

Ne pas confondre innovation et progrès  
gaz utilisés pour la shoah et bombe atomique :  
innovations indiscutables !  
Peut-on parler de progrès ?

# L'innovation en cancérologie: quels progrès pour les patients d'aujourd'hui ?

Nicole Delépine

pédiatre cancérologue

[nicole.delepine@bbox.fr](mailto:nicole.delepine@bbox.fr)

Site : [docteur.nicoledelepine.fr](http://docteur.nicoledelepine.fr) L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt  
avec aucune entreprise du médicament

Nice 9 juin 2018

# Qu'est-ce qu'une drogue est utile au malade ?

- en pratique voir si le patient **se porte mieux**
- (vie plus normale, moins de maux liés au traitement, vomissements, nausées, essoufflement, épuisement, douleurs etc.)
- **vit plus longtemps !**
- toujours comparer sa durée de vie avant traitement depuis sa maladie

...

souvent on crie au miracle sur 4 mois de stabilisation

- et on voit qu'il allait moyennement sans traitement spécifique depuis deux ans
- *Références citées dans ce diaporama in : <https://www.agoravox.fr/tribune-libre/article/l-innovation-en-cancerologie-quels-202718>*



# L'accélération de la mise sur le marché (AMM) des médicaments est-elle utile aux malades souffrant de cancer ?

- Sa logique, depuis 20 ans repose sur un certain nombre
- **de mythes, d'illusions voire de « fake news**
- largement diffusés par médias destinés à la population, revues médicales et experts qui vivent de l'industrie pharmaceutique
- sujet d'autant plus important que le coût du cancer en France correspond à 10% du budget de la sécu, soit **15 milliards d'€/an**
- **Savoir comment et à quoi utiliser cet argent nous concerne tous, citoyens malades et bien portants**

## Mythe n° 1

# accélération AMM permettrait d'augmenter survie des malades

- affirmation publicitaire **contraire aux faits avérés**
- Vinay Prasad, professeur de cancérologie à Chicago, a constaté dans le JAMA :
- “36 des 54 (67%) nouvelles drogues autorisées par la FDA entre 2008 et 2012 l’ont été sur des critères de substitution = allégés
- Mais seulement 5 de ces 36 médicaments ont été capables d’améliorer la durée de survie lors d’essais randomisés”.



# Critères d'obtention AMM aux USA et en UE

- **allégés** : autrefois on exigeait sur longs essais, preuve d'une amélioration de la survie globale de l'ensemble des malades inclus dans l'essai, sur plusieurs années
- **critère survie globale remplacée**
- **par « survie sans progression »** terme mensonger puisqu'il décrit la stabilisation tumorale d'une cible choisie (une méta sur une irm par exemple)

# Les nouveaux traitements reçoivent leur AMM sans preuve réelle d'utilité, sur des données peu probantes

- **sans évaluation de leur balance avantages/risques.**
- Sur ETUDE PIVOT COURTE SOUVENT UNIQUE SUR QQ MOIS
- PEU DE TEMPS POUR DECELER EFFETS SECONDAIRES GRAVES POTENTIELS
- obtention accélérée habituellement assortie de l'obligation de fournir études complémentaires confirmant l'utilité
- l'absence de présentation de ces études complémentaires constitue un motif légal de suspension de l'AMM
- **près de 30% des 400 études complémentaires demandées n'ont pas été réalisées**
- sans que la FDA ne suspende AMM



# AMM européennes (EMA) qui s'imposent à la France dans le cadre de l'UE

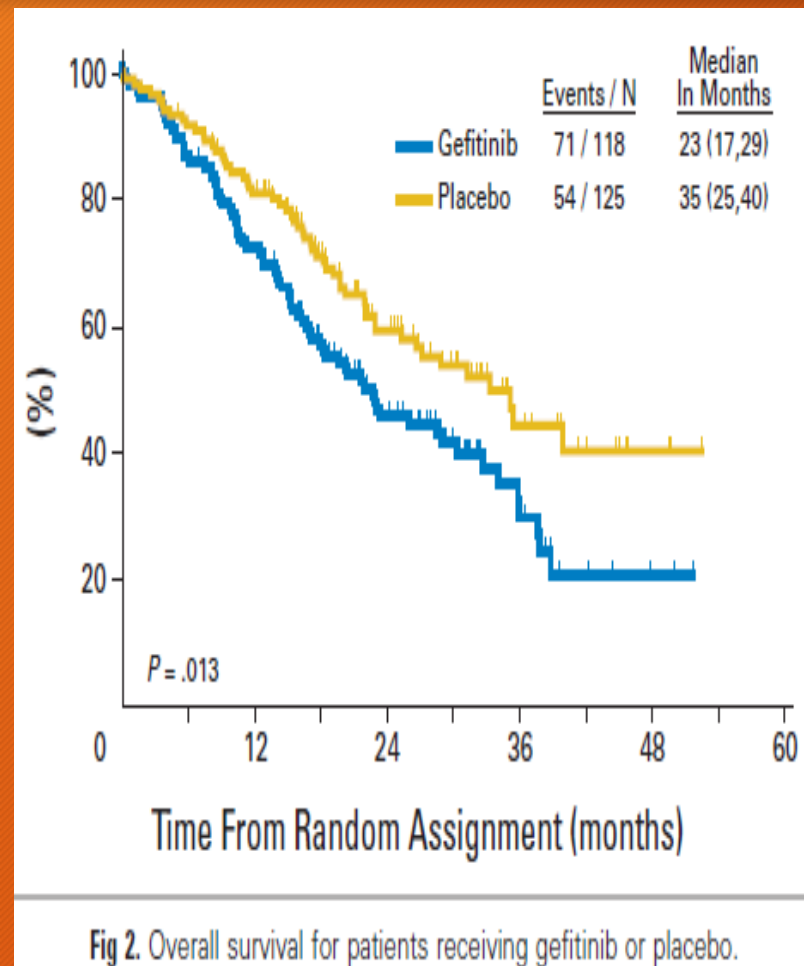
- qui précèdent parfois celles données par la FDA

exceptionnellement remises en cause

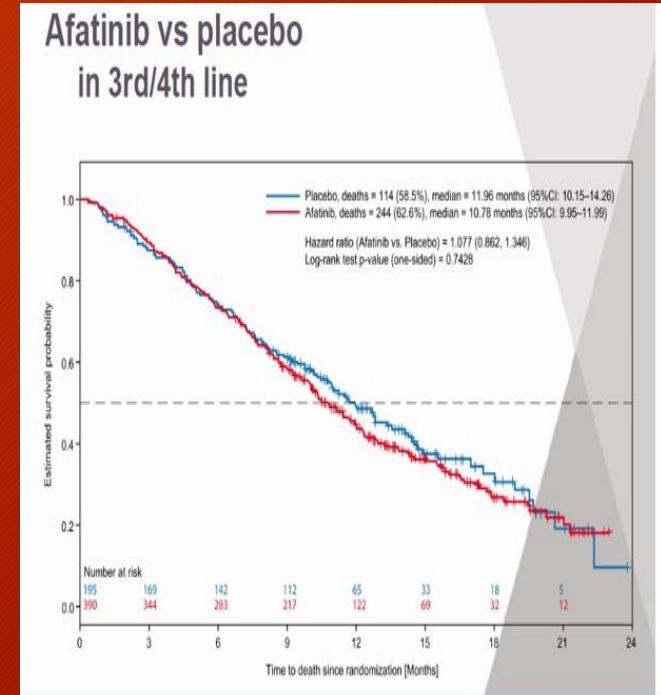
- IDEM pour AMM données par l'EMA

même après quelques années d'inefficacité sur la survie globale OU EFFETS SECONDAIRES GRAVES

# un médicament mis trop vite sur le marché peut entraîner une diminution de la durée de vie



Ainsi dans l'essai SWOG 0023 les malades atteints de cancer du poumon qui ont reçu de l'Iressa [gefitinib] comme traitement de consolidation ont vécu en moyenne **un an de moins** que ceux qui ne recevaient qu'un placebo !





## Mythe n° 2

# les thérapies ciblées et l'immunothérapie seraient plus efficaces que les traitements anciens

- Les Anglais s'interrogent
- Un article du journal britannique de cancérologie de 2017 prouve globalement le contraire

Plus de cinq ans après leur mise sur le marché **moins de 10% des nouveaux traitements ont démontré**, par des essais randomisés en double aveugle, qu'ils possédaient **une efficacité supérieure** aux traitements anciens qu'ils prétendaient remplacer

## Mythe n ° 3

# L'industrie aurait permis la diminution de la mortalité par cancer grâce à la commercialisation des nouvelles drogues

- Pourtant l'analyse récente de l'American Cancer Society
- dément cette affirmation
- amélioration avant tout liée aux changements de comportement (diminution du tabagisme chez l'homme), à la prévention des cancers coliques par l'ablation des polypes
- et aux progrès des autres armes contre le cancer (chirurgie++)
- Il n'y a que pour les leucémies de l'enfant que certaines nouvelles thérapies auraient contribué à une petite amélioration significative de la survie globale.



# exemple : amélioration récente durée de survie globale des malades avec cancer du rein métastatique très démonstratif CHIRURGIE ++++

- De nombreux articles clament que ce progrès serait dû aux drogues nouvelles
  - analyse critique des essais randomisés publiés :
  - gain constaté uniquement dû à la néphrectomie, devenue maintenant courante
- fait en moyenne gagner 12 mois de vie supplémentaires aux patients

aucune des 7 thérapies nouvelles autorisées pour ce cancer depuis 15 ans n'a pu permettre le moindre gain de survie globale

# le prix élevé des nouveaux médicaments stimulerait l'innovation

- Affirmation « *les bénéfices d'aujourd'hui permettent les médicaments de demain* »
- battue en brèche par l'étude de Tito Fojo
- : *le prix exorbitant des drogues nouvelles, loin de stimuler la recherche d'innovations réelles, étouffe le progrès.*”
- Guère étonnant :
- **bénéfices considérables de l'industrie majoritairement reversés en dividendes aux actionnaires**
- pour des montants qui dépassent constamment, et de très loin ceux de l'investissement en recherche de médicaments vraiment nouveaux



# les nouvelles thérapies donnent de l'espoir aux patients ! Non c'est la PROPAGANDE

publicités trompeuses omniprésentes dans médias suscitent effectivement l'espoir, trop souvent **mirages**

- **petite minorité** souffrent de tumeurs susceptibles de **répondre** aux thérapies ciblées ou à l'immunothérapie, **une très faible minorité[28]**
- **faible proportion peut en espérer un bénéfice clinique**
- constatation de l'échec > **dépression aggravée par toxicités très souvent sous-estimées**
- Conséquences financières souvent dramatiques du cout exorbitant des traitements
- **“pour chaque malade qui gagne à la loterie de l'innovation, la majorité ne gagne rien et certains y perdent.”**

« *les prix élevés peuvent conduire les patients à penser qu'ils sont traités par la Mercedes du cancer.* » .

- Des douzaines de molécules nouvelles apportent peu à la survie des patients (2 mois 1/2 maximum en moyenne)
- médicaments approuvés en 2016 aux USA / coût moyen de 171000 \$/an, selon Center for Health Policy and Outcomes au New York's Memorial Sloan Kettering Cancer Center.
- En France, cout des médicaments DITS innovants : ~3 MLDS €/an, prix de revient liste dérogatoire de financement des molécules nouvelles (liste en sus).
- SI inscrits payés directement aux labo par la sécu à 100 % « afin que les français puissent bénéficier de « l'innovation »
- raisonnable ?
- Néanmoins il n'en est rien : le prix d'une drogue n'a aucun rapport avec son efficacité éventuelle.



# Une propagande mensongère veut nous faire croire au miracle



« L'approche ciblant une anomalie génétique tumorale spécifique s'avère plus efficace, avec moins d'effets indésirables graves que la chimiothérapie »

Jacques Cadranel.

qui a des liens d'intérêt avec : Pfizer, Lilly, Astra-Zeneca, Boeringher, GSK, Roche, Novartis

# La propagande des thérapies ciblées

on la « vend » au patient  
« c'est plus efficace que les  
traitements classiques »  
qu'on la prend par la bouche  
que ce n'est pas de la chimio ,  
qu' on ne perd pas ses cheveux,  
Et que c'est bien toléré !!!!

Affirmations mensongères.....





# La réalité des thérapies ciblées est décevante

**Très peu efficaces**  
**Aussi dangereuses**  
**Considérablement plus coûteuses**

- Tant par le prix des traitements
- 3000 à 5000 € par mois et par patient
- que par les examens moléculaires approfondis des tumeurs qu'elles exigent. (500 à 1000 euros par examen)



Or : 32 euros/gramme



Thérapies ciblées 5000 euros/ gr

# Astuces habituelles des publicités trompeuses ou mensongères

**Confondre survie globale (le fait d'être vivant) avec la survie sans progression** (Progression Free Survival ou PFS = le temps durant lequel la tumeur ne progresse pas d'après l'imagerie)

**Additionner la diminution du risque de progression tumorale à la diminution de risque de mort**

**Ne jamais préciser que cette diminution du risque est très courte (quelques semaines)**



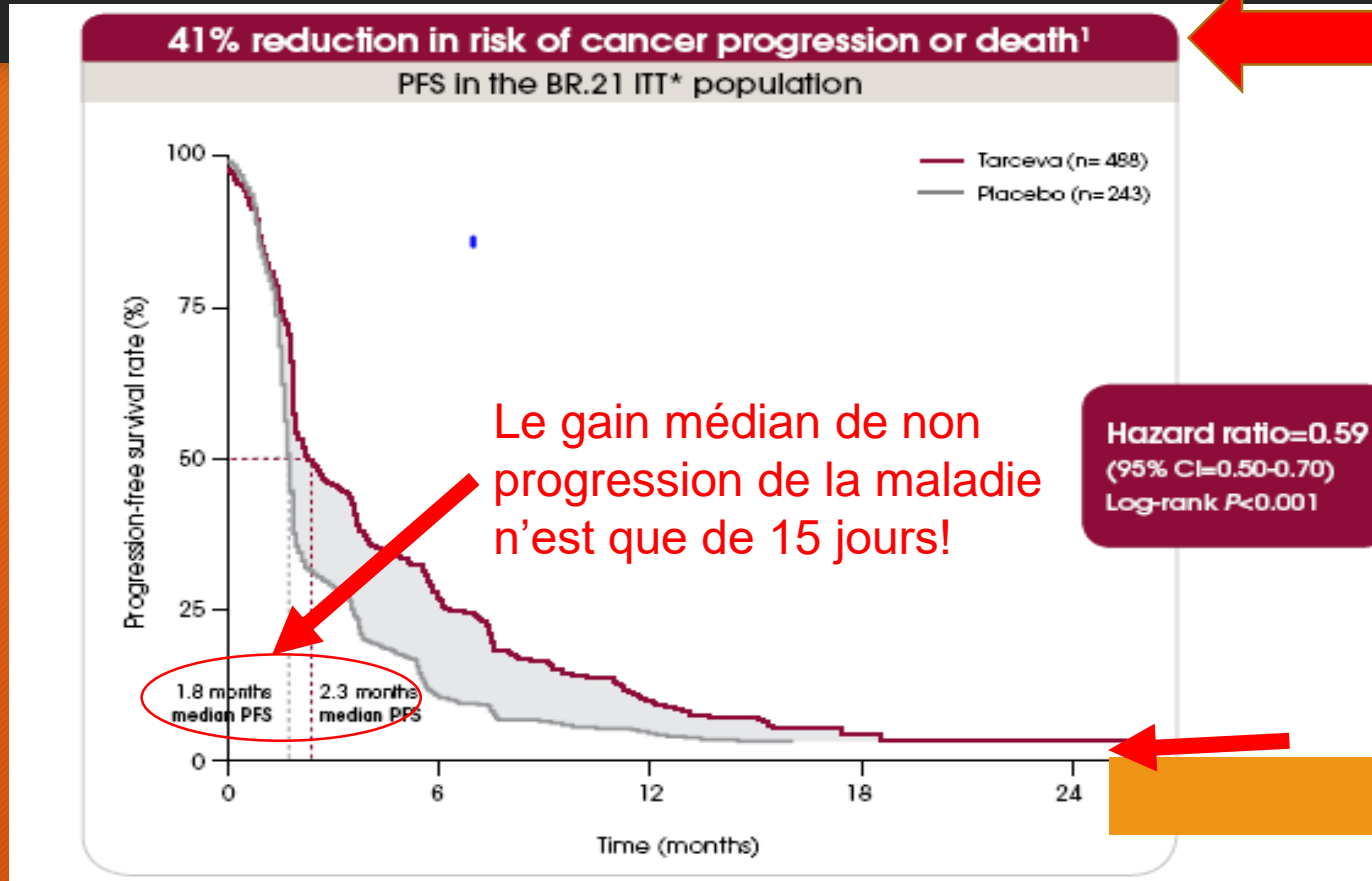


# Quelques exemples de drogues vedettes dans le cancer broncho pulmonaire

- Avastin
- Autres anti angiogénèses
- Anti tyrosine kinases
  - Tarceva (erlotinib)
  - Nexavar( sorafenib)
  - Iressa(gefitinib)
  - Giotrif (afatinib)...

# Ex : Publicité trompeuse (Tarceva\*)

Le laboratoire prétend que sa drogue « *réduit de 41% le risque de progression tumorale ou de mort* ».



Affirmation  
trompeuse

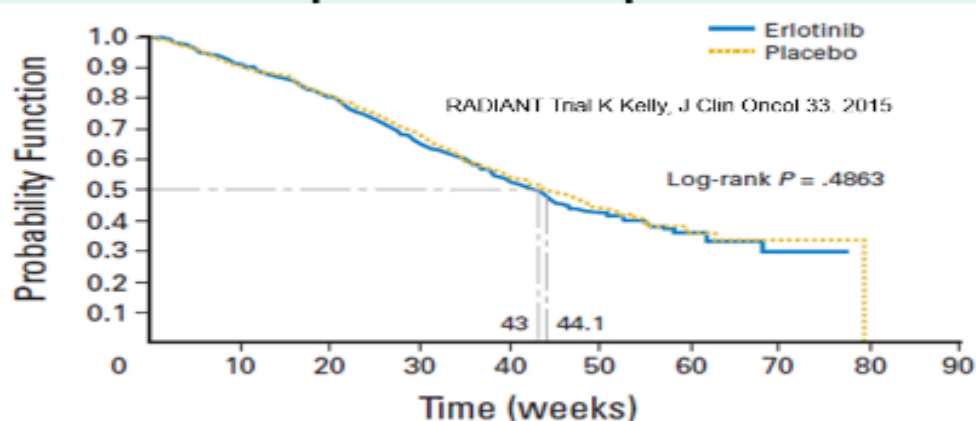
Le risque de mort n'a pas  
été réduit puisque tous les  
malades traités ont rechuté  
et sont morts

Dans cette publicité le laboratoire applique la recette du pâté d'alouette et de cheval **mélangeant la survie globale vraie avec la survie sans progression** (critère sans intérêt pour le malade) pour affirmer que son produit réduit la mortalité



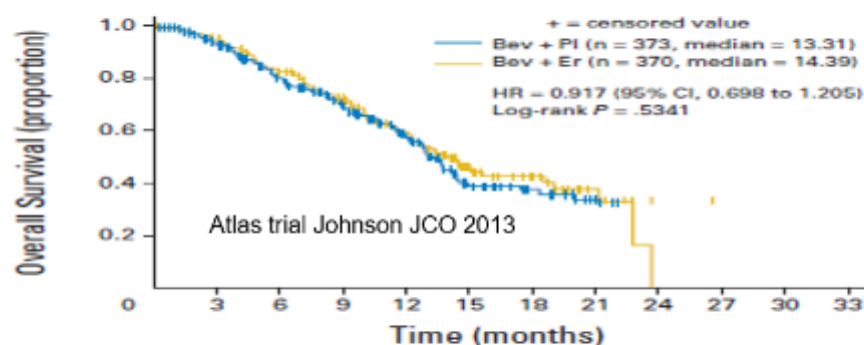
# Tarceva inutile dans le cancer du poumon

## Tarceva inutile dans le cancer du poumon opéré



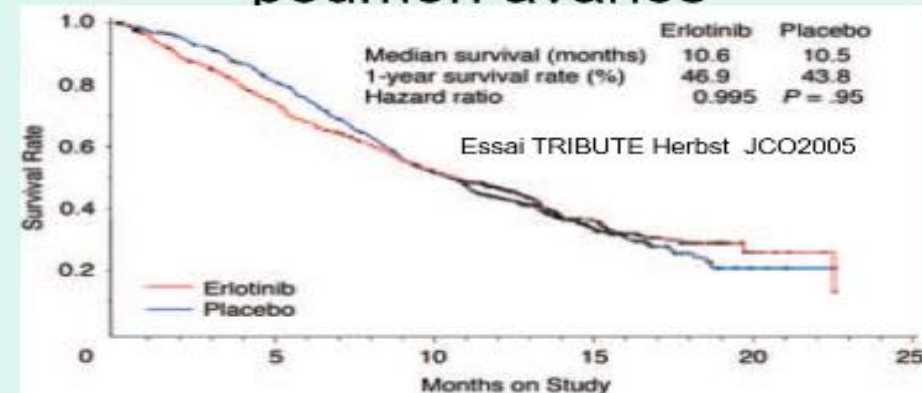
L'addition de tarceva à une chimiothérapie bidroque **n'augmente pas la survie** des malades opérés

## Tarceva inutile en deuxième ligne thérapeutique



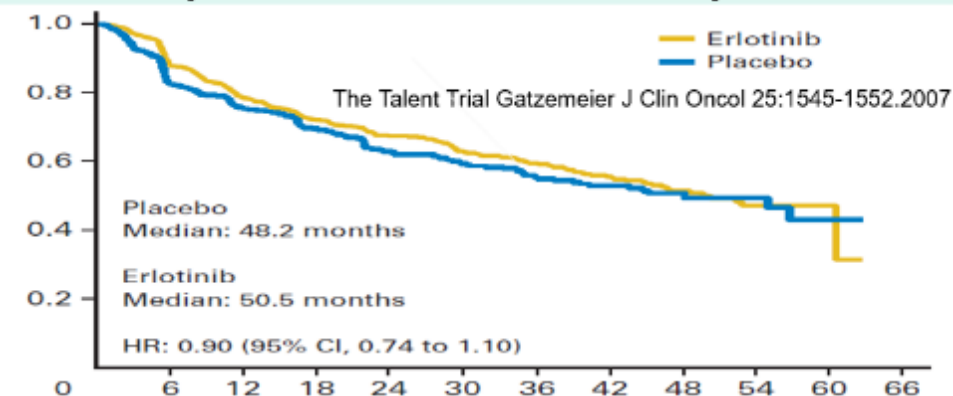
L'addition d'erlotinib à l'avastin en seconde ligne thérapeutique n'apporte **aucun gain de survie**

## Tarceva inutile dans le cancer du poumon avancé



L'addition de tarceva à une chimiothérapie bidroque **n'augmente pas la survie** des malades inopérables

## Tarceva inutile dans le cancer du poumon métastatique



Le Tarceva ne guérit **aucun malade métastatique** et retarde en moyenne le décès d'à peine 70 jours

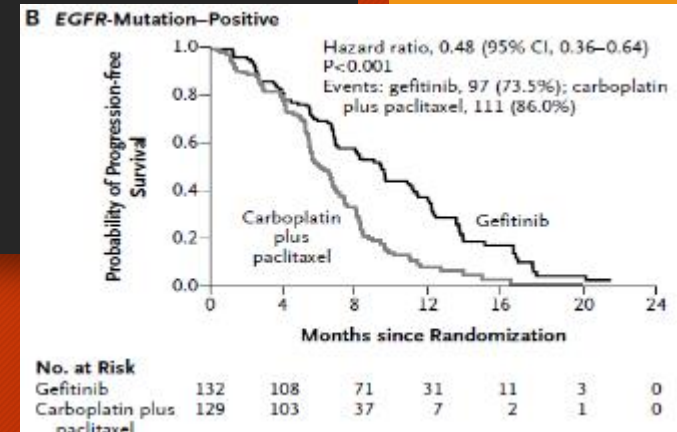
# Pub Iressa et cancer du poumon

Iressa inhibiteur de tyrosine kinase **Astra-Zeneca**.  
essai IPASS prétendait qu'il donnait de meilleurs  
résultats que la chimiothérapie en première  
intention.

«*Dans ces études, le nouveau traitement, s'il  
n'a pas guéri les malades, a cependant permis  
de doubler leur espérance de vie*» Jacques Cadranel

qui présente des liens d'intérêt avec : Pfizer, Lilly, Astra-Zeneca,  
Boeringher, GSK, Roche, Genentech, MSD, Bayer, Novartis, Clovis...

En réalité, le traitement par iressa n'augmente jamais la survie  
globale et parfois même la diminue





# Iressa inutile dans le K du poumon



la survie médiane des patients traités par gefitinib est de 18.8 mois contre 17.4 mois pour ceux traités par chimiothérapie seule.

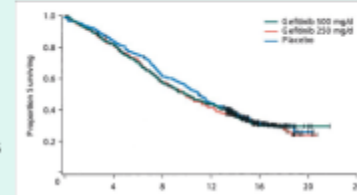
Les données finales de l'essai IPASS présentées en 2012 ne montrent aucun bénéfice de survie entre l'**Iressa\*** et la chimiothérapie combinée carboplatine /paclitaxel (C/P).

## Iressa inefficace en maintenance

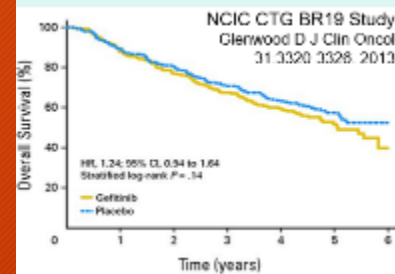
L'essai IMPRESS comparant une maintenance par chimiothérapie bidroque à une maintenance comportant en plus du gefitinib chez les malades dont la tumeur exprimait une mutations des récepteurs EGFR n'a **pas** montré **de gain de survie** par l'addition de gefitinib. L Zhang, ASCO 2015 Abstract LBA751T

Réalité : l'échec de l'Iressa, affirmé dès 2004 a été largement confirmé

Dans les cancers avancés l'ajout de l'iressa à la chimiothérapie **n'améliore pas la survie globale** (études Intact 1 et intact 2)



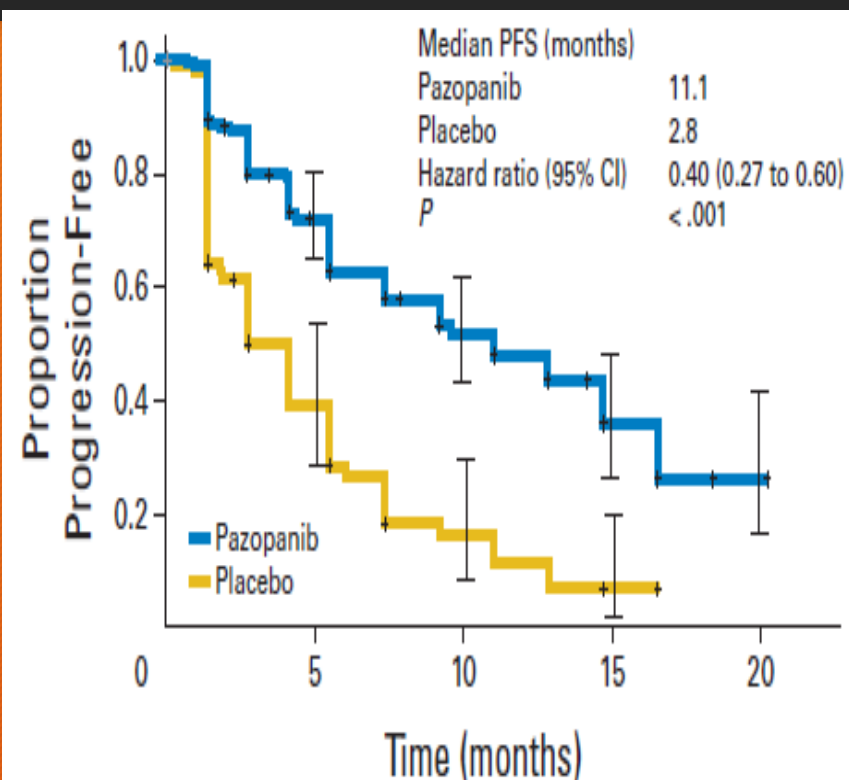
INTACT 1 Giuseppe Giaccone J Clin Oncol 22:777-784,2004



Dans les cancers localisés opérés **l'iressa fait moins bien que la simple surveillance** (placebo)!

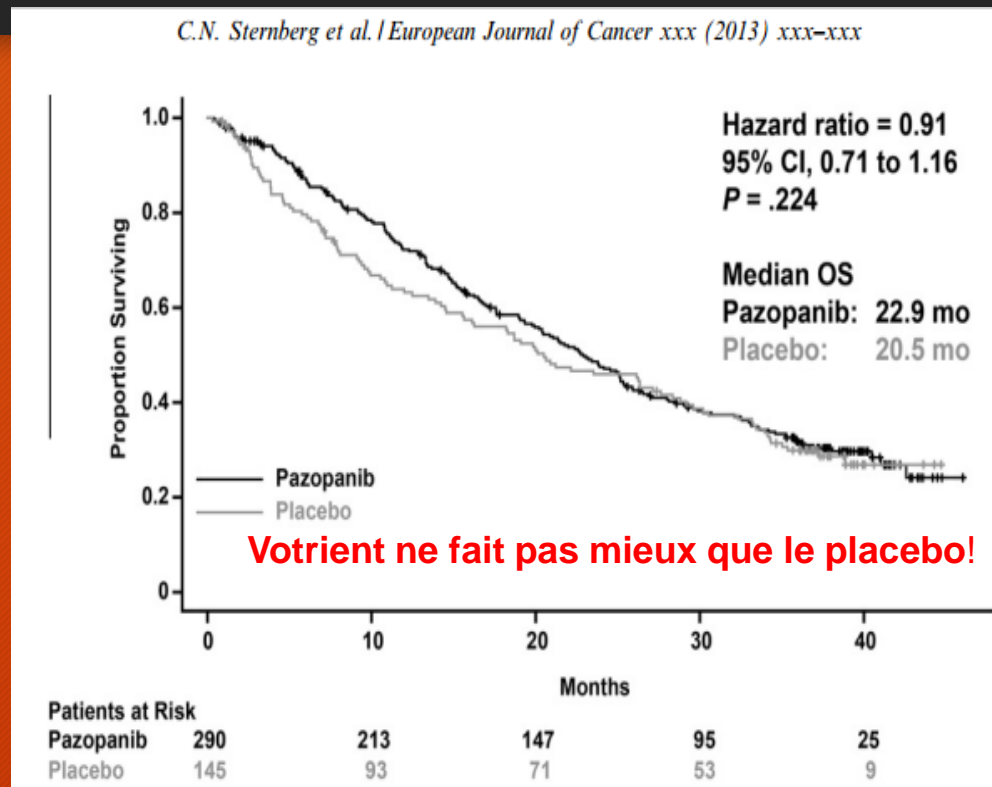
le traitement par iressa n'augmente jamais la survie globale et parfois même la diminue.

# 2010 Pub trompeuse Votrient et **réalité 2013**



Cora N. Sternberg Clin Oncol 28:1061-1068. 2010

Efficacité affirmée contre rien et en durée sans progression

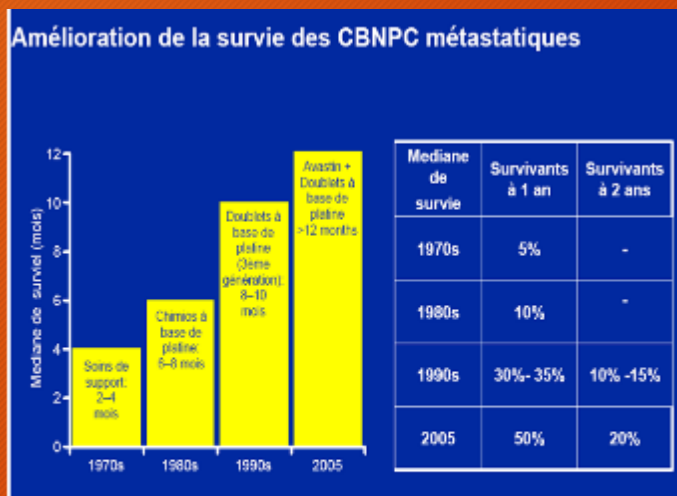


**HAS : VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) le service médical rendu reste insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale**

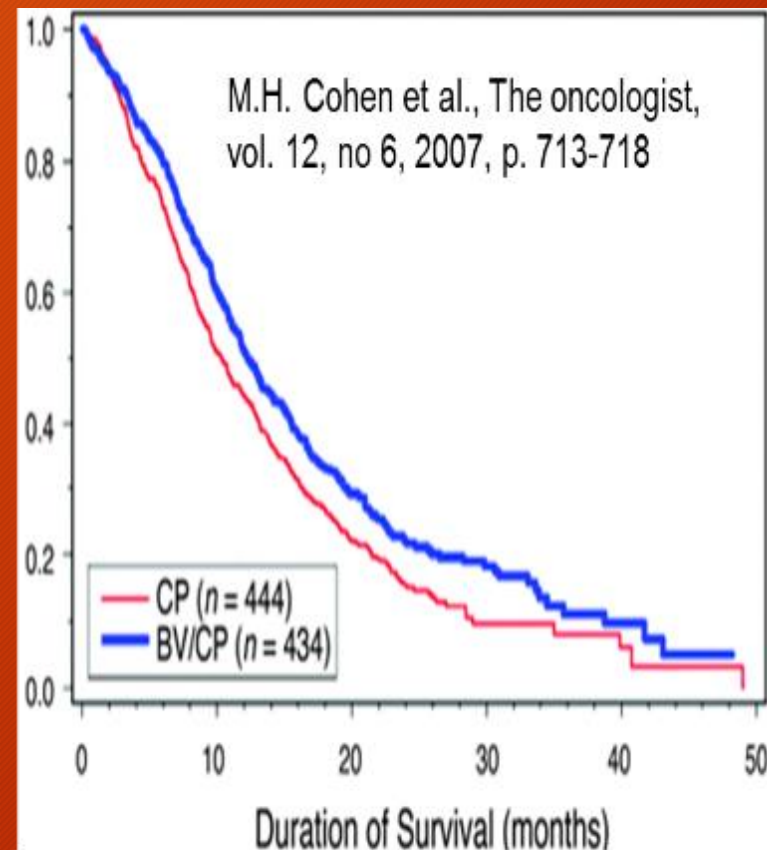


# AVASTIN (bevacizumab)

L'étude ECOG 4599 proclame  
comme succès un gain de **2  
mois de survie** globale des  
cancéreux métastatiques Ce  
résultat a permis d'obtenir l'AMM  
et sert de support publicitaire  
mondial,



Propagande de l'IGR

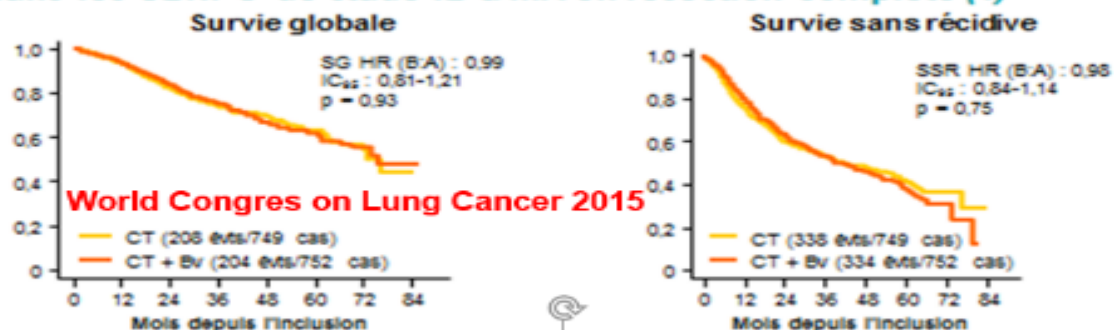


the average cost per course of therapy in NSCLC is approximately \$56,000.

# Avastin inutile, toxique et trop cher

## Avastin inutile après chirurgie

Essai E1505 : CT adjuvante avec ou sans bévacicumab dans les CBNPC de stade IB à IIIA en résection complète (4)



L'adjonction d'avastin à la CT adjuvante n'apporte aucun bénéfice de survie mais augmente la toxicité du traitement



## Avastin\* Omerta! médicament protégé!!

- Jérôme VINCENT, journaliste, a publié dans l'hebdomadaire Le Point du 26 novembre 2013 un bon article intitulé «Médicament dangereux du mois – L'AVASTIN®, médicament inefficace contre le cancer »

Un collectif de 78 oncologues (presque tous liés à Roche) a obtenu un « droit de réponse » **sans que Le Point ne leur demande de préciser leurs liens d'intérêts comme la loi le prévoit.**

Cette tribune fut republiée par le blog DOCBUZ, qui rajoutait : "Les cons, ça ose tout.", par La Dépêche ...



## La balance efficacité/risques de l'Avastin\* est défavorable

Complications nombreuses et graves **3% de mortalité secondaires à l'avastin** dans l'essai ECOG

Perforations gastro-intestinales, Hémorragies, Accidents thromboemboliques, Crise HTA, Défaillance cardiaque; Syndrome néphrotique, Sepsis, Retard de cicatrisation

....

« *Le Bevacizumab permet de prolonger la survie d'environ deux mois. Il ne paraît donc pas approprié de choisir un traitement aussi onéreux grevé de tant de complications pour un bénéfice*

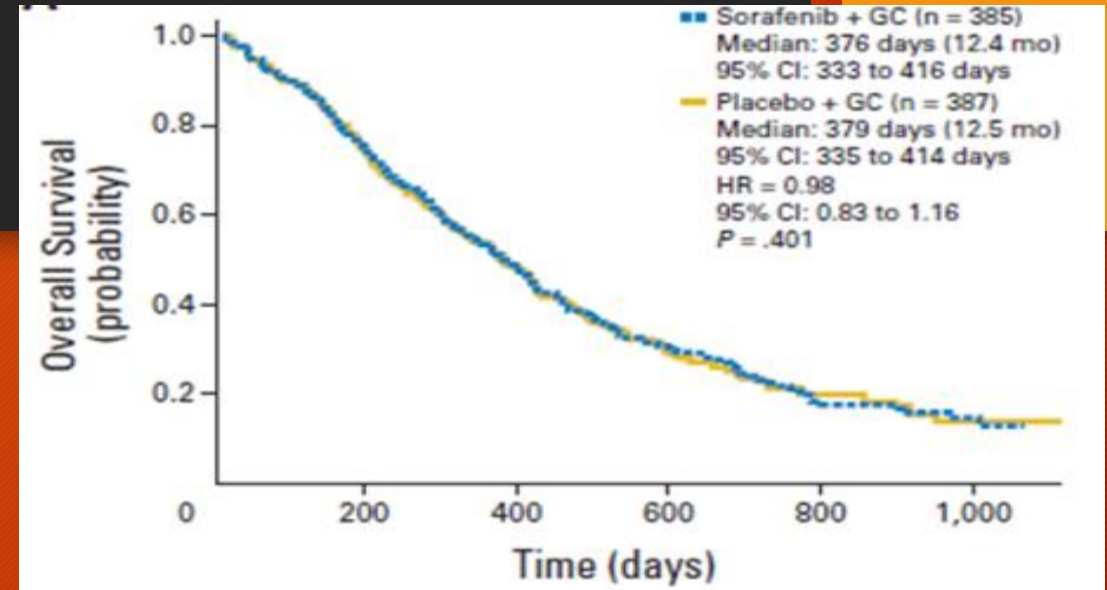
*clinique aussi minime* » The Use of Bevacizumab in Non-Small Cell Lung Cancer: An Update LAUROS, ANTICANCER RESEARCH 34: 1537-1546 (2014)

**Au 15 02 2017 un gramme d'or coute 30 euros et un gramme d'avastin plus de 3000 euros ! En France, son utilisation revient entre 1 633 et 3 270 euros par mois**



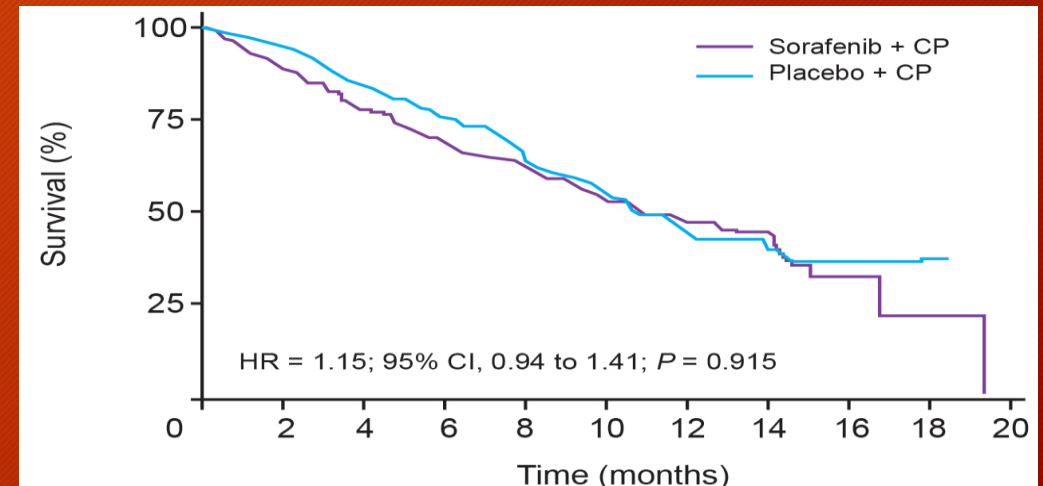
# NEXAVAR (sorafenib) inutile

L'ajout de Sorafenib à la chimiothérapie par Gemcitabine/Cisplatine **n'améliore pas la durée de survie** des malades métastatiques,



Paz-Ares MISSION Trial -.J Thora Oncol. 2015

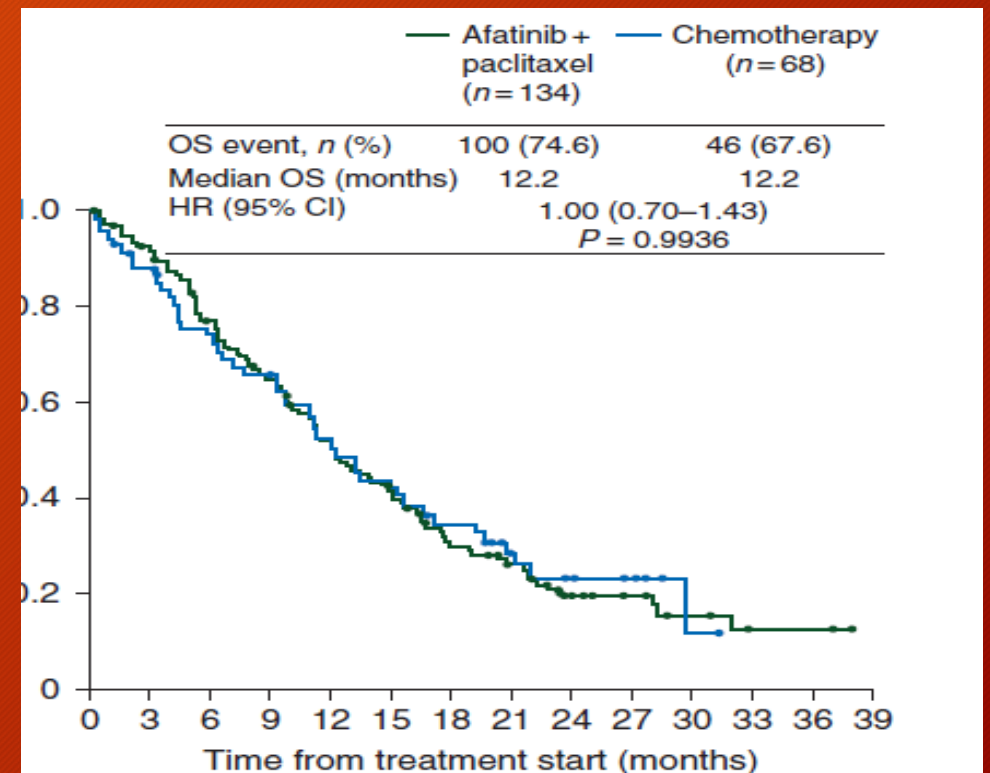
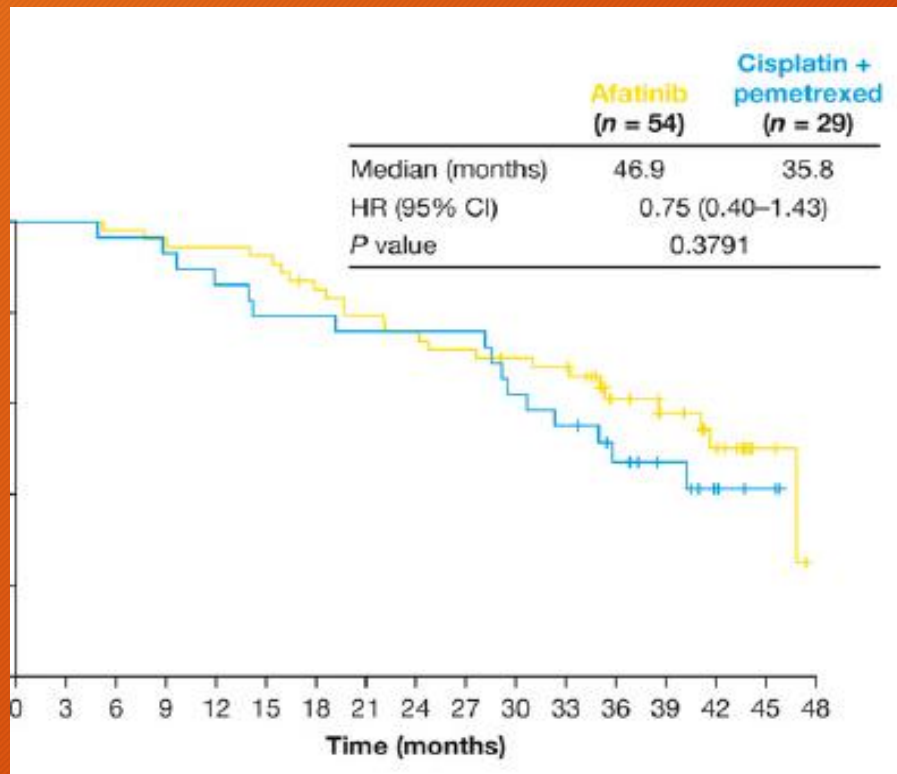
L'ajout de Sorafenib à la chimiothérapie par Placitaxel/Carboplatin **n'améliore pas la durée de survie** des malades souffrant de cancer avancé,



Scagliotti J Clin Oncol 28:1835-1842. © 2010

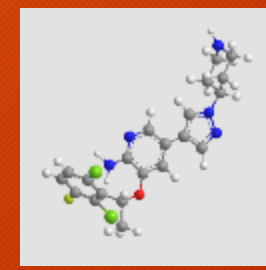
# Giotrif\* (afatinib) globalement inutile

Sur l'ensemble des patients les essais LUX-Lung 1,3,6 ont démontré l'absence d'amélioration de la survie globale par afatinib





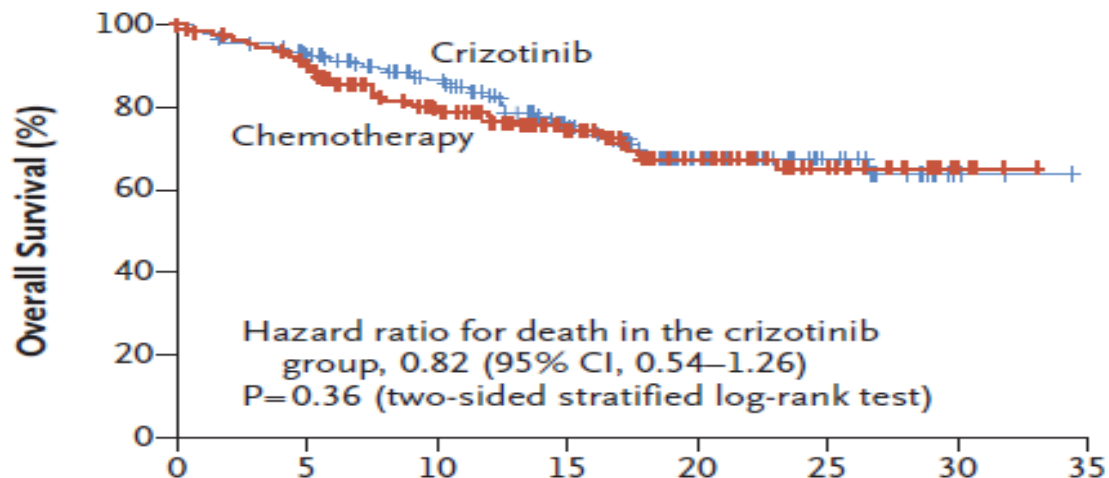
# Crizotinib : Xalkori\*



Son prix est astronomique £37.512

**XALKORI** cancers du poumon non à petites cellules  
26/8/2011, the U.S. Food and Drug Administration  
pour CPNPC avancés ou métastatique exprimant le  
gène (ALK).

Overall Survival



Crizotinib ne guérit pas plus de malades  
que la chimiothérapie, ni n'augmente la  
durée médiane de survie  
la durée médiane de stabilisation est  
seulement augmentée de 3 mois

# Les anti-angiogénèses sont inutiles dans les cancers du poumon!

L'analyse de 25 essais randomisés de phase III sur 19098 patients montre que« *les anti-angiogénèses entraînent des réponses et augmentent la dite survie sans progression par rapport à l'absence de traitement*

n'apportent aucun bénéfice en termes de survie globale »



# Bilan des thérapies ciblées dans le cancer du poumon

## Randomized Trials with Targeted Therapies in Front-Line NSCLC

TRIAL	TARGET	CT	GROUP	COMMENT
Iressa	EGFR	GC	AstraZeneca	Closed, no benefit
Iressa	EGFR	PC	AstraZeneca	Closed, no benefit
Tarceva	EGFR	PC	Genentech/OSI	Closed, no benefit
Tarceva	EGFR	GC	Genentech/OSI	Closed, no benefit
ABXEGFR	EGFR	PC	Amgen	Closed, no benefit
AG3340	MMP	PC	Agouron	Closed, no benefit
AG3340	MMP	GC	Agouron	Closed, no benefit
BMS275291	MMP	PC	BMSO	Closed, no benefit
Lonafarnib	FT (ras)	PC	Schering	Closed, no benefit
ISIS 3521	PKC $\alpha$	PC	ISIS	Closed, no benefit
Targretin	RXR	PC	Ligand	Closed, no benefit

**CLOSED NO BENEFIT!**

*Conclusion le seul traitement potentiellement curateur du cancer du poumon est local,*

En cas de métastase ou de tumeur non opérable, chimiothérapies classiques bidroque ont une certaine efficacité: traitement de référence

thérapeutiques ciblées restent expérimentales  
n'ont pas permis de guérir un seul malade

parfois prolongé de qq semaines la durée de vie de qq malades  
*au prix de complications nombreuses parfois létales et de certains cas d'accélération de la maladie!*

cancer jadis maladie longue et pénible  
depuis les thérapies ciblées trop souvent un *cancer foudroyant!*



autre exemple

médicaments innovants  
et cancer du rein

# Publicité sans limites

*« Cancer du rein métastaté : la guérison est possible*

*...Grâce à cette étude réalisée à l'IGR, des malades pourront vivre sans un traitement très onéreux devenu inutile.*

*Les cancérologues ont réussi à obtenir des "rémissions complètes" chez des malades souffrant d'un cancer du rein métastaté. Cette belle victoire vient d'être annoncée par les Drs Laurence Albiges et Bernard Escudier.... »*

## Cancer du rein métastaté : la guérison est possible !

Grâce aux nouvelles thérapies dites ciblées, des patients connaissent le bonheur de vivre de nouveau normalement

PAR ANNE JEANBLANC

Publié le 24/01/2012 à 16:54 | Le Point.fr

**Le Point**



*Cancers du rein métastatés.  
Premières rémissions complètes.  
Publié le 20/03/2012 à 12h54  
Sabine de la Brosse Le Pr  
Bernard Escudier, décrit  
l'efficacité d'un nouveau  
protocole d'immunothérapie  
soulevant un arrêt du  
traitement*



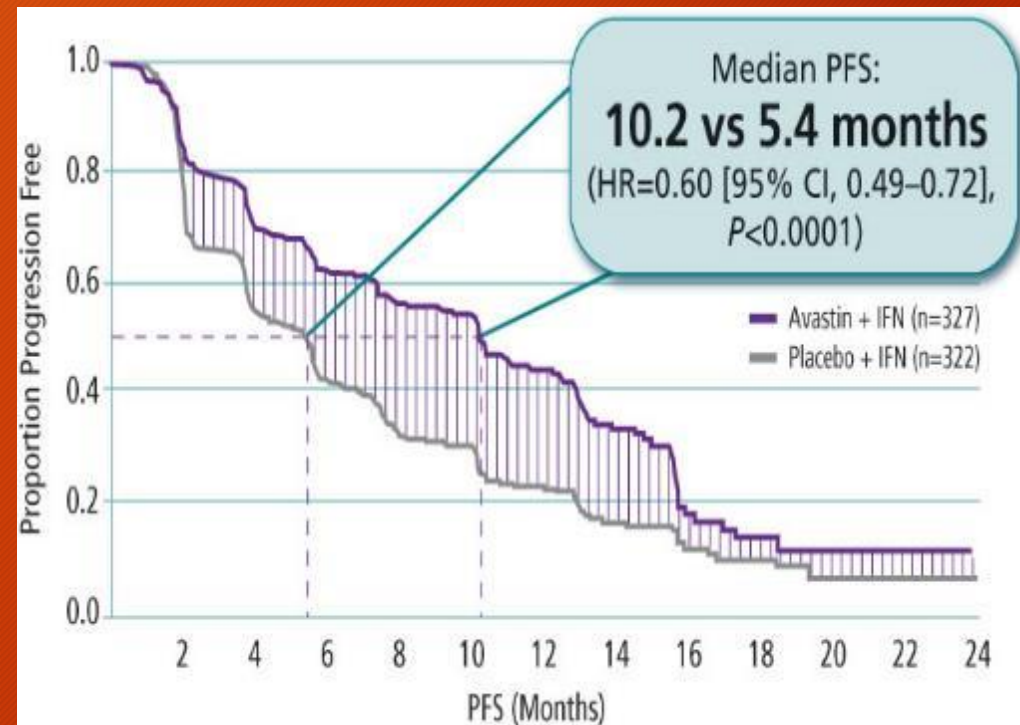
# publicité trompeuse pour l'Avastin\*

Dr Escudier B Département de médecine de l'Institut Gustave

« Comparé à l'interféron le temps de survie sans progression. »<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ESCUDIER B, Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival.; J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2144-50 Rous

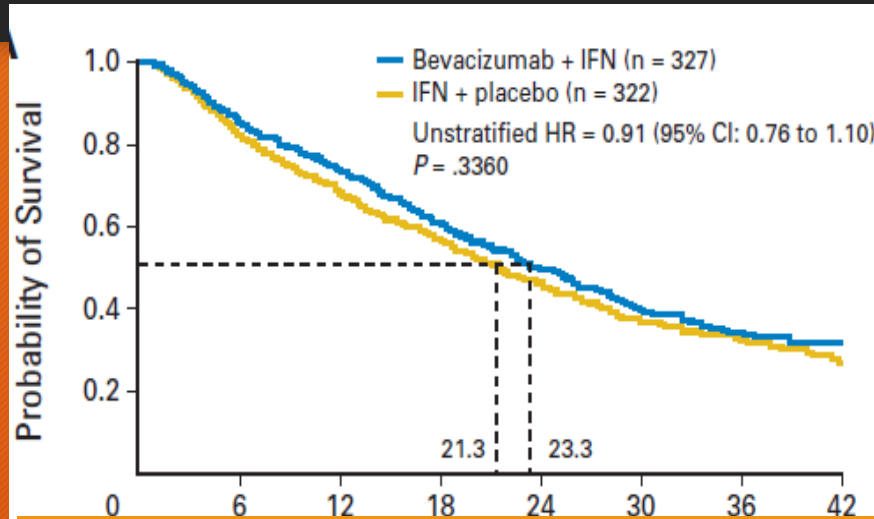
Conseiller et Honoraires de : F. Hoffmann-La Roche , Bayer, Pfizer, Inate, Wyeth, Antigenics ...



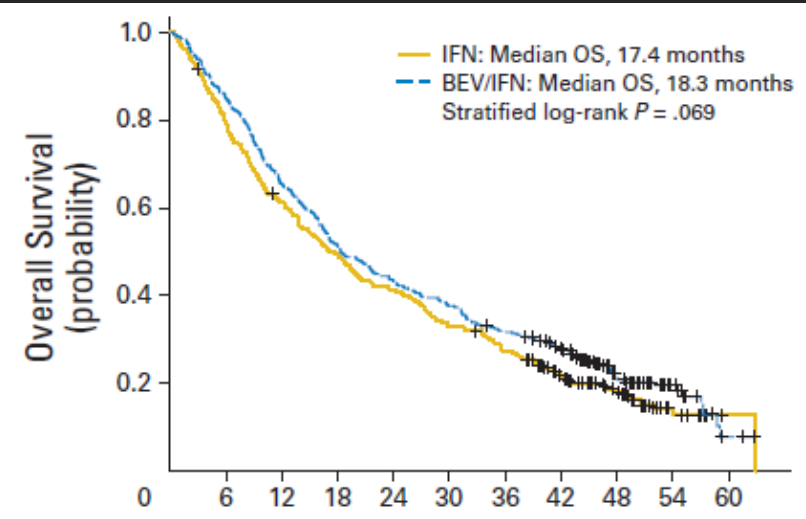
Le « temps de survie sans progression » critère subjectif reposant sur l'appréciation d'un comité de médecins soit disant indépendants (mais payés par le laboratoire) qui montre que le médicament est **un peu efficace mais pas qu'il est utile**

# Réalité : Avastin inutile et toxique

## Pas de gain significatif de survie



AVOREN:Final Analysis  
J Clin Oncol 28:2144-2150. 2010

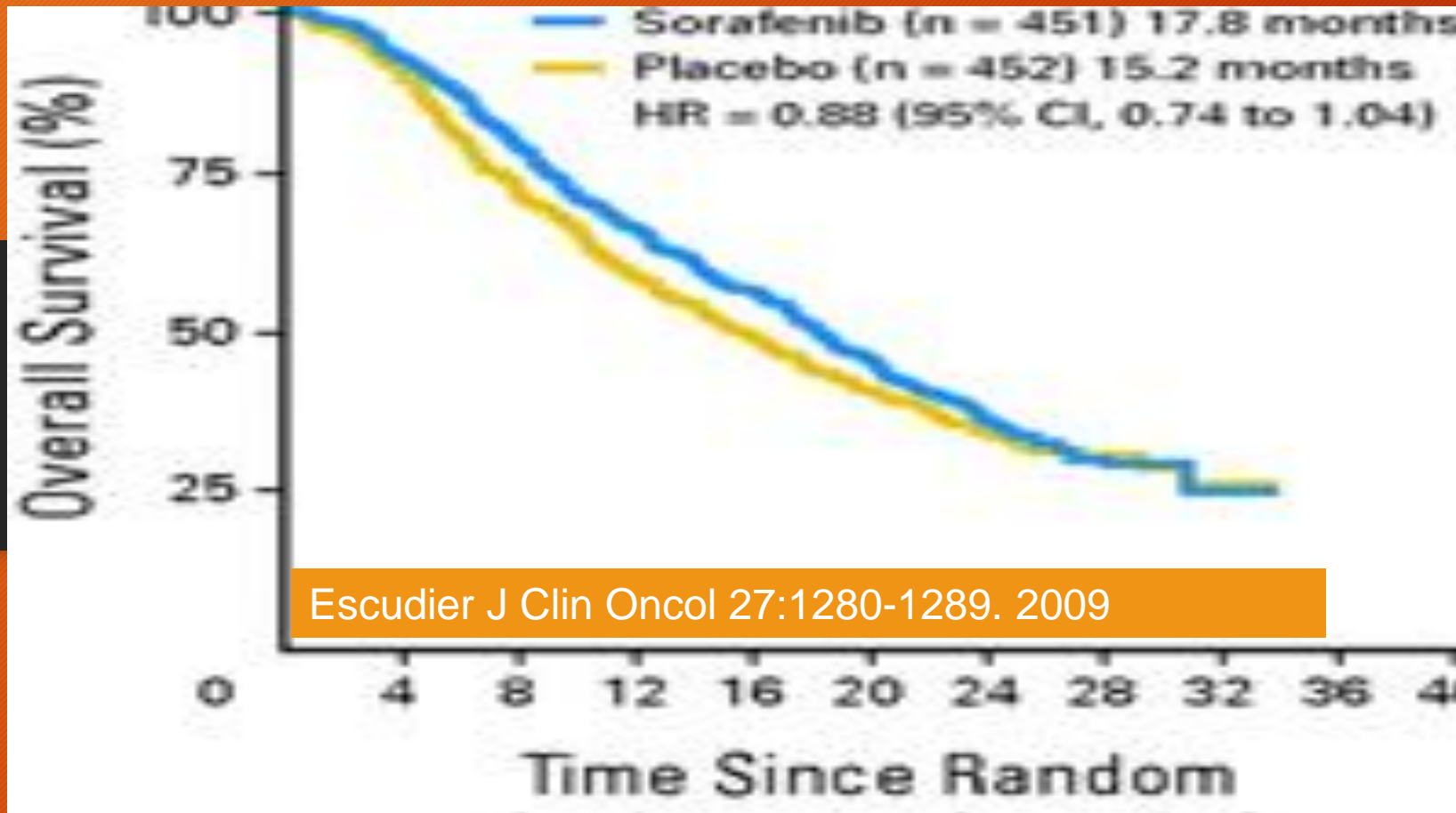


Final Results of CALGB 90206 J Clin  
Oncol 28:2137-2143.2010

L'efficacité trop faible de l'Avastin, sa toxicité importante, son coût annuel exorbitant ne justifient plus de le proposer comme traitement du cancer du rein



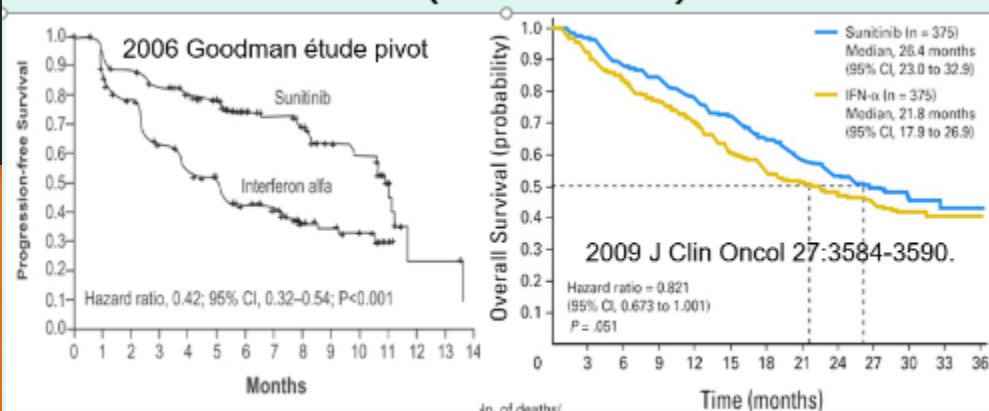
# Réalité : Sorafenib inutile et toxique chez les malades métastatiques



Aucun gain significatif de survie globale et nombreux effets secondaires

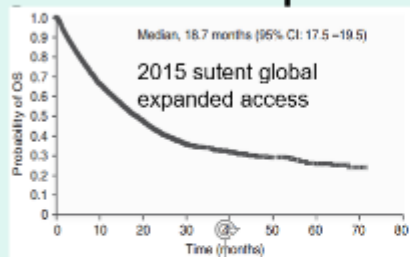
# SUTENT inutile et toxique

## Pub SUTENT(Sunitinib) 5000 euros le gramme

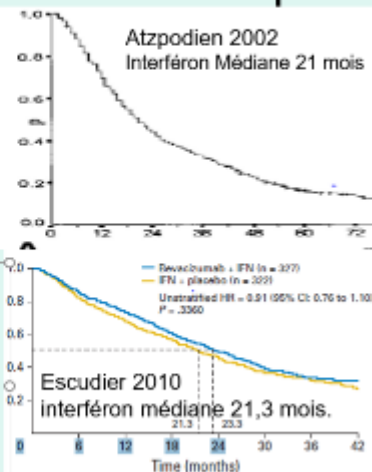


En 2006 l'étude pivot proclame un doublement de la médiane de survie sans progression (11 mois contre 5). En août 2009 Motzer et coll affirment une amélioration de la durée médiane de survie (26.4 mois contre 21.8)

## Réalité : Sutent\* pas mieux que l'interferon pour les métastatiques



Dans l'analyse finale de l'étude global **expanded access** « la survie médiane est de 18.7 mois, inférieure à la durée médiane de survie des malades traités par interféron seul dans les études de Atzpodien (21 mois) et Escudier (21,3mois).



## Suten et Nexavar Toxicité importante

étude Assure 2015

**Hypertension,**  
**16% du bras sorafenib, 16% sunitinib**  
**4% du bras placebo**  
**Augmentation du taux**  
**de syndrome pied main 15%**  
**vs (1% for placebo)**  
**rash 15% (vs < 1% for placebo),**  
**and diarrhée (9% vs 0% for placebo)**



Après ablation d'un cancer du rein

**Nexavar et Sutent sont inutiles !**

VEGF TKI adjuvant therapy in RCC does not improve clinical outcomes  
Stephanie Hawthorne ASCO 2015

L'étude ASSURE réalisée sur fonds publics a inclus 1943 patients avec K rein réséqué tirés au sort pour recevoir un an de sutent\* ou un an de nexavar\* ou rien (un placebo).. L'espérance de vie à 5ans atteint 80,7% pour les malades recevant un placebo contre 76,9 et 78,7 pour le Suten\* et le Nexavar\*

**Ces drogues sont toxiques Il n'existe aucune raison à les utiliser après chirurgie . La surveillance régulière constitue le standard**



# Votrient (pazopanib) inutile!

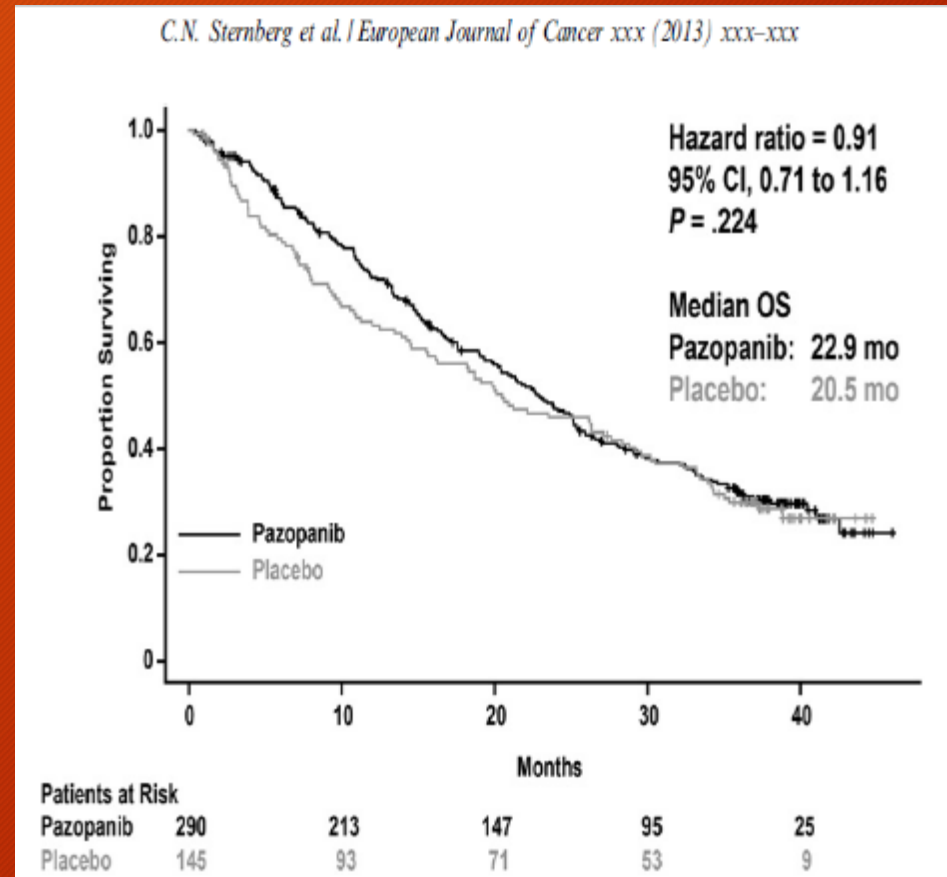
En avril 2013 l'auteur de l'étude pivot confirmait l'incapacité du votrient à prolonger la durée de survie.

le 2 fév 2011, HAS

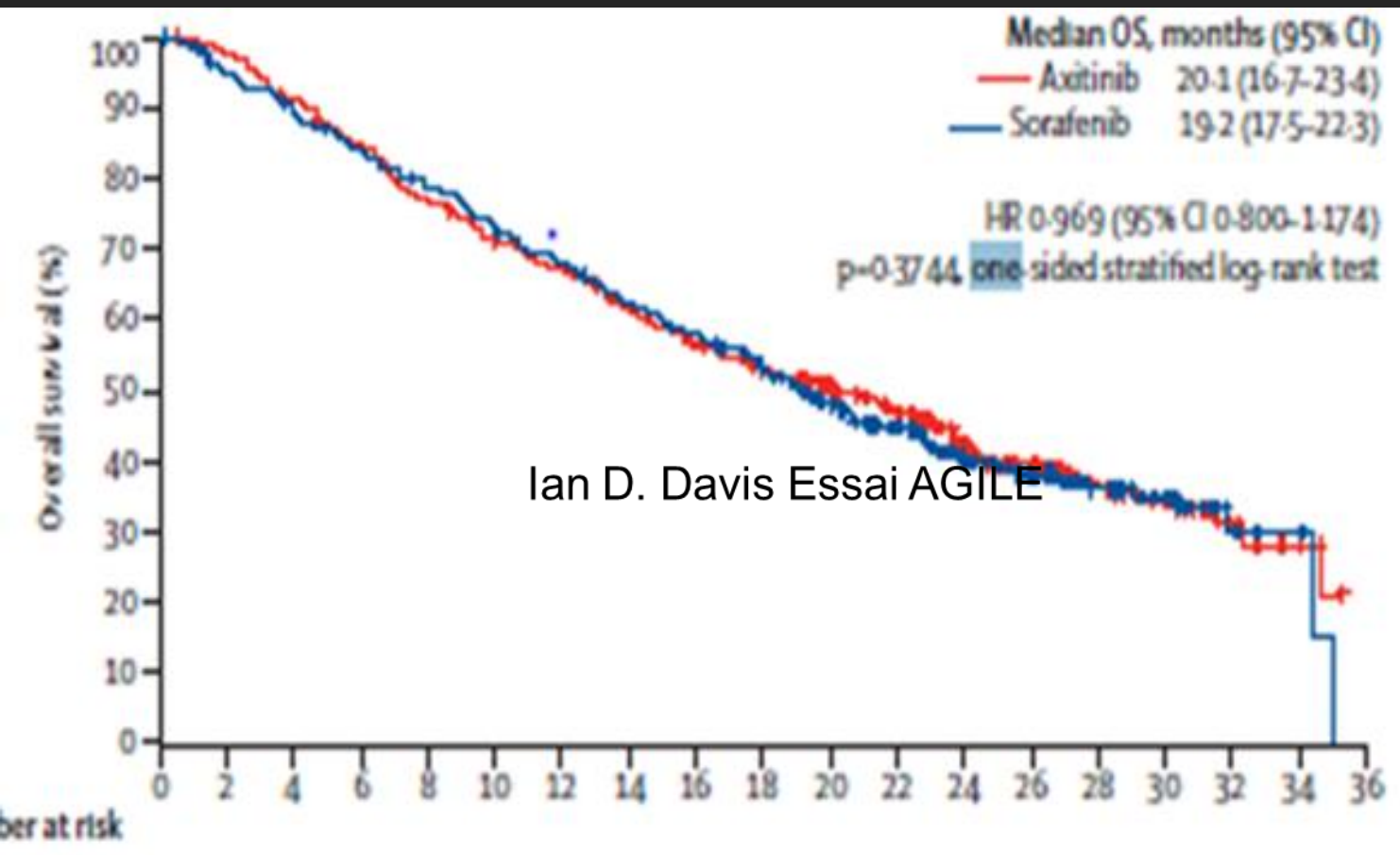
avis défavorable au remboursement

avis confirmé le 26 juin 2013.

«*VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans le cancer du rein avancé ou métastatique* »



# Axitinib Inlyta\* inutile



(5053€ pour 4 semaines)

Dans 3 essais de phase II axitinib a démontré une certaine activité anti tumorale mais sans augmentation significative de la durée de survie.

HAS : « amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV)

INLYTA pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. »

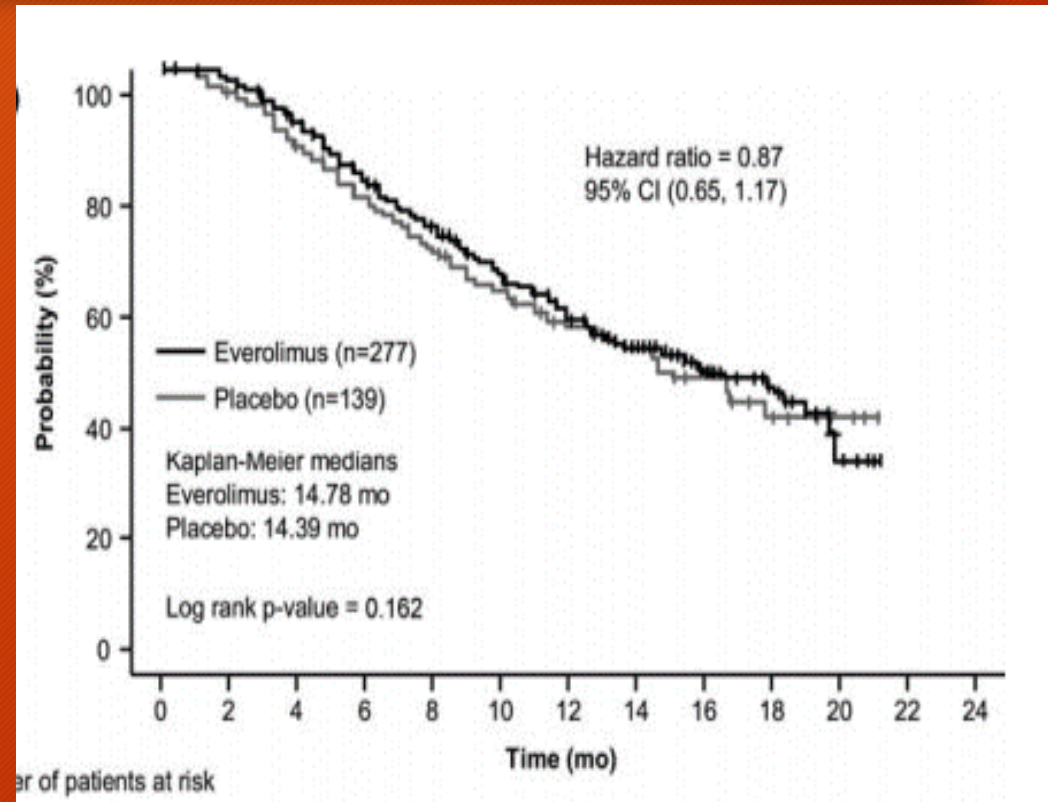


# Everolimus (Afinitor®) inutile

En avril 2010 le résultat final de l'étude pivot confirmait l'incapacité de l'éverolimus à prolonger la durée de survie.

aucune amélioration statistiquement significative de la durée de survie globale

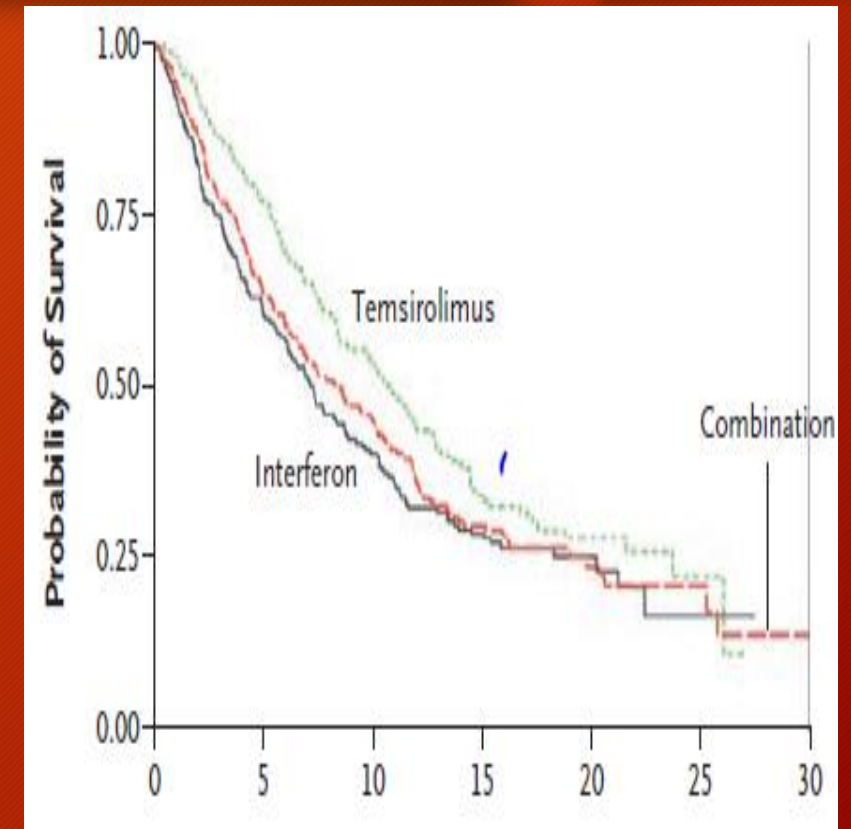
Mais l'AMM a été attribuée aux USA comme en Europe.



Avis Haute Autorité de santé « ASMR4 »

# Pub Torisel\* (Temsirolimus)

- Comparé à l'interferon-alfa le temsirolimus augmenterait de 2 mois la survie globale avec **une survie médiane de 10.9 mois** pour Temsirolimus contre 7.3 mois pour l'interferon alfa
- **durée de survie curieusement très inférieure aux 17 à 21 mois, rapportée récemment pour ce dernier traitement.**
- Aucune confirmation par étude indépendante pour l'instant





# cancers du rein

## état actuel de la science

le traitement optimal du cancer du rein est chirurgical  
en cas de métastase ou de tumeur non opérable des traitements médicaux  
peuvent être discutés.

L'interféron et l'interleukine ont fait la preuve d'une utilité réelle mais modeste.

Les thérapies ciblées qui bénéficient d'une propagande considérable sont toxiques et n'ont  
jusqu'ici pas apporté de preuve réelle d'utilité pour les malades.

# Alors pourquoi des sociétés savantes conseillent les thérapies ciblées?

Certaines recommandations discutables ne reflètent-elles pas les liens d'intérêts trop nombreux de leurs rédacteurs?

## **A.S. Merseburger Hanover (DE)**

**Company consultant** Ipsen Pharma, Bayer, Astellas, Janssen Cilag, Novartis, Pfizer,

**Company speaker honorarium** Ipsen

Pharma, Wyeth, Astellas, Novartis, Pfizer,

**SEP, Trial participation** Astra Zeneca,

Bayer, Pfizer, TEVA, Novartis, Astellas,

Receipt of **grants/research supports** Wyeth,

**Participation in a company sponsored**

**speaker's bureau** :TEVA, Janssen, Pfizer,

Astellas, Ferring, Novartis

## **M. Kuczyk Hanover (DE)**

Actionnaire de : Bayer Healthcare,

Astellas, Storz, Pfizer, Wyeth,

Novartis

Consultant de : Karl Storz, Coloplast

Orateurs pour :Pfizer, Astellas, Bayer,

GSK, Pierre Fabre, Jansen Cilag &

Hexal

Participant aux essais : Protect

Study, Millenium Study C21004;

Millenium Study C21005



# *Cancer du sein Introduction dans les années 1995 de l'herceptine\**

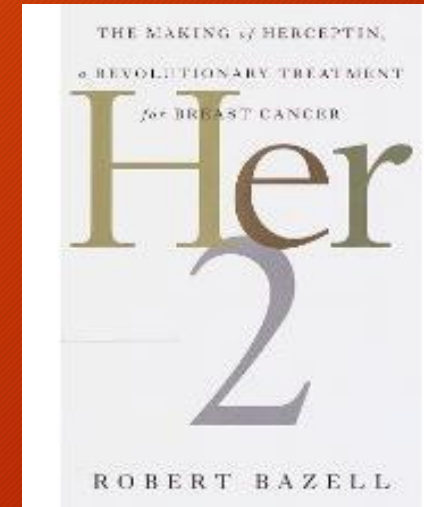
Anticorps monoclonal réagissant contre récepteurs HER2-Neu surexprimés par les cellules mammaires cancéreuses **chez 20% des patientes**

**publicité sans précédent**

**incluant même un livre et un film  
long métrage vantant ses  
mérites!**

**Herceptine\* un des médicaments  
les plus vendus aujourd'hui**

**pour plus de 5 milliards de  
dollars annuel**



Le livre

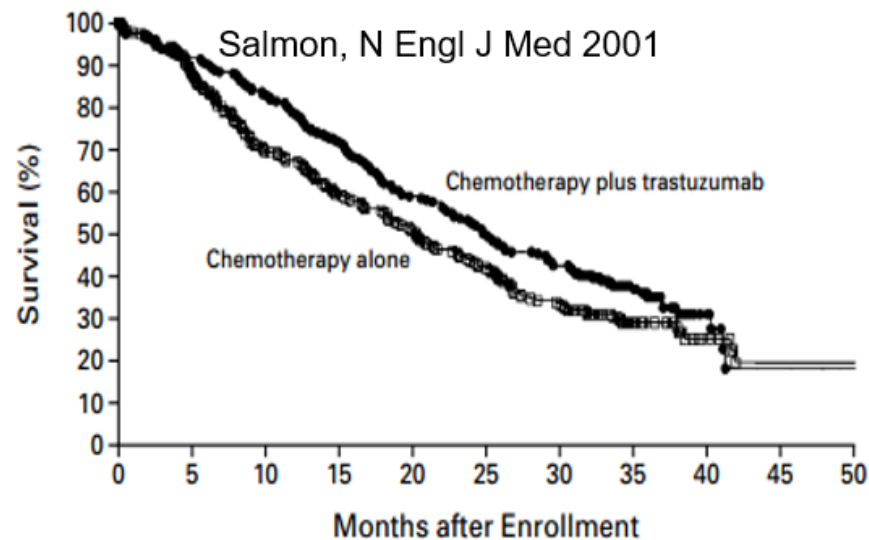


le film

## **Propagande de l'Herceptin**

# Herceptine très peu utile

## cancer du sein métastatique

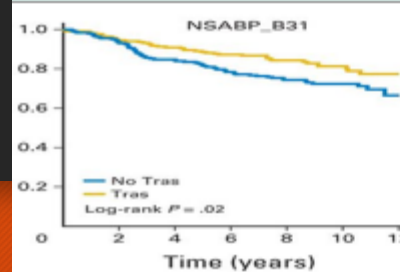


Herceptin prolonge de 4 mois la médiane de survie des malades métastatiques HERC2+ mais ne permet pas d'en guérir une seule.

n'apporte rien aux malades souffrant de tumeurs de stade 1 et IIA, IIB qui guérissent à plus de 95 % sans Herceptine, n'améliore que de 6 à 8% la survie des malades vues au stade 3 HER2+ sans problème cardiaque  
Gain global de guérison estimé à 0.45 % de l'ensemble des malades atteintes de cancer du sein, soit moins d'une femme sur 200!

Toxicité cardiaque importante avec 4,1% de risque de défaillance cardiaque ou de mort.

Pour les malades souffrant d'une tumeur localisée HER+ 5% de gain de survie moyen



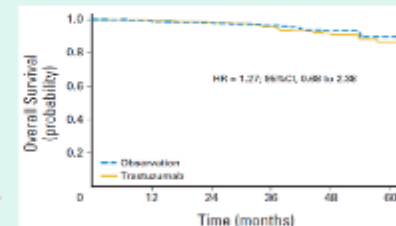
Pour 2,263 patients avec des récepteurs hormonaux + le gain de survie globale à 8 ans atteint 4% (11.6% versus 7.8%),  
Chez 957 malades avec des récepteurs hormonaux - le gain de survie globale à 8 ans atteint 8% (21.2% versus 12.4%)  
Efficacy of Adjuvant Trastuzumab: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. J Clin Oncol. 2015 Aug 20;33(24):2600-8

L'herceptine améliore d'environ 5% l'espérance de guérison des seules malades HER+, Mais celles-ci constituent moins de 20% des malades souffrant de carcinome mammaire, **Le gain réel de survie dû à l'herceptin sur l'ensemble des malades souffrant de carcinome mammaire ne dépasse donc pas 1%!**

## Herceptine\* : pas de preuve d'utilité dans le cancer du sein localisé

L'étude HERA conçue, payée et analysée par le labo prétend que les malades traitées bénéficient d'une survie en rémission à 4 ans supérieure de 6% (78,6% contre 72,2% sans trastuzumab)

Résultat très optimiste non retrouvé ni dans l'un des bras du N9831 trial du North Central Cancer Treatment Group ni dans l'essai français PACS 04 Marc Spielmann  
J Clin Oncol 27:6129-6134. © 2009



HAS « compte tenu de l'absence d'impact de ce médicament sur la survie globale, du choix non adapté de la chimiothérapie mise en œuvre..., la Commission considère que l'ASMR de HERCEPTIN dans cette extension d'indication n'est pas évaluable ».



# CANCER DU SEIN

## Herceptine très peu utile

n'apporte rien aux malades souffrant de tumeurs de stade 1 et IIA, IIB qui guérissent à plus de 95 % sans Herceptine

n'améliore que de 6 à 8% la survie des malades vues au stade 3 HER2+ sans problème cardiaque

Gain global de guérison estimé à 0.45 % de l'ensemble des malades atteintes de cancer du sein, soit moins d'1 femme sur 200 !

Toxicité cardiaque importante avec 4,1% de risque de défaillance cardiaque ou de mort.

# Avastin inutile et dangereux dans cancer du Sein

USA 2010 la FDA a retiré l'indication du cancer du sein pour l'Avastin

2011 France HAS ASMR : 5

«Compte tenu du faible gain de survie sans récidence et de l'absence d'amélioration de la survie globale l'intérêt de l'ajout de bévacizumab au paclitaxel est aujourd'hui moins bien établi. »

2012 Cochrane Database Syst Rev. « aucun bénéfice de survie ou de qualité de vie »

Chine « The efficacy (in terms of OS) of bevacizumab in combination with taxanes has not been demonstrated.

Compte tenu de son inutilité et de sa toxicité on ne comprend guère qu'il soit encore autorisé dans cette maladie



# autres thérapies ciblées et sein

- nombreuses ont été mises sur le marché du cancer du sein
- 

les plus couramment utilisées en France actuellement :

- évérolimus (Afinitor®),
- lapatinib (Tyverb®2007),
- pertuzumab (Perjeta® 2012)
- ado-trastuzumab-emtansine (Kadcyla ®)

# Évérolimus Afinitor\* inutile pour le cancer du sein

- analyse finale essai BOLERO-2 a démontré
- l'absence d'amélioration significative de la survie globale des patients.
- En association avec taxol\* / avastin l'ajout d'évérolimus n'a pas permis d'améliorer la durée de survie sans progression.
- nombreux effets secondaires délétères ; pneumopathie infectieuse, stomatite, hyperglycémie, dyslipidémie et neutropénies
- Le NICE en Angleterre ne recommande pas l'afinitor.



# Tyverb\*, lapatinib inutile dans le cancer du sein

- *ASCO 2014 : « l'ajout de Tyverb® à l'herceptine\* n'améliore en rien la durée de survie sans progression ni la survie globale »*
- *Le NICE anglais*
- *« l'efficacité du Tyverb® sur la durée de survie dans le cancer métastatique du sein est trop modeste pour le recommander et ne justifie pas son prix. »*
- *Mais le ministère de la santé français continue de le rembourser à des prix cent fois supérieurs aux médicaments classiques..*

# ado-trastuzumab, Kadcyla pas mieux que traitement classique

- AMM donnée sur résultats étude Emilia
- comparant Kadcyla seul à association Tyverb® et Xeloda\*
- et proclamant une augmentation de la survie globale de 5 mois (30,9 vs 25,1 mois)
- Mais l'essai Marianne portant sur 1095 malades a démenti ce résultat
- ni le Kadcyla ni Kadcyla + Perjeta n'ont fait mieux que le traitement classique par herceptine +chimiothérapie.
- Le NICE en Angleterre a refusé de recommander Kadcyla.



# PERJETA - pertuzumab

*dose de charge : 5 700 € ; dose d'entretien : 4 150 € / mois*

étude pivot cléopatra

comparant bithérapie taxol\*+ herceptine\* / bithérapie + Perjeta\* en 1<sup>ère</sup> ligne

chez f avec cancer du sein métastatique ou récidivé, HER2 positif

annonce augmentation importante de la durée médiane de survie (40.8 mois vs 56.5 mois).

**Mais aucune étude indépendante du laboratoire n'a confirmé ce résultat...**

HAS : amélioration service médical rendu modérée (ASMR III)

# Sein : état actuel de la science

cancer du sein localisé de bon pronostic : 90% guérissent après traitement local par chirurgie complété si besoin par radiothérapie et en cas de tumeur évoluée ou agressive par hormono- ou chimiothérapie

tt du cancer métastatique du sein (5% des malades) rarement curateur vise à prolonger la vie et à en améliorer la qualité.

Une seule thérapie ciblée est un peu utile, l'herceptine.

Les autres sont inutiles et toxiques



# inefficacité relative des nouvelles drogues identiques dans la plupart des cancers



Robert Roskoski Jr.  
MD, PhD.  
President and  
Scientific Director

“La plupart des inhibiteurs des protéines kinases ne prolongent au mieux la survie des malades que de quelques semaines ou mois par rapport aux chimiothérapies conventionnelles”

historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors Pharmacol Res. 2015 Jul 21;100:1-23.

# Et des prix astronomiques!

Cout des médicaments de la liste en sus en 2012 tous secteurs confondus un peu plus de 2.6 milliards d'euros!

Rapport de la Commission des comptes de la Sécurité Sociale juin 2013

## Cancer métastatique du sein

Le Tamoxifène (traitement médical encore le plus efficace) coûte 70 € par mois,

celui par chimiothérapie bi drogue de référence comportant moins de 100 €,

Le traitement par l'Avastin® revient à 4000 € par mois, l'herceptine® environ 3500€, l'Afinitor® 3500€ et le Tyverb® 1300 €...

## Cancer métastatique du poumon

Alors que le traitement par chimiothérapie bi drogue (qui constitue le tt de référence) revient

à moins de 150 € mois, le tt par Avastin® coûte près de 4000 € / mois, le

Tarceva® 2500€, le Nexavar® 3500, €

l'Iressa® 2250€, le Xalkori 5777€...



## Cancer métastatique de la prostate

L'hormonothérapie classique et la chimiothérapie coûte moins de 100€ le mois, le Xtandia® 3500€ par mois, le Zitiga® 3500€, l'Abiratérone® 3500€...



# Dépenses mondiales en anticancéreux \$100 milliards en 2014 en hausse de 10,3% par rapport à 2013

10,8% ensemble des dépenses de médicaments à travers le monde et inclut les traitements de support, comme les anti-nauséeux ou les traitements de l'anémie.

Les Etats-Unis représentent à eux seuls 42,2% des dépenses totales

suivis par les cinq principaux marchés européens (Allemagne, France, Grande-Bretagne, Espagne et Italie).

5 mai 2015 (Reuters) rapport du cabinet IMS Health

**CHAQUE ANNÉE  
EN FRANCE  
LE CANCER  
RAPPORTE  
2,4 MILLIARDS  
D'EUROS.**

Signez la pétition pour  
faire baisser le prix des médicaments  
sur [www.leprixdelavie.com](http://www.leprixdelavie.com)

# Autre tumeur Erlotinib Tarceva \* et cancer du pancréas Miracle ?

- La FDA et l'EMA l'ont autorisé
- Toxique
- Gain de survie de dix jours par patient
- pénibles du fait des effets secondaires !
- Coût de 500 000 dollars pour un an de vie gagnée ( dix jours x 36 patients !)



# Paradoxe des thérapies innovantes de la cancérologie actuelle

Des soins palliatifs de qualité donnent volontiers ces trois ou quatre mois de vie supplémentaires et dans des conditions humaines

Ne pas imposer quelques semaines supplémentaires, intolérables

Ces drogues peuvent vous rendre la vie insupportable  
ou vous achevez alors que vous étiez en fin de vie (ou pas !) par complications importantes



# ASCO 2015

- Au cours du congrès de juin 2015 réunissant plus de 37000 participants
- Le sujet du « coût -efficacité » et de la légitimité de l'emploi de plus en plus systématique des nouvelles drogues d'emblée en lieu et place des traitements éprouvés a pris une ampleur considérable
- Pr Peter B Bach *‘Le prix des traitements doit intervenir dans le choix de la thérapeutique  
Voulons-nous payer des sommes colossales pour un bénéfice microscopique?’*



À ceux qui prétendent que des patients perdraient des chances

Le dr Goldstein répond en plein congrès de l'ASCO : « ***Le but est de donner aux patients le meilleur pour eux-mêmes..*** »

*Ni Necitumumab (EGFR inhibiteur) mis en exergue comme grand progrès dans le K poumon non à petites cellules avancé «essai phase III Squire »*, ***ni la plupart des drogues ciblées n'ont réussi à guérir un seul patient »***

# Le mirage des thérapies ciblées s'étend au-delà du cancer

Rhumatologie, Hépatite, Alzheimer...

**A chaque fois le même schéma :**

1°) Des **professeurs leaders d'opinion** rémunérés par le laboratoire prétendent que le produit est miraculeux



2°) Une ou des **Associations de patients subventionnées par les firmes ou trompées** par leurs médecins réclament le remboursement du produit innovant qui va les guérir

3°) Des **experts des agences sanitaires liés au laboratoire** affirment que le médicament est très utile

4°) Un **Ministre trop proche du Leem** impose le remboursement pour tous et à un prix conforme aux plus folles demandes de l'entreprise



# Les mythes justificatifs de prix délirants

The Cochrane Collaboration  
Trusted evidence. Informed  
decisions. Better health



- Les prix ne sont en aucun cas justifiés par les coûts de recherche
- le véritable coût de la mise au point d'un médicament serait
- de l'ordre de 100 millions de dollars
- soit huit fois moins que les chiffres avancés par l'industrie pharmaceutique



Professor Peter C  
Gøtzsche  
Director of The Nordic  
Cochrane Centre

# Les bénéfices d'aujourd'hui ne feront pas les médicaments de demain.

## *Les bénéfices d'aujourd'hui font d'abord les dividendes de demain*

En 2015 les dividendes versés aux actionnaires ont atteint plus de **70 milliards d'euros soit 95% des bénéfices**.

En comparaison les budgets de recherche et développement ne dépassent pas 56 milliards d'euros dont à peine **10 à 15 pour la recherche des médicaments** l'essentiel étant consacré au « développement »

Les bénéfices font ensuite **les salaires des cadres dirigeants**. En Suisse à la fin des années 90, les plus hauts salaires étaient ceux des banquiers avec environ 2 à 3 millions/an. Depuis **les dirigeants des big pharma caracolent en tête** après avoir multiplié leurs revenus par 20 ou 30.

Record 2008 : **40,3 millions de francs suisses pour Daniel Vasella PDG de Novartis**.

Les bénéfices permettent les **opérations de développement (plus de 40 milliards/an!)** congrès, visite médicale, enseignement post universitaire, publicité dans les revues médicales, soutien aux sociétés savantes, aux associations de malades, essais destinés à obtenir l'AMM,

le **lobbying** en 2014 : **40 millions euros dépensés auprès de la commission de Bruxelles**

**Création de liens d'intérêts divers**, souvent commerciaux avec les leaders d'opinion et **parfois corruption** : **2 milliards de dollars annuels pour acheter les consciences des médecins**

## **Depuis 2000 multiplication par 70 à 100 des prix des médicaments**

et pourtant on a vu **de moins en moins d'innovations véritables**

**aucune innovation significative : pas de pilule d'or chez Prescrire en 2010, 2011, 2012..**



# Comment en est on arrivé là ?

- La mondialisation a apporté une puissance financière colossale aux « big pharma » qui ont utilisé leur puissance en lobbying voire en corruption
- Les firmes du médicament assurent l'essentiel du budget de l'enseignement post universitaire, des revues, et congrès médicaux, des sociétés savantes, et de nombreuses associations de malades,
- Les firmes ont signé des contrats commerciaux avec la majorité des médecins leaders d'opinion et/ou experts
- Elles se sont installées au marche du pouvoir politique par le chantage aux emplois et le financement des campagnes électorales
- Les agences sanitaires créées pour assurer la sécurité sanitaire ont été invitées à 'soutenir l'innovation'



# Alliance des pouvoirs médical et politique avec les big pharma

pour imposer de nouvelles stratégies thérapeutiques reposant sur la génétique

Aux USA l'association PhRMA de l'industrie pharmaceutique a distribué **10 millions de dollars** lors de la campagne 2010.

**En France??? Omerta!**





# les agences sanitaires ont failli!

En privilégiant le soutien à l'innovation sur la sécurité.

En abandonnant le critère principal classique la survie globale au profit de la durée de stabilisation de la tumeur (survie sans progression), critère subjectif jugé par des médecins rémunérés par le laboratoire

En acceptant la comparaison au placebo en lieu et place du meilleur traitement connu.

Afin de délivrer plus et plus vite des autorisations de mise sur le marché (AMM) sans attendre une évaluation réelle de son utilité pour les malades

En prenant un médicament innovant mis sur le marché vous servez peut être seulement de cobaye à vos risques et périls

# Innovation n'est pas synonyme de progrès

Ne croyez pas qu'un médicament innovant mis sur le marché vous est forcément utile, Les agences sanitaires l'ont accepté parce que le labo a affirmé qu'il était efficace sur un court essai de peu de malades,

**En le prenant c'est vous qui servez de cobayes et parfois à vos dépends**



Les malades opérés du cancer du rein et qui ont pris du suture ou du nexavar ont **diminué de 2 à 4% leurs chances de guérison à 5 ans** (étude Assure Asco 2015),

Dans l'essai SWOG0023 les malades souffrant de cancer du poumon qui ont été traités par **Iressa ont vécu un an de moins** que ceux qui n'ont pas subi ce traitement (23 mois vs 35)

Dans l'essai TAYLOR les patients qui ont été traités par l'erlotinib ont vécu **3 mois de moins** que ceux qui ont reçu de la chimiothérapie classique



# *Pourquoi les nouvelles molécules ont-elles pris le pouvoir?*

- ▣ En 1985 les pays riches guérissaient  
75 % des enfants atteints de cancer  
50 % des adultes cancéreux
- ▣ En 1998 en France nous étions au premier rang mondial des systèmes de santé
- ▣ les patients étaient relativement contents et surtout la mortalité par cancer diminuait de 1% par an depuis trente ans.

*Mais le monde de l'argent régnait depuis les années Thatcher et Big Pharma et alliés voulaient une part plus importante du gâteau.*

## Soigner les actionnaires ou la population?

Le recours aux "licences obligatoires" et aux "licences d'office" permettrait aux Etats membres de faire baisser le prix des médicaments vitaux, de garantir l'égalité de l'accès aux soins, et d'empêcher la ruine des systèmes de santé publique



En conclusion quelques conseils de prudence

# S'informer avant d'être concerné car alors cela va trop vite !

- chaque citoyen concerné un jour par la rencontre avec le cancer,
  - doit prendre le temps de s'informer
  - réfléchir aux différentes options possibles
- 
- Les traitements éprouvés guérissaient à la fin des années 80
  - + de 55 % adultes atteints de cancer
  - +  $\frac{3}{4}$  enfants de moins de 15 ans, survie en rémission complète à 5 ans après le début du cancer (pas de trace décelable du cancer avec les moyens modernes de détection). Ils sont considérés comme guéris. Cela est confirmé à long terme.



# traitements éprouvés encore possibles ! Demander qu'on vous les présente

- association chirurgie (la +systématique possible et de qualité, parfois radiothérapie +/- chimiothérapie classique
- adaptée dans le rythme, produits, durée à chaque type de tumeur, et à chaque patient et sa tolérance.
- tts éprouvés largement publiés, diffusés dans congrès internationaux, revues des 50 années. Disponibles sur grande base de données internationales Pubmed libre d'accès à tous.
- Disponibles mais savoir et savoir-faire des jeunes générations s'estompent, d'autant médecins+ étudiants dissuadés de lire vieux articles (+ de 3 ans..) considérés comme ringards et inutiles
- Ces schémas thérapeutiques existent : ne faut pas croire que si vous refusez la molécule pseudo-miracle, il n'y a rien d'autres comme trop de patients le pensent

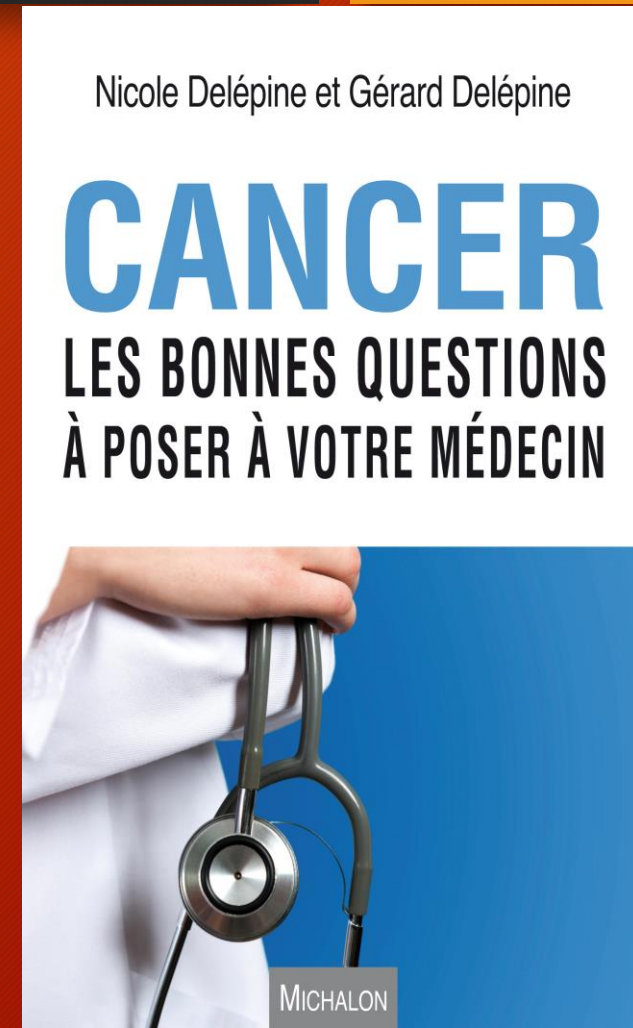
# Il faut exiger au moins deux choses :

- 1 - voir directement le chirurgien en consultation si tumeur solide
- sans admettre le verdict « vous êtes inopérable » fruit d'une réunion pluridisciplinaire -RCP- à laquelle vous n'avez pas assisté.
- si le chirurgien ne peut réellement vous opérer, voir le radiothérapeute pour obtenir un traitement local +/- associé aux médicaments
- Le traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) est capital dans vos chances de guérison, y compris si vous présentez des métastases
- Mais la « mode » est au refus de geste local pour les patients métastatiques, car évidemment comme cobaye d'une molécule récente, le résultat sera plus « pur » sans traitement local..



# Il faut exiger au moins deux choses : prendre le temps de la réflexion éclairée

- 2- discuter avec votre cancérologue des avantages et inconvénients du traitement proposé
- versus les autres schémas publiés et prendre quelques jours pour méditer
- Avec ces éléments vous pourrez prendre une décision éclairée et ne pas vous sentir embarqué dans le TGV du traitement.



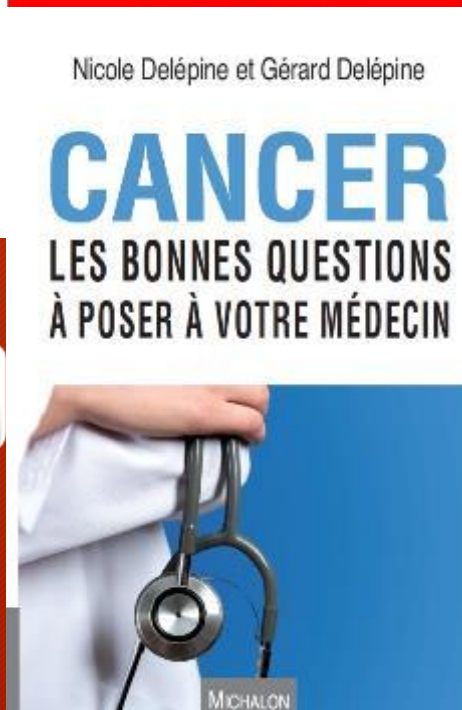
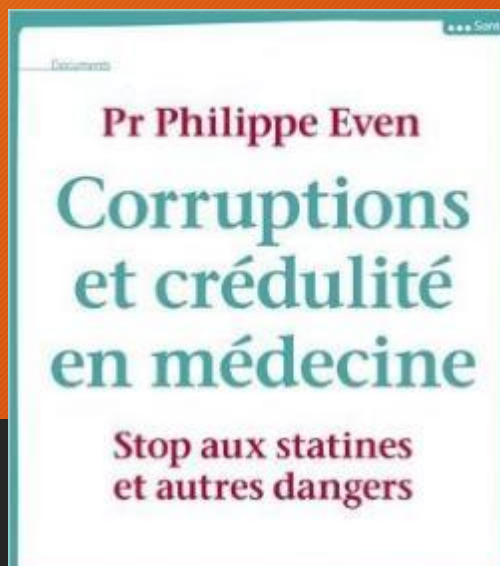
# Faisons respecter la loi ! À la télé comme dans les journaux

- Article L4113-13 du Code de la Santé Publique
- « Les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits
- *sont tenus de les faire connaître au public lorsqu'ils s'expriment lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits ».*





Libérez vous de la propagande



Consulter les sites du  
formindép

Formindép

et de pharmacritique

