

Cancérologie

*Dominique Levêque,
Pharmacie, Hôpital Hautepierre, Strasbourg
Pharmacie, ICANS, Strasbourg*

dominique.leveque@chru-strasbourg.fr

Cancérologie

- Epidémiologie
- Démarche thérapeutique
- Médicaments du cancer
- Soins de support
- Impact de la maladie et des traitements à moyen et long terme
- **Limites et besoins thérapeutiques**
- La recherche thérapeutique
- Aspects économiques
- Aspects pharmaceutiques

Les médicaments: les limites

- Activité non satisfaisante
 - Cancers avancés: incurables
 - Réponse antitumorale incomplète et hétérogène
 - Réponse de courte durée
 - Résistance tissulaire, cellulaire, moléculaire
 - Hétérogénéité tumorale

The 'war on cancer'
isn't yet won

The US National Cancer Act has fostered great advances in our understanding of the biology that underlies cancer, but challenges remain.

Nature | Vol 601 | 20 January 2022 | **297**

Les médicaments: les limites

- Tolérance: médicaments toxiques
 - Court terme
 - affecte la qualité de vie
 - génère des hospitalisations
 - pénalise la poursuite du traitement
 - perturbe la scolarité, la vie professionnelle
 - Long terme
 - complications cardiovasculaires, métaboliques..
 - cancers induits

Les médicaments: les besoins

- **Augmenter l'activité**
 - besoins thérapeutiques: cancers métastatiques incurables (sauf tumeurs germinales)
 - Pas d'agent curatif (hormis peut être l'imatinib en 2001) découvert depuis 1969
- **Améliorer la tolérance**
 - médicaments plus spécifiques des tumeurs
 - Désescalade thérapeutique grâce à l'imagerie

Innovations d'antan

Cisplatine, méthotrexate et sa maîtrise à haute dose
par l'acide folinique, hormonothérapie

Curing metastatic testicular cancer

Lawrence H. Einhorn*

Indiana University Medical Center, 535 Barnhill Drive, RT 473, Indianapolis, IN 46202-5289

4592-4595 | PNAS | April 2, 2002 | vol. 99 | no. 7

CANCER RESEARCH | CANCER RESEARCH LANDMARKS

NATIONAL CANCER ACT
50 YEARS
1971-2021

Estrogen Receptor: A Paradigm for Targeted Therapy

Senthil Damodaran and Gabriel N. Hortobagyi



The New England Journal of Medicine

Copyright, 1948, by the Massachusetts Medical Society

Volume 238

JUNE 3, 1948

Number 23

TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)*

SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§
ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.||

BOSTON

novembre 2021

REVERSAL OF AMINOPTERIN AND AMETHOPTERIN TOXICITY BY CITROVORUM FACTOR

EMANUEL B. SCHOENBACH, M.D.
EZRA M. GREENSPAN, M.D.
and
JACOB COLSKY, M.D.
Baltimore

Et récemment, l'imatinib
2001: espoirs
2016: confirmation en vie réelle



VOLUME 34 · NUMBER 24 · AUGUST 20, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population

Hannah Bower, Magnus Björkholm, Paul W. Dickman, Martin Höglund, Paul C. Lambert, and Therese M.-L. Andersson

Ce qui conduit l'innovation en oncologie

- Avancées dans les domaines de la biologie :
 - tissulaire
 - cellulaire
 - et moléculaire tumorale
- Avancées dans le domaine de l'imagerie, de l'analyse et de la bioinformatique

Ce qui conduit l'innovation

- Quelques recherches essentielles
 - Identification et description du phénotype tumoral
 - Mécanisme de transmission du signal prolifératif
 - Concept du blocage de la vascularisation tumorale ou angiogénèse (*J Folkman, 1971*)
 - Immunothérapie moderne (*T Honjo, 1992; J Allison, 1995*)

Ce qui conduit l'innovation

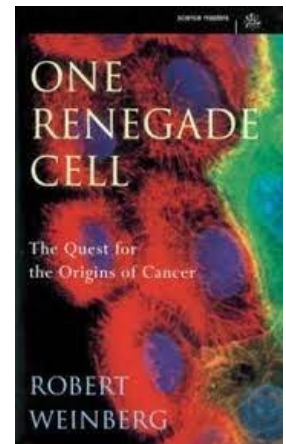
- Quelques recherches essentielles
 - Identification et description du phénotype tumoral
 - Mécanisme de transmission du signal prolifératif
 - Concept du blocage de la vascularisation tumorale ou angiogénèse (*J Folkman, 1971*)
 - Immunothérapie moderne (*T Honjo, 1992; J Allison, 1995*)

Point essentiel 1: ce qui distingue une cellule saine d'une cellule tumorale

- **Caractères tumoraux** *(Hanahan et Weinberg, 2000, 2011)*
 - autonomie de croissance
 - résistance à la régulation
 - échappement à l'apoptose
 - réplication infinie
 - potentiel angiogénique
 - potentiel métastatique
 - contexte inflammatoire et d'instabilité génétique

Point essentiel 1: ce qui distingue une cellule saine d'une cellule tumorale

- En d'autres termes (*R Weinberg, One renegade cell, 1998*)
 - « *la cellule cancéreuse a mauvais caractère* »
 - « *imaginez une voiture sans freins avec l'accélérateur bloqué* »



Point essentiel 2: transmission du signal

- Transduction des signaux de prolifération
 - Découverte de facteurs de croissance et de leurs récepteurs : S Cohen et EGF/HER1 dès 1965 (Nobel 1986)
 - 1980 oncoprotéine src activité enzymatique de type tyrosine kinase (T Hunter)



Superstar cancer researcher Tony Hunter
San Diego Union Tribune

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 77, No. 3, pp. 1311-1315, March 1980
Biochemistry

Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine

(phosphotyrosine/protein kinase/src gene/phosphoproteins)

TONY HUNTER AND BARTHOLOMEW M. SEFTON

Tumor Virology Laboratory, The Salk Institute, P. O. Box 85800, San Diego, California 92138

Communicated by Robert W. Holley, December 3, 1979

Point essentiel 3: retour de l'immunothérapie

- Prélude: activation des lymphocytes T
 - 1984: essai clinique interleukine 2 (IL-2) ou aldesleukine (facteur de croissance lymphocytaire T)
 - 1992: IL-2: AMM USA: 1^{ère} immunothérapie commercialisée
- Début 1990: compréhension des systèmes de contrôle des lymphocytes T ou *check points* (CTLA4, PD-1/PD-L1) qui forment un « bouclier » prévenant la lyse tumorale

Point essentiel 3: retour de l'immunothérapie

- 1989: lymphocytes T portant un récepteur spécifique d'un ligand tumoral (CD19) incluant affinité /co-stimulation / activation: *CAR T cell*
- *CAR T cell*: autogreffon génétiquement modifié, Thérapie cellulaire T cytotoxique génétiquement modifiée ex vivo (autologue) en injection unique
 - Activation de la cellule tueuse
 - Ciblage et cytotoxicité
 - Expansion et persistance dans l'organisme

Point essentiel 3: retour de l'immunothérapie

- Immunothérapie:
 - action antitumorale INDIRECTE (active ou lève l'inhibition des lymphocytes T)
 - Action antitumorale DIRECTE (lymphocyte T médicament: *CAR-T cell*)

Conséquences

- Meilleure compréhension de la biologie tumorale (1)
 - Affiner les caractères diagnostiques et pronostiques

Conséquences

- Meilleure compréhension de la biologie tumorale (2)
 - Thérapeutique: traitements « ciblés » avec 2 grandes classes
 - Anti récepteur ou ligand circulant: anticorps monoclonaux (spécificité antigénique)
 - Inhibiteurs de transduction: inhibiteurs enzymatiques

Thérapeutiques « ciblées »

- Délais entre découvertes et mises sur le marché
 - Anticorps monoclonaux (1975 pour la technique et 1997 pour le rituximab)
 - Inhibiteurs enzymatiques (1988 pour la synthèse et 2001 pour l'imatinib)
- Avec également la détermination de chercheurs pour imposer les agents (imatinib, pembrolizumab)

The champions of drug development

Our new podcast series 'Hope Lies in Dreams' highlights the importance of visionaries in shepherding drugs through the setbacks of drug development to commercial success.

NATURE BIOTECHNOLOGY | VOL 39 | OCTOBER 2021 | 1167 |

Anticorps Monoclonaux

- Procédé de fabrication (hybridome) à l'origine non breveté (1975); prix Nobel 1984



César Milstein (left), Georges Köhler (right), and Niels Jerne (not pictured) were awarded the Nobel Prize in 1984 for their work on monoclonal antibodies.

Nature Vol. 256 August 7 1975

Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity

origins^{4,5}. Such cells can be grown *in vitro* in massive cultures to provide specific antibody. Such cultures could be valuable for medical and industrial use.

G. KÖHLER
C. MILSTEIN

*MRC Laboratory of Molecular Biology,
Hills Road, Cambridge CB2 2QH, UK*

Anticorps Monoclonaux

- « *Acteurs* »: vont cibler un ligand circulant ou un récepteur en relation avec la tumeur
- « *Appariteurs* »: anticorps bispécifiques: **2** spécificités antigéniques (Fab)
- « *Vecteurs* »: anticorps conjugués qui vont guider un agent antitumoral (médicament ou un rayonnement bêta -)

Inhibiteurs enzymatiques: il y a 34 ans...

SCIENCE, VOL. 242

11 NOVEMBER 1988

Blocking of EGF-Dependent Cell Proliferation by EGF Receptor Kinase Inhibitors

PNINA YAISH, AVIV GAZIT, CHAIM GILON, ALEXANDER LEVITZKI*

A systematic series of low molecular weight protein tyrosine kinase inhibitors were synthesized; they had progressively increasing affinity over a 2500-fold range toward the substrate site of epidermal growth factor (EGF) receptor kinase domain. These compounds inhibited EGF receptor kinase activity up to three orders of magnitude more than they inhibited insulin receptor kinase, and they also effectively inhibited the EGF-dependent autophosphorylation of the receptor. The most potent compounds effectively inhibited the EGF-dependent proliferation of A431/clone 15 cells with little or no effect on the EGF-independent proliferation of these cells. The potential use of tyrosine protein kinase inhibitors as antiproliferative agents is demonstrated.

Conséquences

- Thérapeutiques « ciblées »
 - Approche rationnelle, plus spécifique, visant à augmenter l'activité et améliorer la tolérance
 - Parfois assortie à l'identification de la cible par un test « compagnon »
 - Indications « agnostiques » (*microsatellite instability* ou MSI, *Tropomyosin receptor kinase* ou TRK): cible moléculaire qui s'affranchit du type histologique

Thérapeutiques « ciblées » chimiques

- Inhibiteurs enzymatiques: bloquer une (dé)régulation enzymatique (kinase, polyADP ribose polymerase ou PARP, histone deacétylase, isocitrate dehydrogénase)
- Inhibiteurs de ligand (bcl-2)


Thérapeutiques « ciblées » bio

- Anticorps monoclonaux: interaction avec un ligand (activateur ou inhibiteur) ou un récepteur membranaire à l'aide d'une immunoglobuline spécifique
- Protéine de fusion: bloquer un ligand
- CAR-T cells: lyse tumorale (+ expansion et persistance) via une interaction anticorps/antigène

Thérapeutiques « ciblées »

- Buts pharmacologiques:
 - bloquer la transduction, la cascade de signaux prolifératifs
 - lever des systèmes d'inhibition
 - entraîner une réponse cytotoxique directe ou indirecte

Thérapeutiques « ciblées »

- Besoins thérapeutiques non couverts
 - Techniques de production éprouvées et rentables (anticorps, inhibiteurs enzymatiques)
 - Procédures de mise sur le marché allégées
 - Contexte émotionnel de la maladie
 - Survalorisation sociétale avec prix très élevés
- 
- Résultats: 1^{ère} classe thérapeutique en R et D, mises sur le marché et chiffre d'affaires

Oncologie:

Numéro 1 en R et D; 1/3 nouveaux médicaments

Top ten disease groups by pipeline size

Oncology still leads in all stages of drug development, but infectious diseases and neurology pipelines are growing, a sign of the pandemic and aging populations.

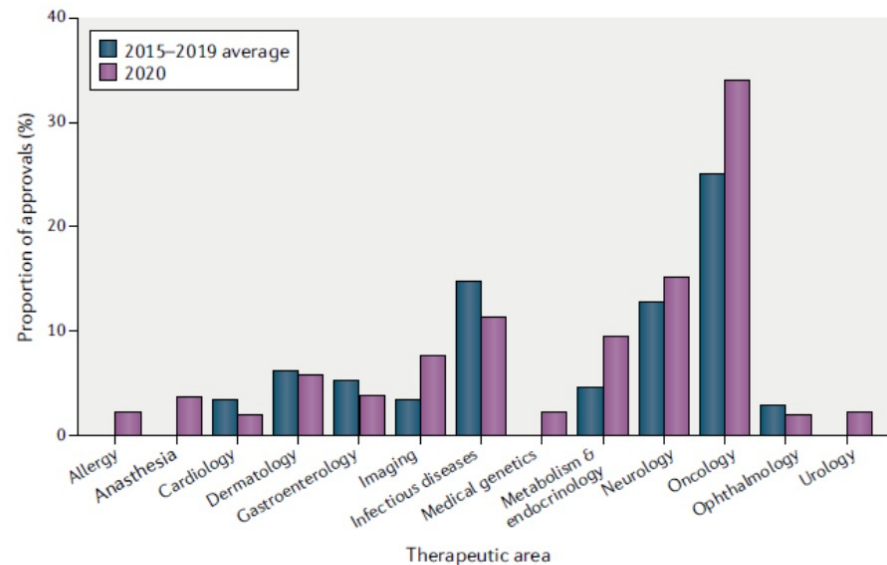
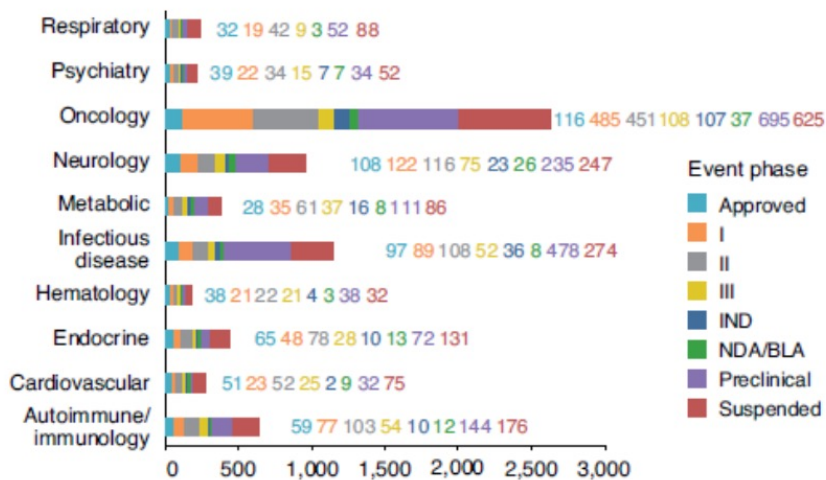


Fig. 2 | CDER approvals by selected therapeutic areas. Source: Nature Reviews Drug Discovery, FDA.

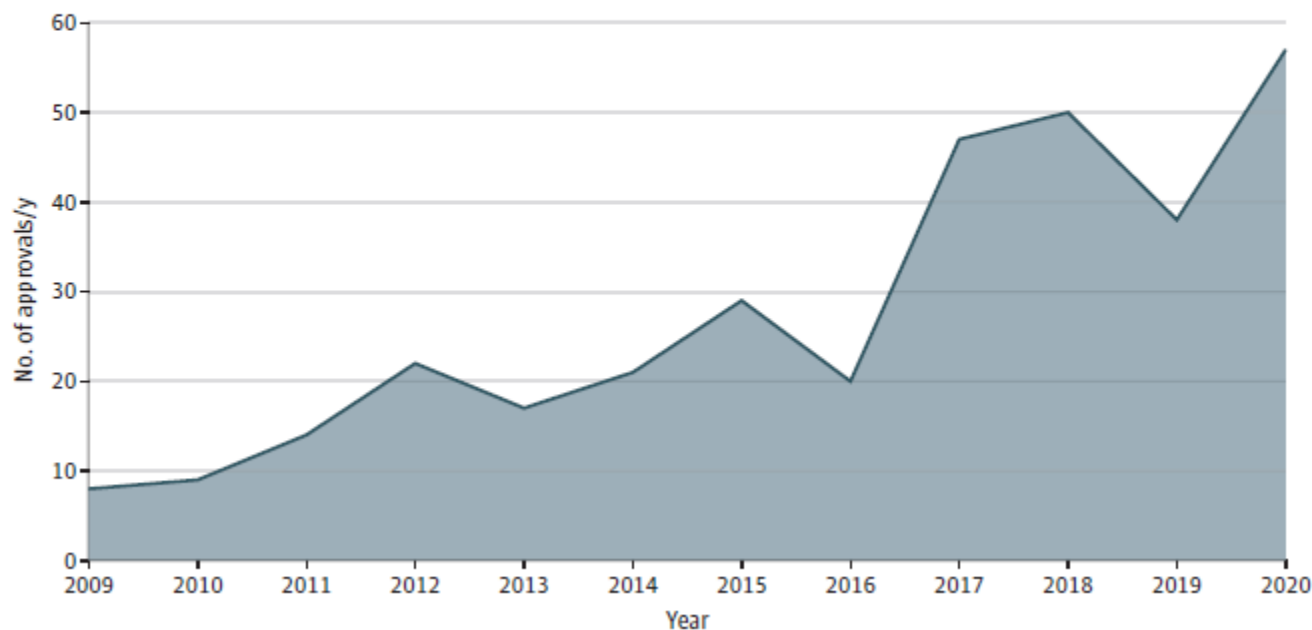
Original Investigation | Oncology

Anticancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration From 2009 to 2020 According to Their Mechanism of Action

Timothée Olivier, MD; Alyson Haslam, PhD; Vinay Prasad, MD, MPH

JAMA Network Open. 2021;4(12):e2138793. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.38793

Figure 1. Total Number of Anticancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration From 2009 to 2020



Oncologie: bénéfiques

- Discutables malgré l'utilisation de superlatifs (« innovation »)
- Essentiellement à visée palliative
- Hormis l'imatinib, pas d'anticancéreux à visée curative découvert depuis 1969 (cisplatine)

La recherche

- Effort de financement de l'état américain (100 Md \$ depuis 1971 > industrie)
- Besoins thérapeutiques, attentes de la société, contexte politique (France depuis 2004)
- Mesures d'enregistrement favorables (médicament statut orphelin: *nichebuster*; 50% CA > 1 Md \$ / an)
- Prix très élevés acceptés par les sociétés occidentales (médicaments rentables)
- 1^{er} secteur thérapeutique en termes de ventes depuis 2008

Oncologie: bénéfiques

- Gain médian en survie globale (2002-2014 FDA): **2.1** mois (*Fojo, JAMA OHN Surg 2014;140:1225-36*)
- Gain moyen en survie globale (2003-2013 FDA et EMA): **3.4** mois (*Salas-Vega, JAMA Oncol 2017*)
- Gain médian en survie globale (2006-2020) agents ciblés (indications génomiques): **4,7** mois (*A Haslam, Eur J Cancer 2021*)

Oncologie: bénéfices cliniques

- Difficiles à évaluer pour les nouveaux agents (*CEP Smith, JAMA Open, 2021*)
 - En 2020 (USA), 18 nouveaux anticancéreux
 - 4 (22%) ont fait l'objet d'essais randomisés
 - 12/14 des essais ouverts avaient moins de 100 patients
 - 2 (11%) ont montré un gain de survie médiane
 - % médian de réponses objectives: **3%** des patients

Oncologie: bénéfices cliniques

- Difficiles à évaluer
 - Marché évolutif et très concurrentiel (sans comparaison directe): médicaments du myélome
 - Remontée rapide des lignes de traitement (*CAR-T cells* dans le traitement du lymphome)

Oncologie: limites de la recherche

- Manque de rationnel préclinique et clinique
- Surestimation des bénéfices de la médecine personnalisée (oncologie)
- Données précliniques pas reproductibles
- Absence de phase 2
- Phases 2 jugées (à tort) positives
- Manque d'un biomarqueur (facteur d'échec clinique)

Oncologie: limites de la recherche

- Posologies **mal** établies
- Critères de jugement intermédiaires (pas de survie globale): 6 retraits d'AMM aux USA en 2021 par manque de confirmation (*B Gyawali, BMJ 2021*)
- But d'un traitement: survie globale, qualité de vie
- Pas d'évaluation de la qualité de vie en situation palliative

Oncologie: limites de la recherche

Sous estimation des effets indésirables

- > 60% des effets indésirables graves non inclus dans les RCP au départ
- 40% des effets indésirables graves non décrits dans les essais pivot
- Attention différence de présentation entre résumé et texte
- Tolérance souvent publiée dans les annexes de publication, pas directement accessibles
- Balance rapidité d'accès/tolérance

Oncologie: résultats incertains et coûts exorbitants: nouveaux concepts

- Innovation NEGATIVE (*RC Feldman, 2021*)

Negative innovation: when patents are bad for patients

NATURE BIOTECHNOLOGY | VOL 39 | AUGUST 2021 | 914-917 |

Recherche clinique et oncologie

- Rationnels pas établis (antiangiogéniques, thérapies ciblées)
 - 9 essais randomisés négatifs (prostate) avec docétaxel/prednisone + ther ciblée (9 000 patients, 1 Md \$, *I Tannock, Lancet Oncol 2016*)
 - 3 essais randomisés négatifs (colon adjuvant) avec bévacizumab (8 000 patients; *LB Saltz, Lancet Oncol 2016*)

Problèmes essais cliniques

- Analyse prématurée
 - >50% des essais rapportés en congrès : résultats non finaux
 - 1/4 essais randomisés présentés à l'ASCO NON publiés par la suite
 - 10% des conclusions des abstracts est inversé par la suite lors de la publication définitive (*l Tannock, Lancet Oncol 2016*)

Recherche clinique et oncologie

- Manque de rationnel préclinique et clinique
 - Surestimation des bénéfices de la médecine personnalisée (oncologie)
 - Données précliniques pas reproductibles
 - Absence de phase 2
 - Phases 2 jugées (à tort) positives
 - Manque d'un biomarqueur (facteur d'échec clinique)

Problèmes essais cliniques

- Critères de jugement intermédiaires (pas de survie globale): 50 % des essais (*accelerated approval* 1992)
 - But d'un traitement: survie globale, qualité de vie
- Absence de bras contrôle : 30% des essais (*Fast track* 1987))
- Phases 1: bénéfice pour 1,2 % des patients
- Pas d'évaluation de la qualité de vie en situation palliative
- Statistiquement significatif mais cliniquement non pertinent (erlotinib, aflibercept)

Problèmes essais cliniques

- **Sous** estimation des effets indésirables
 - > 60% des effets indésirables graves non inclus dans les RCP au départ
 - 40% des effets indésirables graves non décrits dans les essais pivot
 - Attention différence de présentation entre résumé et texte
 - Tolérance souvent publiée dans les annexes de publication, pas directement accessibles
 - Balance rapidité d'accès/tolérance

Oncologie: marché

- Marché dominant
- Problème:
 - coûts/prix très élevés (« toxicité financière »)
 - bénéfices marginaux ou difficiles à apprécier (incertitudes sur la survie et la qualité de vie)
- Numérateur très élevé avec un dénominateur

modeste: ECO_{pharmaco}

Table 1 | Top product forecasts for 2020

Rank	Product	Company	Pharmacological class	2020 worldwide sales (US\$ millions)
1	Humira	AbbVie/Eisai	Anti-TNF mAb	19,848
2	Keytruda	Merck & Co./Otsuka	Anti-PD1 mAb	14,367
3	Revlimid	Bristol-Myers Squibb/ Beigene	Immunomodulator	12,318
4	Eliquis	Bristol-Myers Squibb/Pfizer	Factor Xa inhibitor	8,966
5	Opdivo	Bristol-Myers Squibb/Ono Pharmaceutical	Anti-PD1 mAb	7,946
6	Eylea	Regeneron/Bayer/Santen Pharmaceutical	Anti-VEGF mAb	7,916
7	Stelara	Johnson & Johnson/ Mitsubishi Tanabe Pharma	Anti-IL-12/IL-23 mAb	7,241
8	Imbruvica	AbbVie/Johnson & Johnson	BTK inhibitor	6,818
9	Xarelto	Bayer/Johnson & Johnson	Factor Xa inhibitor	6,663
10	Biktarvy	Gilead Sciences	HIV INSTI/NRTI/NtRTI	6,306

www.nature.com/nrd

La recherche

- Autres innovations
 - Nouvelle formulation galénique (liposomes, pegylation)
 - Désescalade thérapeutique guidée par imagerie (Hodgkin)
 - Optimisation thérapeutique grâce à la pharmacologie (suivi thérapeutique), à une meilleure prise en compte des effets indésirables (*Patient Reported Outcomes*)

La recherche

- Innovations? Oui en biologie amenant
 - Nouvelles cibles, nouveaux concepts thérapeutiques
 - Nouvelles sources thérapeutiques (anticorps, *CAR-T cells*)
 - MAIS avec des résultats cliniques incertains et globalement modestes

Oncologie: problème des coûts exorbitants

- USA: « toxicité » financière
- Reste à charge pour le patient
- Anticancéreux approuvés en 2018: Coût moyen de traitement par patient: 150 000\$ soit 3 fois le revenu médian annuel d'un ménage américain
(De martino, Jama Int Med 2020)
- Type de prise en charge (assurance privée ou pas): facteur pronostique aux USA

Financial toxicity in cancer care: Prevalence, causes, consequences, and reduction strategies

Robert Lentz MD¹ | Al B. Benson III MD² | Sheetal Kircher MD²

Financial Toxicity of Cancer Treatment

What Is Financial Toxicity?

Cancer is one of the most expensive medical conditions to treat in the US. *Financial toxicity* is a term used to describe the harmful effect of high cost of treatment on a person's quality of life. It may also be described as financial burden or financial distress.

Am I at Risk of Financial Toxicity During Treatment?

Many factors may cause financial stress during treatment:

- **Type of cancer, its severity, and treatment:** Treatment may range from a single daily pill to daily or weekly visits or long hospital stays.
- **Financial status:** Factors include whether you are the primary earner in your family, how much money you have saved, and whether you or a family member can continue working during treatment.
- **Health insurance coverage:** This dictates your out-of-pocket costs during treatment.

What Are the Consequences of Financial Distress During Treatment?

Every household adjusts differently. Some people may use a large portion of their savings, open a new credit card, or refinance their home to help pay for treatment. Others may skip medical visits or take less medication than they are prescribed. Some families may cut back on food, clothing, or leisure activities, such as going to movies or vacations. Making ends meet in this manner can be stressful, which in turn can trigger symptoms of anxiety and depression. It is important to recognize these changes early and talk to your treatment team if you are having problems affording your care.

Financial toxicity is the negative impact that high costs of cancer treatment can have on patient quality of life. Factors such as the type of cancer, personal savings, and insurance coverage can affect stress about finances.

Signs of financial toxicity

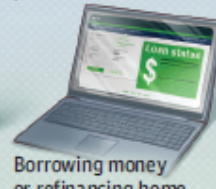
Skipping drug doses or not filling prescriptions



Increased anxiety, stress, or depression



Borrowing money or refinancing home

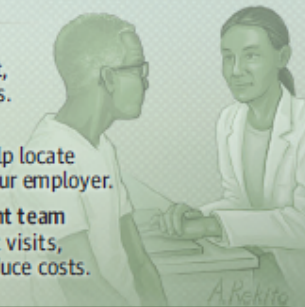


Reduced spending on food, clothing, or leisure activities



Treatment for financial toxicity

- ▶ **Understand your health insurance coverage**
Knowing your premium, deductible, copayment, and coinsurance can help reduce "surprise" bills.
- ▶ **Seek financial assistance**
Financial coordinators and social workers can help locate grants and discuss medical leave options with your employer.
- ▶ **Discuss financial difficulties with your treatment team**
Switching to generic drugs, consolidating clinic visits, or getting assistance with transportation can reduce costs.



Important dates for health insurance plan enrollment

Medicaid and Children's Health Insurance Program (CHIP)
Enrollment occurs throughout the year.

Medicare

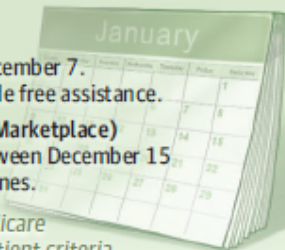
Open enrollment period is October 15 through December 7.
State Health Insurance Assistance Programs provide free assistance.

Private health plan (through Affordable Care Act Marketplace)

Open enrollment begins November 1 and ends between December 15 and January 31 depending on state-specific deadlines.

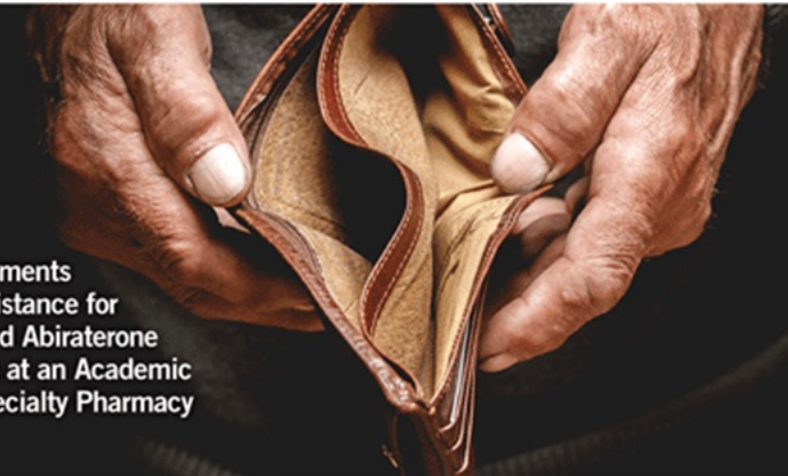


Special enrollment periods may apply to Medicare and private health plans based on specific patient criteria.



JCO[®] Oncology Practice

An American Society of Clinical Oncology Journal



**Characterizing
Out-of-Pocket Payments
and Financial Assistance for
Patients Prescribed Abiraterone
and Enzalutamide at an Academic
Cancer Center Specialty Pharmacy**

A.Y. Jeong et al

**We Should Treat Financial
Toxicity With Curative, Rather
Than Palliative, Intent**

A.P. Mitchell

**Frontline Management of CLL
in 2021**

E.A. Brem and S. O'Brien

**Management of Advanced Pleural
Mesothelioma—At the Crossroads**

A.K. Nowak et al

**Predictive Modeling for Adverse Events
and Risk Stratification Programs for
People Receiving Cancer Treatment**

C.K. Osterman et al

**Financial Burden of Drugs Prescribed
for Cancer-Associated Symptoms**

A. Gupta et al

**Association of Race With
Cancer-Related Financial
Toxicity**

J. Panzone et al

USA: Bon de réduction pour le rituximab



**RITUXAN
COUPON**

Pharmacy Instructions:
Submit as a primary claim (cannot be processed as secondary) using the pharmacy processing information. For processing questions and comments please call the Pharmacy Helpline below.

THIS IS NOT INSURANCE

Processing Info:

Member ID: 323792B722

RxPCN: 7777

RxBIN: 610709

RxGRP: RXCOUPON

Customer Service: 877-321-6755
Pharmacy Helpline: 800-223-2146





The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective

Your Money or Your Life — The High Cost of Cancer Drugs under Medicare Part D

Stacie B. Dusetzina, Ph.D.

USA: Toxicité financière

The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts

Experts in Chronic Myeloid Leukemia

As a group of more than 100 experts in chronic myeloid leukemia (CML), we draw attention to the high prices of cancer drugs, with the particular focus on the prices of approved tyrosine kinase inhibitors for editorial ad involved in impact on i care policie

VOLUME 31 · NUMBER 28 · OCTOBER 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

Cancer Drugs in the United States: *Justum Pretium*—The Just Price

Hagop M. Kantarjian, Tito Fojo, Michael Mathisen, and Leonard A. Zwelling

Expensive Cancer Therapies: Unintended Effects

By Cathryn M. Delude

Marginal Clinical Benefits

Escalating Costs Discourage Progress

Cancer drug costs out of control

Reforms are needed to curb the rising costs of cancer treatment, finds a detailed review by *The Lancet Oncology* commission.

Full Disclosure — Out-of-Pocket Costs as Side Effects

Peter A. Ubel, M.D., Amy P. Abernethy, M.D., Ph.D., and S. Yousuf Zafar, M.D., M.H.S.

USA: Toxicité financière

The 'war on cancer'
isn't yet won

Nature | Vol 601 | 20 January 2022 |

faces challenges, not all of them scientific. Many therapies are too expensive for individuals or health-care systems: in the United States, 42% of people with cancer experienced severe financial hardship within two years of diagnosis, and, in many countries, innovative cancer therapies such as immunotherapies are out of reach for the majority.

USA

- Anticancéreux approuvés en 2018: Coût moyen de traitement par patient: 150 000\$ soit 3 fois le revenu médian annuel d'un ménage américain *(De martino, Jama Int Med 2020)*

Rapport OMS nov 2018

- Traitement adjuvant d'un cancer du sein (HER2 positif) en INDE: 10 ans de salaire moyen
- Cancers de l'enfant: 80 % de survie pays riches versus 10 % pays pauvres

Oncologie: résultats incertains et coûts exorbitants: nouveaux concepts

- **Pharmaco-économie interventionnelle:** reconsidérer des schémas thérapeutiques pharmacologiquement discutables (pratique hors AMM) pour des médicaments très onéreux

JAMA Oncology August 2019 Volume 5, Number 8 1097

Opinion

VIEWPOINT

Interventional Pharmacoeconomics—A New Discipline for a Cost-Constrained Environment

Hôpital Hautepierre, pharmacie, avenue Molière, 67000 Strasbourg, France

dominique.leveque@chru-strasbourg.fr

Bull Cancer 2019; 106: 719-724

Dose reassessment: An answer to the high cost of drugs used in oncology?

Dépenses médicaments anticancéreux en France

- Hôpital: 1.5 Md (6 Md; 25%)
- Ville: 0.9 Md (21 Md; 4%)
- Total: 2.4Md (9% du total)

Remboursement

- Patient assuré : **100%** (affection de longue durée ou ALD)

Financement des médicaments

- Ville: sécurité sociale (prix boîte)
- Etablissements de soins (sécurité sociale)
 - Inclus dans le forfait de séjour (*all inclusive*)
 - Si cher, remboursé en sus du tarif de séjour sur la base d'un tarif national

Nouveautés récentes

- Tendances
 - Traitement guidés par les altérations moléculaires
 - Myélome
 - Extension d'indications des immunothérapies
 - Leucémie aiguë myéloblastique
 - CAR T *cells*
 - Anticorps bispécifiques

Oncologie et pharmacie

- Hôpital
 - Préparation chimiothérapies injectables
 - Préparations magistrales (pédiatrie)
 - Participation aux RCP
 - Analyse de l'hors AMM
 - Interactions médicamenteuses
 - Consultations pharmaceutiques (anticancéreux oraux)
 - Rétrocession
 - Essais cliniques
 - Formation personnel

Oncologie et pharmacie

- Ville
 - Dispensation
 - Interactions médicamenteuses
 - Conseil (repas, boissons, exposition)
 - A terme substitution biosimilaires (filgrastim)

Oncologie et pharmacie

- Les difficultés
 - Mise à jour des connaissances car domaine TRES évolutif et de plus en plus spécialisé; veille scientifique (en phase avec les oncologues)
 - Dispensation dissociée (hôpital/ville)
 - Indications dissociées ville et hôpital (vénétoclax)
 - Indications rares; maladies orphelines (ville)
 - Information complexe et peu ergonomique (ville)

Oncologie et pharmacie

- Les difficultés
 - Complexité et LOURDEUR administrative (toxicité administrative)
 - accès compassionnel/précoce (plateformes)
 - délai entre AMM et accès/financement hospitalier

Conclusion: ACHTUNG

- Par manque de recul, un nouveau médicament n'est **jamais** innovant
- Au mieux, prometteur