous, dans le cadre d'un système de santé pérenne. C'est dans ce cadre que l'association milite pour l'accès à des traitements de qualité, à des prix raisonnables, et c'est la raison pour laquelle elle s'oppose aujourd'hui au brevet du Kymriah®.

Les prix excessifs sur les médicaments sont des barrières à l'accès aux soins, et une menace pour la pérennité des systèmes de santé. En démontrant le caractère abusif du brevet sur ce traitement CAR-T, Médecins du Monde entend donner des arguments de droits aux États et payeurs pour exiger des prix plus bas.

Cette opposition permet également de démontrer, de nouveau, le non-respect des critères de brevetabilité et les abus de monopoles. Médecins du Monde a déjà su le démontrer par les oppositions au brevet contre le sofosbuvir. L'association entend le démontrer sur les traitements anticancéreux également. Alors que les monopoles permettent aux firmes d'exiger des prix élevés sur des médicaments prétendus innovants, il est nécessaire de les questionner. Les États signataires de la convention sur le brevet européen doivent exiger de l'Office Européen des Brevets un plus haut niveau d'exigence quant aux critères de brevetabilité.

Enfin, cette opposition au brevet vise à questionner les traitements CAR-T comme objet de droit. Aujourd'hui, ces traitements sont considérés en Europe comme des médicaments. Pourtant, la procédure est largement prise en charge par les hôpitaux, et peut s'apparenter à une procédure médicale. Ces deux qualifications ont des conséquences significatives sur l'étendue de la propriété intellectuelle, et donc sur la possibilité pour les hôpitaux et centres de soins de produire eux même des copies des traitements CAR-T, de manière publique, et à moindre coût.

CONTACT PRESSE

Fanny Mantoux
fanny.mantoux@medecinsdumonde.net
06 09 17 35 59

