



Neuchâtel, le 3 juillet 2019

## **Opposition au brevet du Kymriah®, traitement CAR-T contre le cancer - FAQ -**

### **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 Europe<sup>1</sup>. 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)<sup>2</sup> de Gilead Sciences.

L'opposition au brevet porte sur le Kymriah®.

### **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

---

<sup>1</sup> [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](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)

<sup>2</sup> Tisagenlecleucel et Axicabtagene ciloleucel correspondent aux dénominations communes internationales (DCI)

(Food and drug administration) aux Etats-Unis en août 2017<sup>3</sup>. Le traitement a aussi obtenu une autorisation de mise sur le marché, délivrée par l'Agence Européenne du médicament, depuis août 2018.<sup>4</sup>

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.

### **Combien de personnes sont concernées par ces traitements ?**

Le Kymriah concerne des cancers du sang spécifiques et rares. Il n'existe pas de chiffre précis sur le nombre de patient.es susceptibles de pouvoir bénéficier du Kymriah en Suisse. Dans la presse, Novartis parle de « quelques dizaines par an », alors que des oncologues estiment que 50-80 personnes par an pourraient être concernées. Au vu des développements en cours, le procédé avec des cellules CAR-T devrait cependant jouer un rôle important dans un futur proche pour traiter d'autres types de cancers. Le nombre de patient.es devrait ainsi rapidement s'accroître, augmentant d'autant l'impact financier de cette thérapie très onéreuse. La question de la brevetabilité d'un tel procédé est dès lors cruciale pour l'avenir.

### **Combien coûtent le Kymriah® et les traitements CAR-T ?**

- USA : 475'000 USD par injection pour la leucémie LAL, 373'000 USD par injection pour les lymphomes
- Europe : 320'000-350'000 euros par patient.e/injection
- Suisse : les négociations sur le prix sont en cours, Novartis annonce un prix de 370'000 CHF dans la presse

Le Kymriah concerne des cancers du sang spécifiques et rares. Il n'existe pas de chiffre précis sur le nombre de patient.es susceptibles de pouvoir bénéficier du Kymriah en Suisse. Dans la presse, Novartis parle de « quelques dizaines par an », alors que des oncologues estiment que 50-80 personnes par an pourraient être concernées. Au vu des développements en cours, le procédé avec des cellules CAR-T devrait cependant jouer un rôle important dans un futur proche pour traiter d'autres types de cancers. Le nombre de patient.es devrait ainsi rapidement s'accroître, augmentant d'autant l'impact financier de cette thérapie très onéreuse. La question de la brevetabilité d'un tel procédé est dès lors cruciale pour l'avenir.

### **Comment sont justifiés ces prix ?**

Les firmes utilisent plusieurs arguments pour justifier ces prix :

- Le traitement très personnalisé est complexe et coûteux à produire
- Les coûts de recherche & développement (R&D) sont très élevés

---

<sup>3</sup> <https://www.fda.gov/media/106989/download>

<sup>4</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>

- La thérapie apporte un bénéfice socio-économique important

Novartis parle de plus d'un milliard USD investi dans la R&D pour le Kymriah, mais des estimations d'expert.es scientifiques (dont ceux/celles impliqué.s dans la R&D du Kymriah) se situent bien en-deçà, aux alentours de 25 millions USD pour le coût des essais cliniques et 20'000 USD concernant les coûts de production. En outre, les pouvoirs publics ont cofinancé cette R&D de manière significative, et Novartis n'a pas inventé cette technologie. Par un changement de paradigme visant à maintenir secret ses coûts de R&D réels, la Pharma entend cimenter un tarif excessif en se focalisant uniquement sur les bénéfices socio-économiques et en mettant un prix sur des mois de vie gagnés, sans tenir compte des budgets publics et des capacités de payer des patient.es.

### **Le prix du Kymriah® et des traitements CAR-T est une démonstration de la financiarisation du marché pharmaceutique, et notamment sur les traitements anticancéreux.**

Ainsi, 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-T<sup>5</sup>, dont certains entre l'université de Pennsylvanie et Novartis, sur le développement du Kymriah. En août 2017, la firme Gilead Sciences rachetait l'entreprise Kite-Pharma, en pointe sur les CAR-T, pour 12 milliards de dollars<sup>6</sup>. En janvier 2018, Celgene annonçait l'acquisition de Juno Therapeutics pour 9 milliards de dollar<sup>7</sup>, 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 dollars.

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.

### **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 euros 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,

---

<sup>5</sup> <https://www.nelsenbiomedical.com/market-reports/#car-t-deal-review/>

<sup>6</sup> <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/kite-pharma>

<sup>7</sup> <https://www.celgene.com/newsroom/cellular-immunotherapies/celgene-corporation-to-acquire-juno-therapeutics-inc/>

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 euros 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 ans<sup>8</sup>.

Ainsi, alors que les Etats 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 ?

### **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 contribuées à illustrer les abus sur la propriété intellectuelle, les monopoles, et donc les prix.

### **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 technique<sup>9</sup>. Lors de l'examen de la demande, la firme a amendé les revendications, afin de renforcer le caractère inventif, ce qui

---

<sup>9</sup> <https://register.epo.org/application?number=EP11846757&lng=en&tab=doclist> 02.12.2016 Annex to the communication

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.

### **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 Etats 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 Etats 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.