

Surconsommation des thérapies ciblées dans le cancer du poumon non à petites cellules.

Delepine G., Delepine N.
nicole.delepine@bbox.f

5° Colloque de Bobigny : « Sur- et sous-médicalisation,
surdiagnostics et surtraitements » 27 28mai 2016

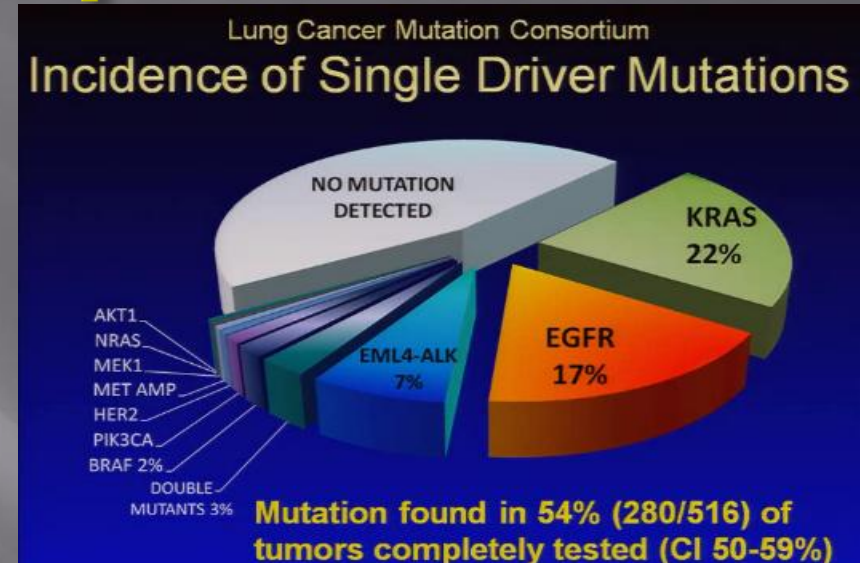
La folle augmentation des prix
des molécules innovantes
fait oublier **leur très faible valeur médicale**
et **leur surconsommation considérable.**



Nous prendrons ici comme exemple le traitement
des cancers du poumon non à petites cellules..

La propagande mensongère des thérapies ciblées

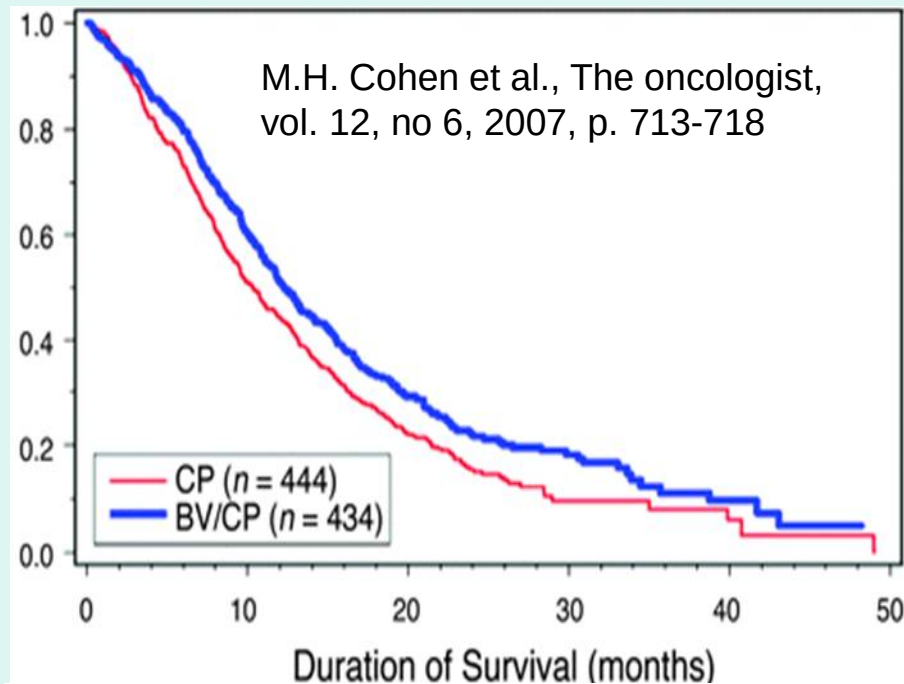
L'extrême fréquence (54%) des mutations génétiques retrouvées dans les cancers broncho pulmonaires a fait croire que les traitements ciblant ces anomalies pourraient être utiles aux malades



Suscitant même des affirmations franchement publicitaires telles que « *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...**

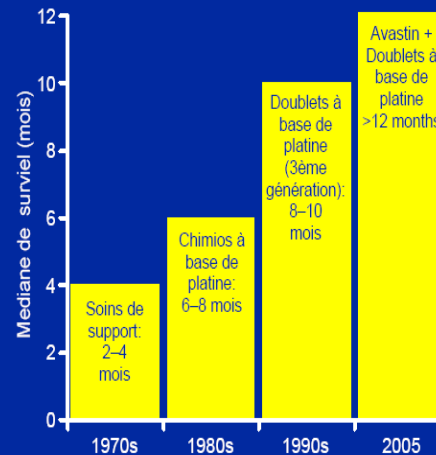
PUB trompeuse Avastin (bevacizumab)

Anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire développé par Genentech **L'étude ECOG 4599 proclame un gain de 2 mois de survie** globale des malades métastatiques traités par avastin. Ce résultat permet d'obtenir l'AMM et sert de support publicitaire mondial,



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

Amélioration de la survie des CBNPC métastatiques

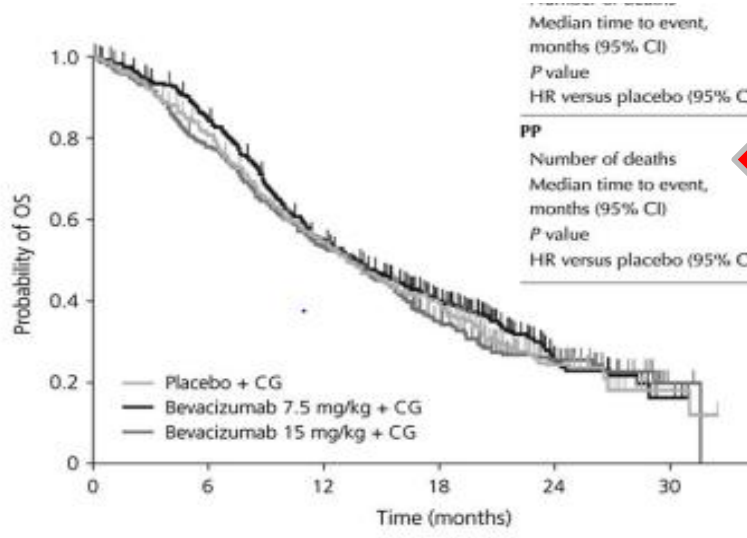


Mediane de survie	Survivants à 1 an	Survivants à 2 ans
1970s	5%	-
1980s	10%	-
1990s	30%- 35%	10% -15%
2005	50%	20%

Propagande de l'IGR

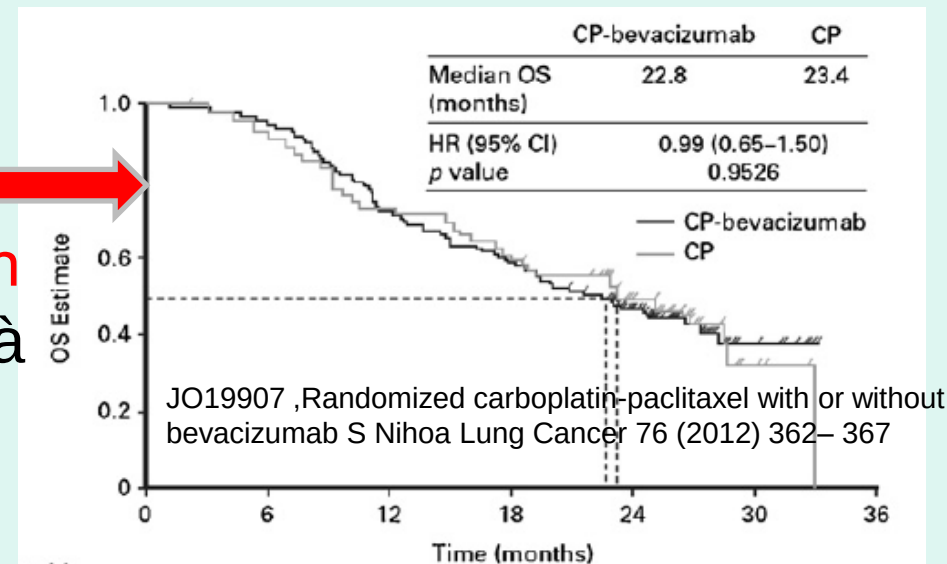
Mais dix ans plus tard le bénéfice de survie annoncé reste très incertain.

Reck analyse finale de l'essai avail
Annals of Oncology 21: 1804–1809, 2010



L'analyse finale de l'essai Avail ne montre **aucun bénéfice de survie globale** aux patients qui reçoivent de l'avastin

Dans cet essai japonais les **malades qui reçoivent de l'avastin en plus ont une survie inférieure** à celle des malades traités par chimiothérapie seule!



De même avastin adjuvant inutile !

16th WCLC

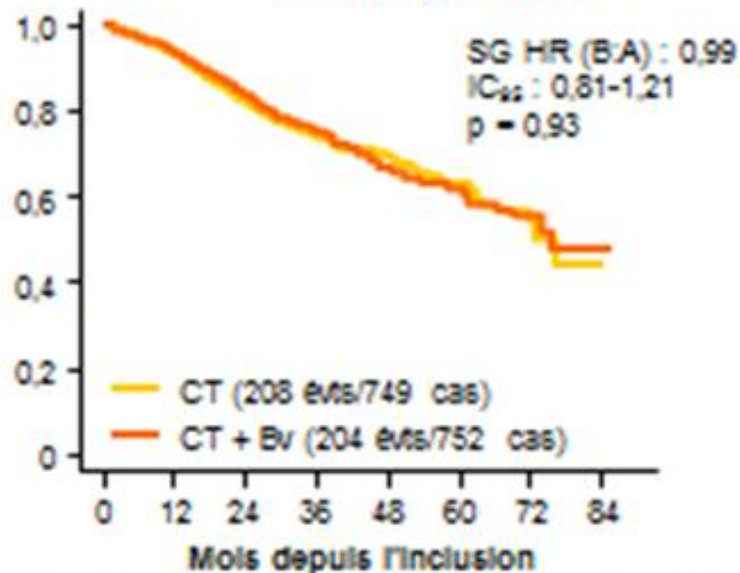
Traitements des stades I à III

10

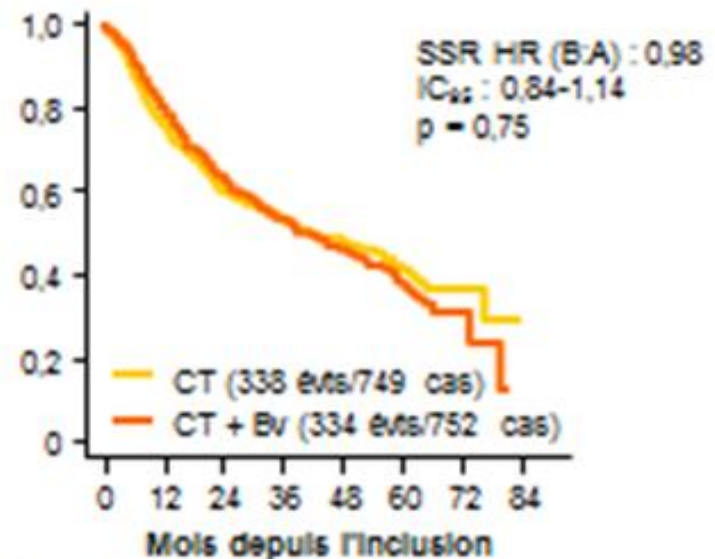
16th World Congress on Lung Cancer (2015)

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

Survie globale



Survie sans récurrence



- ➔ L'adjonction de bévacyzumab à la CT adjuvante dans les CBNPC opérés n'apporte aucun bénéfice en termes de survie
- ➔ Plus d'effets secondaires de grade 3-4 dans le bras bévacyzumab (neutropénie, HTA)
- ➔ 2 décès liés au traitement dans le bras CT seule et 3 dans le bras avec bévacyzumab

Aussi la balance efficacité/risques de l'Avastin est très discutable

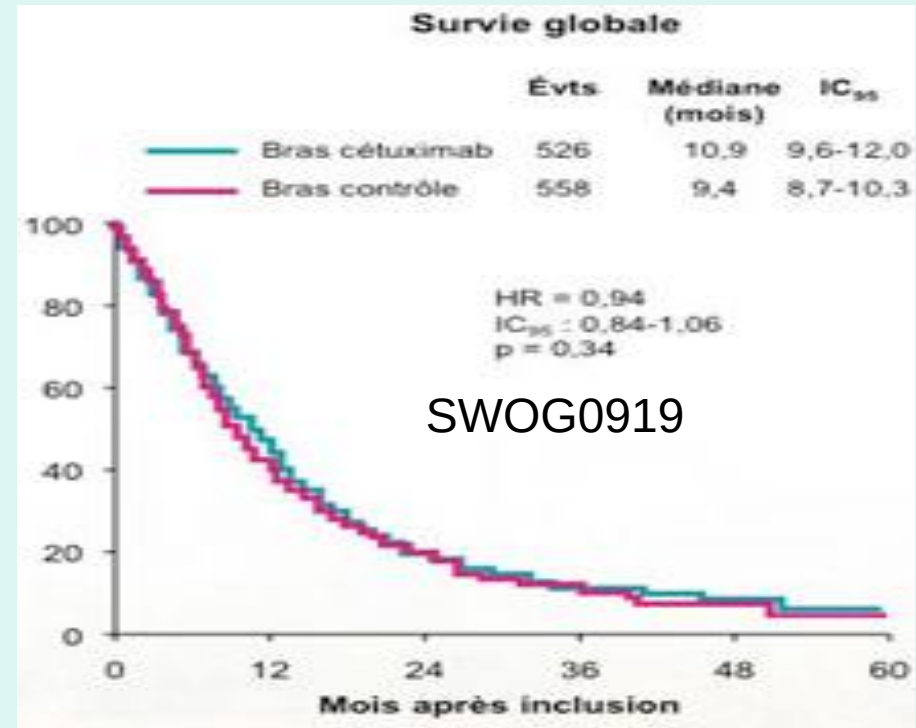
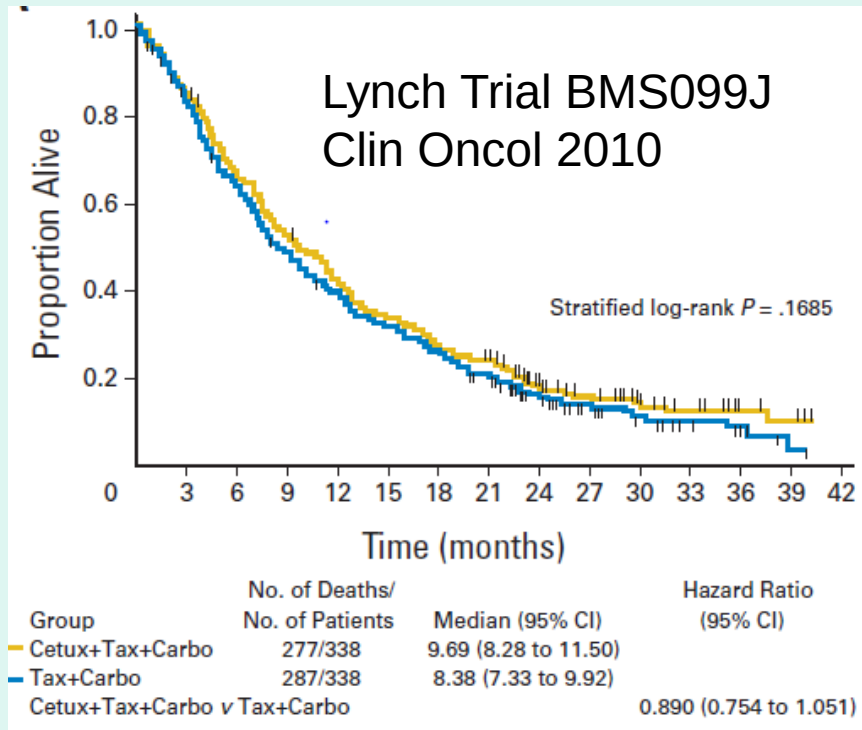
Complications nombreuses et graves : Perforations gastro-intestinales, hémorragies, accidents thromboemboliques, crise d'HTA, défaillance cardiaque; syndrome néphrotique, sepsis, retard de cicatrisation...

3% de mortalité secondaires due à l'avastin :

« ***..Il ne parait 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)

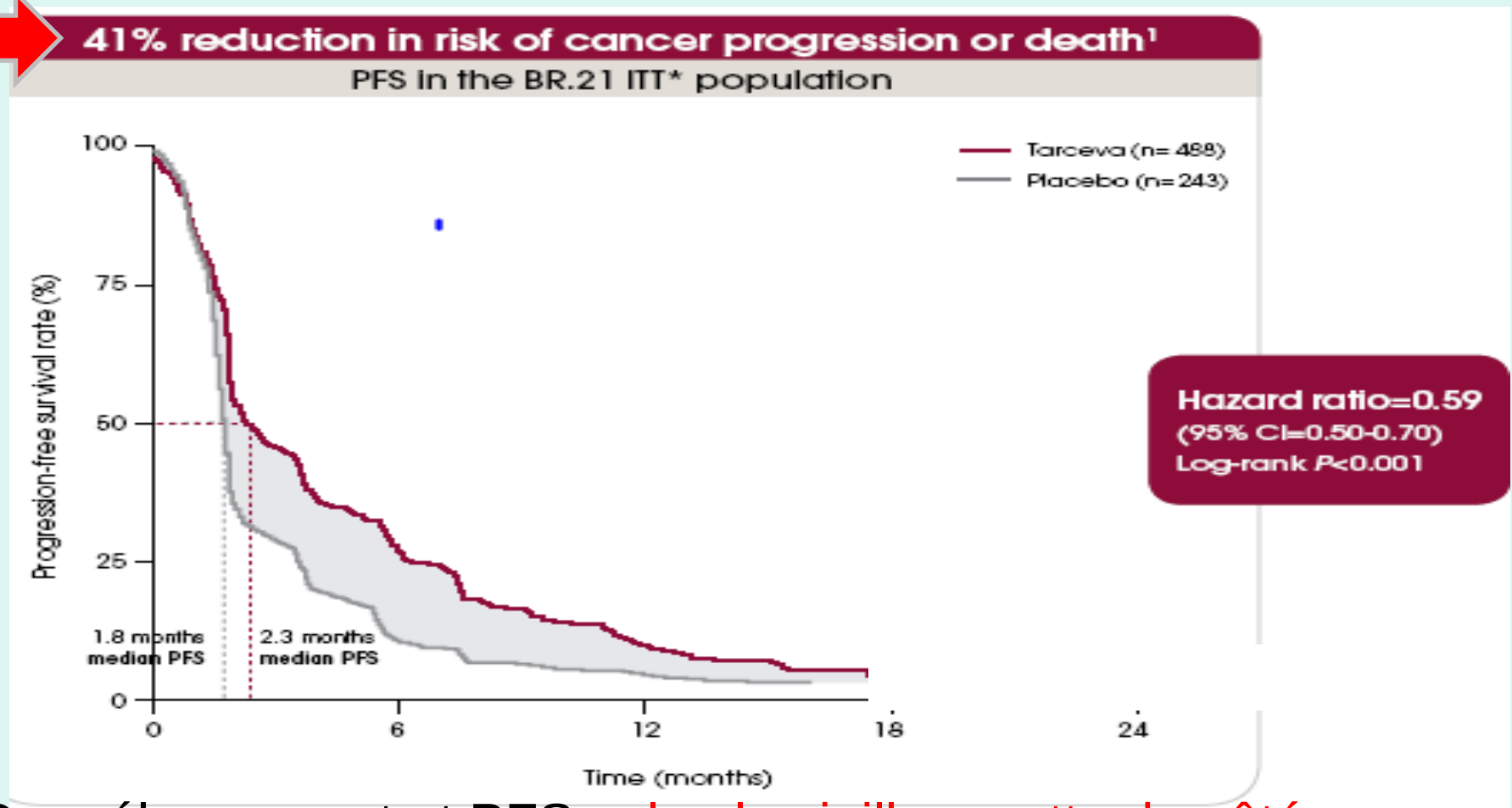
Echec aussi du cetuximab (erbitux)



Ni dans l'essai BMS099 ni dans le SWOG0919
l'ajout de cetuximab n'améliore la survie globale

Publicité trompeuse du Tarceva

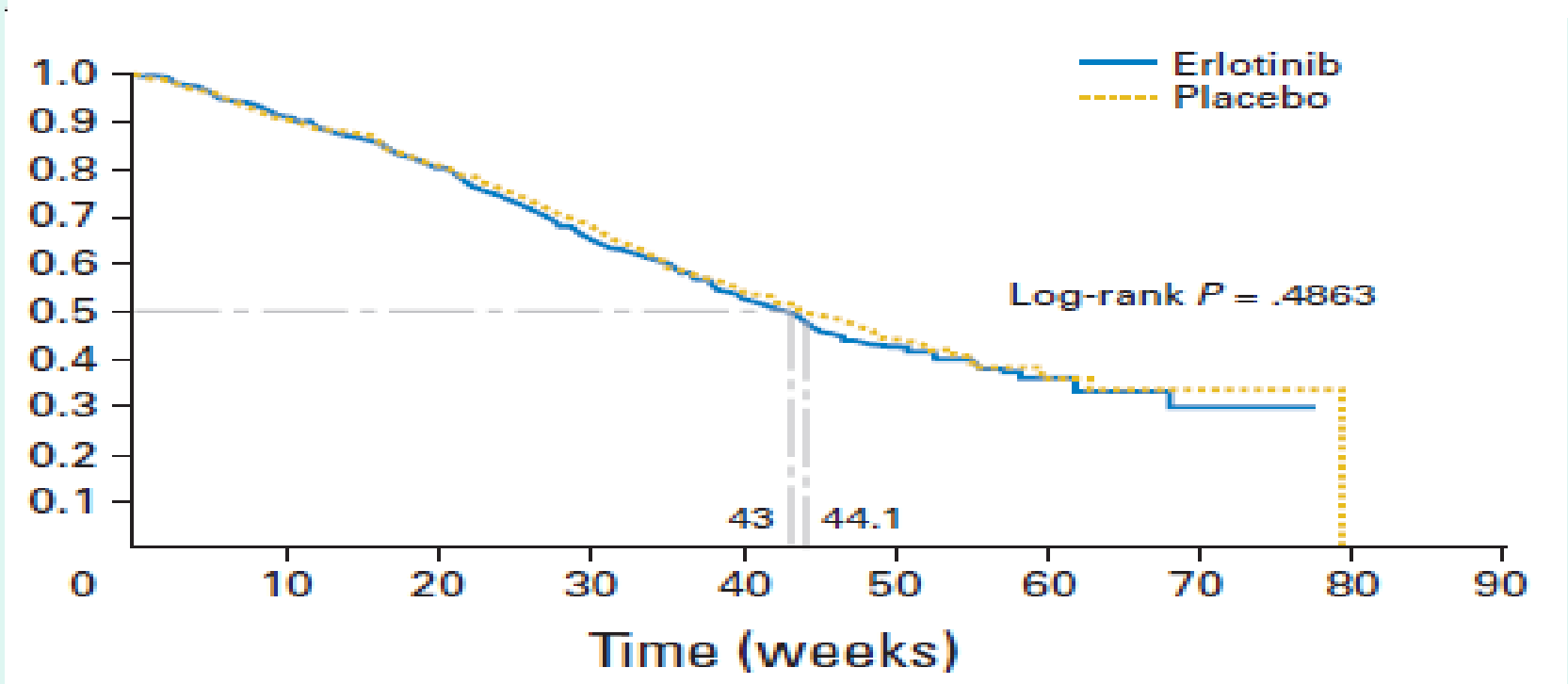
Le laboratoire claironne que sa drogue « *réduit de 41% le risque de progression tumorale ou de mort* ».



On mélange mort et PFS selon la vieille recette du pâté d'alouette et de cheval...

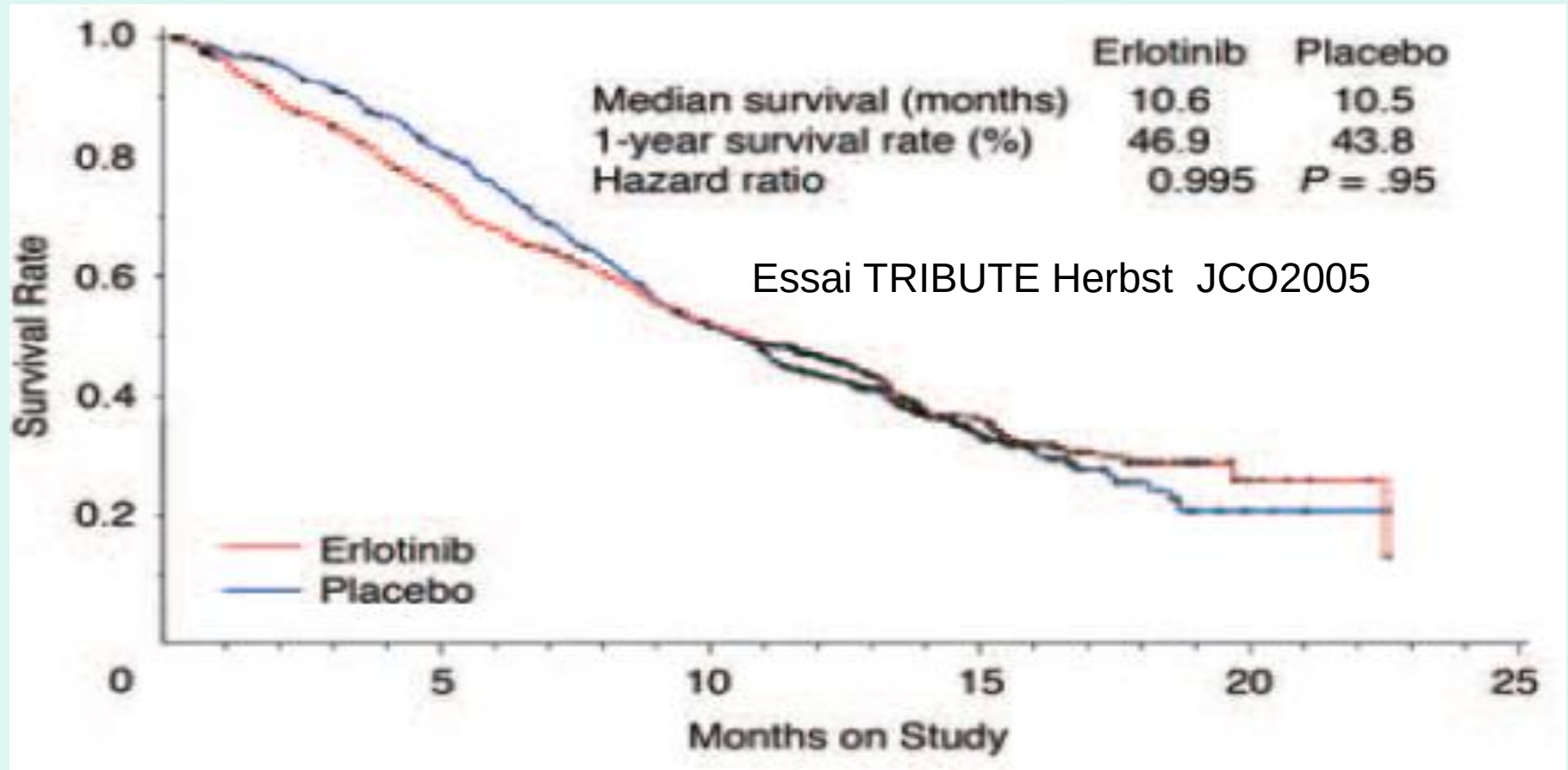
Réalité : Tarceva inutile dans le cancer du poumon métastatique

The Talent Trial Gatzemeier J Clin Oncol 25:1545-1552.2007



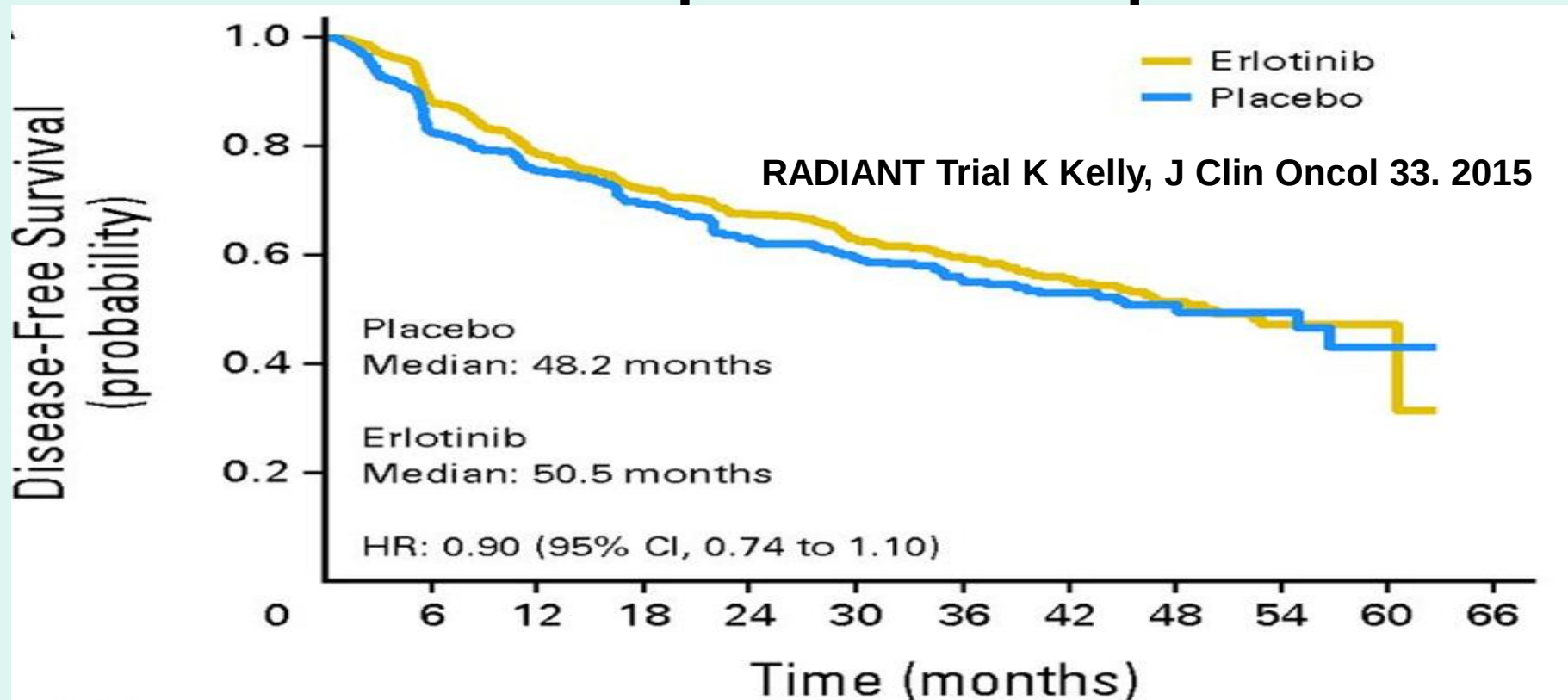
Le Tarceva ne guérit aucun malade et ne prolonge pas la survie

Et encore : Tarceva inutile dans le cancer du poumon avancé



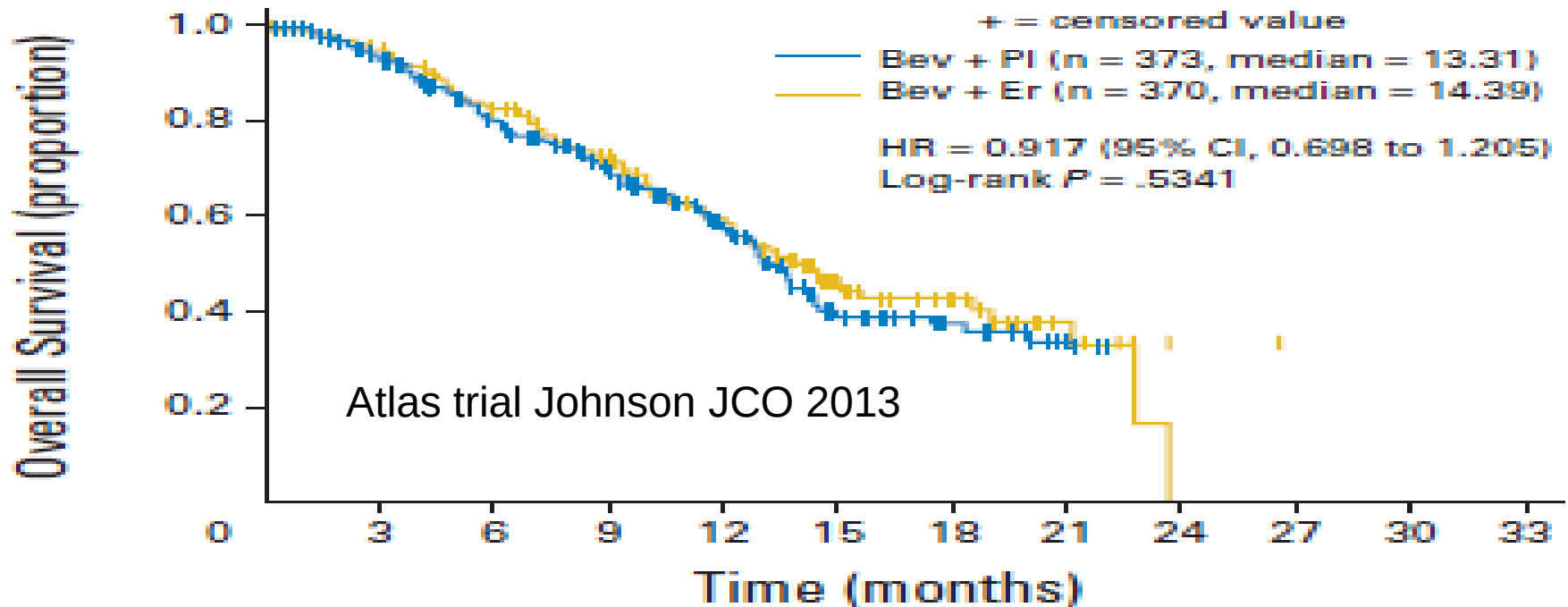
L'addition de tarceva à une chimiothérapie bidroque
n'augmente pas la survie des malades inopérables

Et encore : Tarceva inutile dans le cancer du poumon opéré



L'essai RADIANT, ne montre **pas de différence significative de survie sans maladie** entre les malades sans traitement (médiane 48 mois) et ceux recevant de l'Erlotinib (médiane 50.5 mois) **à l'exception de ceux présentant la mutation EGFC.**

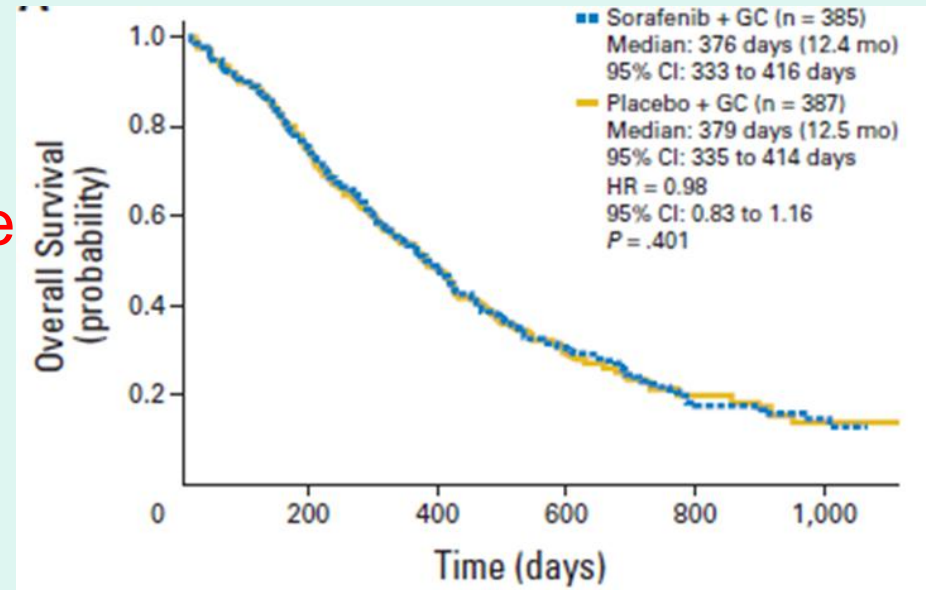
Et enfin : Tarceva inutile en deuxième ligne thérapeutique



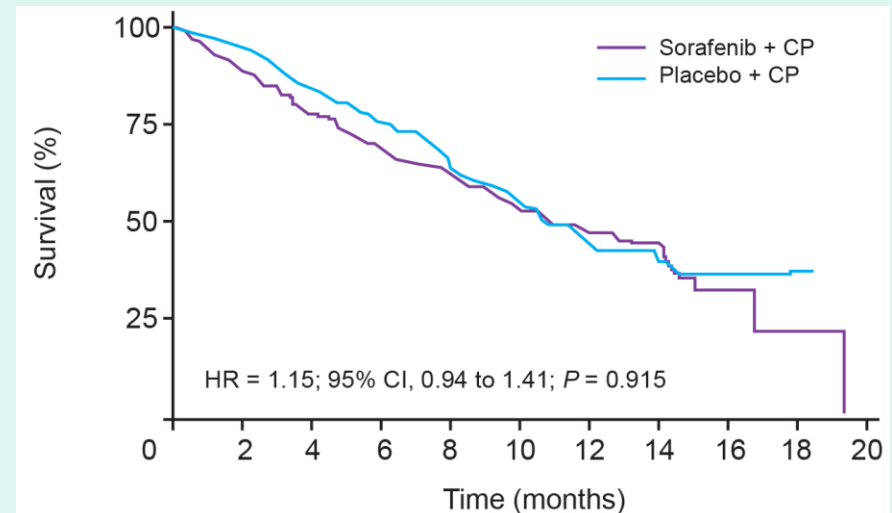
L'addition d'erlotinib à l'avastin en seconde ligne thérapeutique n'apporte **aucun gain de survie**

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 Thorac Oncol. 2015



L'ajout de Sorafenib à la chimiothérapie par Placitaxel/Carboplatine **n'améliore pas la durée de survie des malades souffrant de cancer avancé**, Scagliotti J Clin Oncol 28:1835-1842. © 2010



Publicité trompeuse Iressa (gefitinib)

La publication initiale de l'essai **IPASS** prétendait que l'Iressa (inhibiteur de tyrosine kinase) donnait de meilleurs résultats que la chimiothérapie.

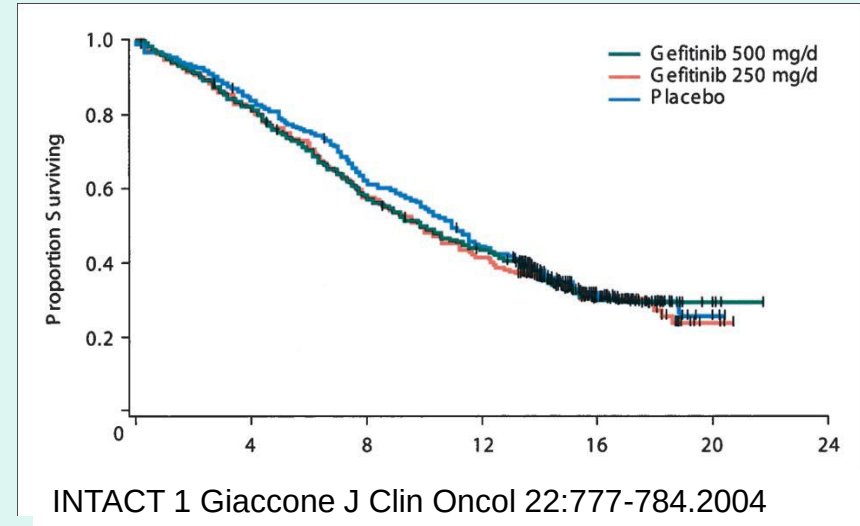
«Dans ces études, le nouveau traitement, a permis de doubler leur espérance de vie» proclame J

Cadranel qui a des liens d'intérêt majeurs avec : , *Astra-Zeneca* qui commercialise l'iressa

Affirmation démentie par les résultats finaux de l'étude IPASS montrant que **l'iressa n'améliorait pas la survie globale** (18.8 mois vs 17.4 mois sur l'ensemble des malades) **même chez les patients porteurs de la mutation RGFR** (21,6 mois vs 21,9)

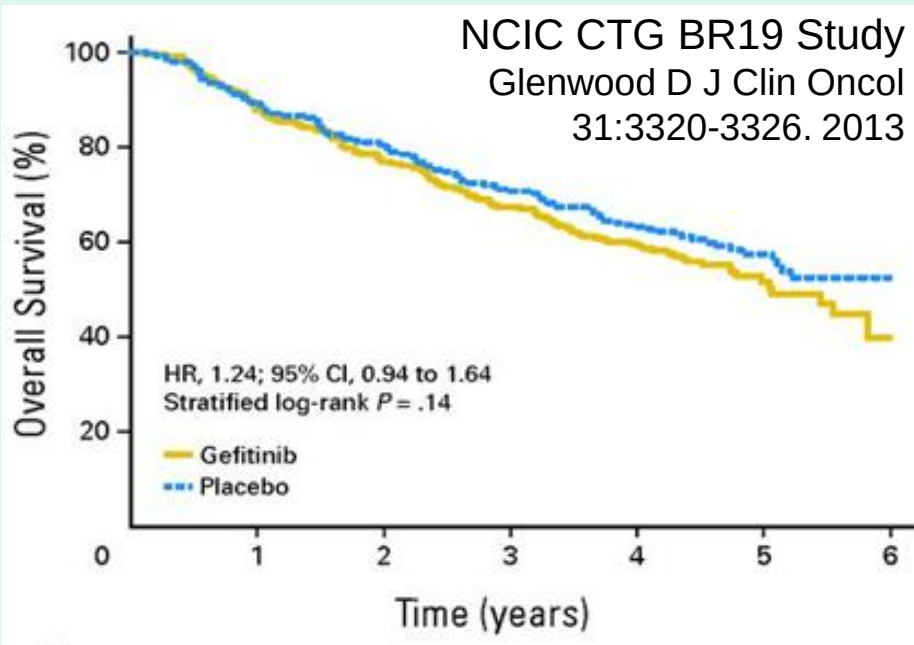
Réalité : l'échec de l'Iressa, affirmé dès 2004 a été largement confirmé depuis

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



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

Chez les malades ne supportant
pas la chimiothérapie l'iressa
n'améliore pas la survie globale
(essai INSTEP)



Et enfin : Iressa inefficace en seconde ligne ou en maintenance

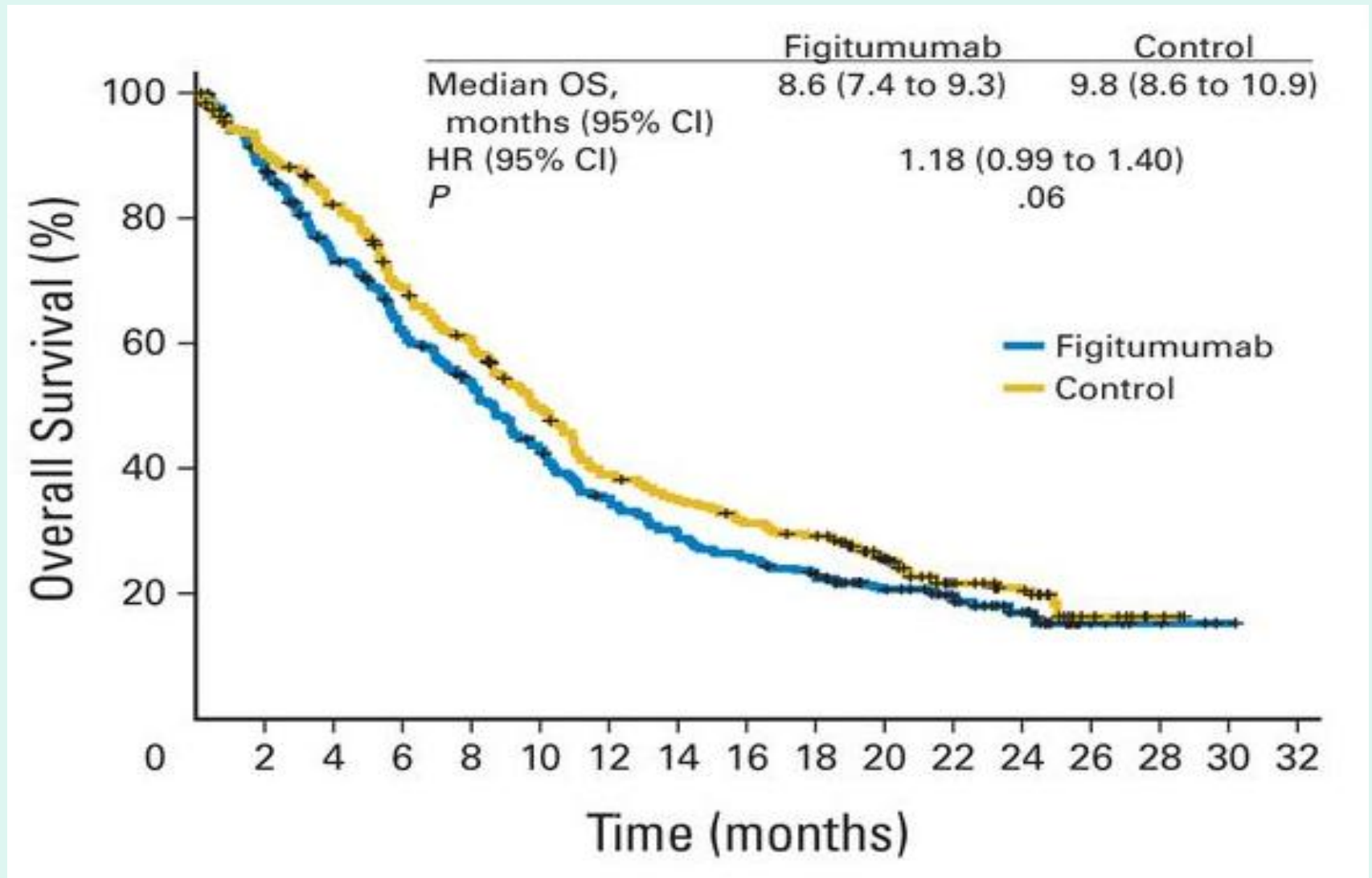
Dans l'essai **ISEL** le gefitinib ne fait **pas mieux que les traitements palliatifs**.

Dans l'essai **INTEREST** le gefitinib se révèle **discrètement inférieur au taxotère** (median OS 7.6 mois versus 8 mois)

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

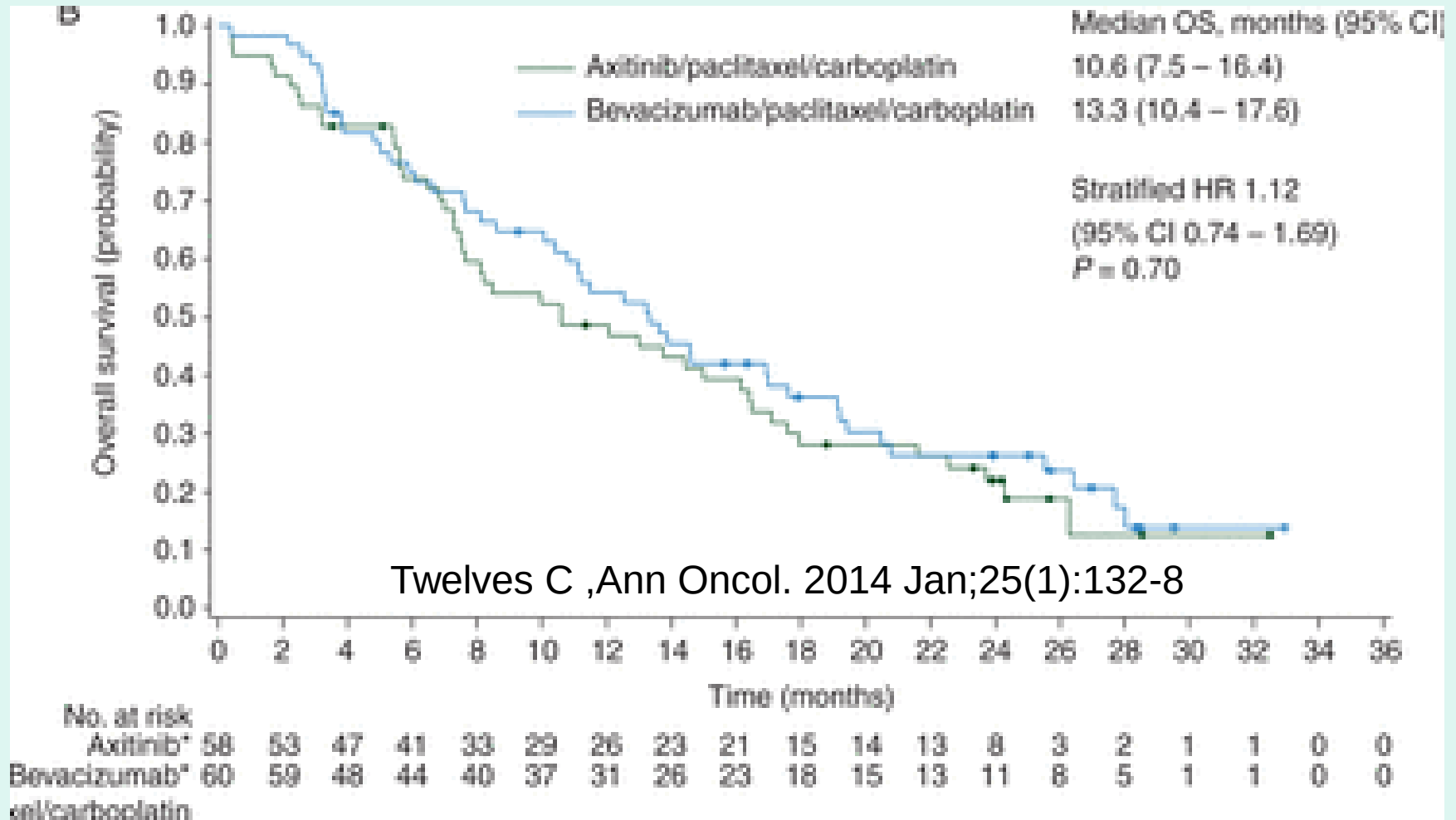
Abstract LBA7511

Mais aussi Echeec du fugitumumab



Les malades traités au Fugitumumab vivent 40 jours de moins !

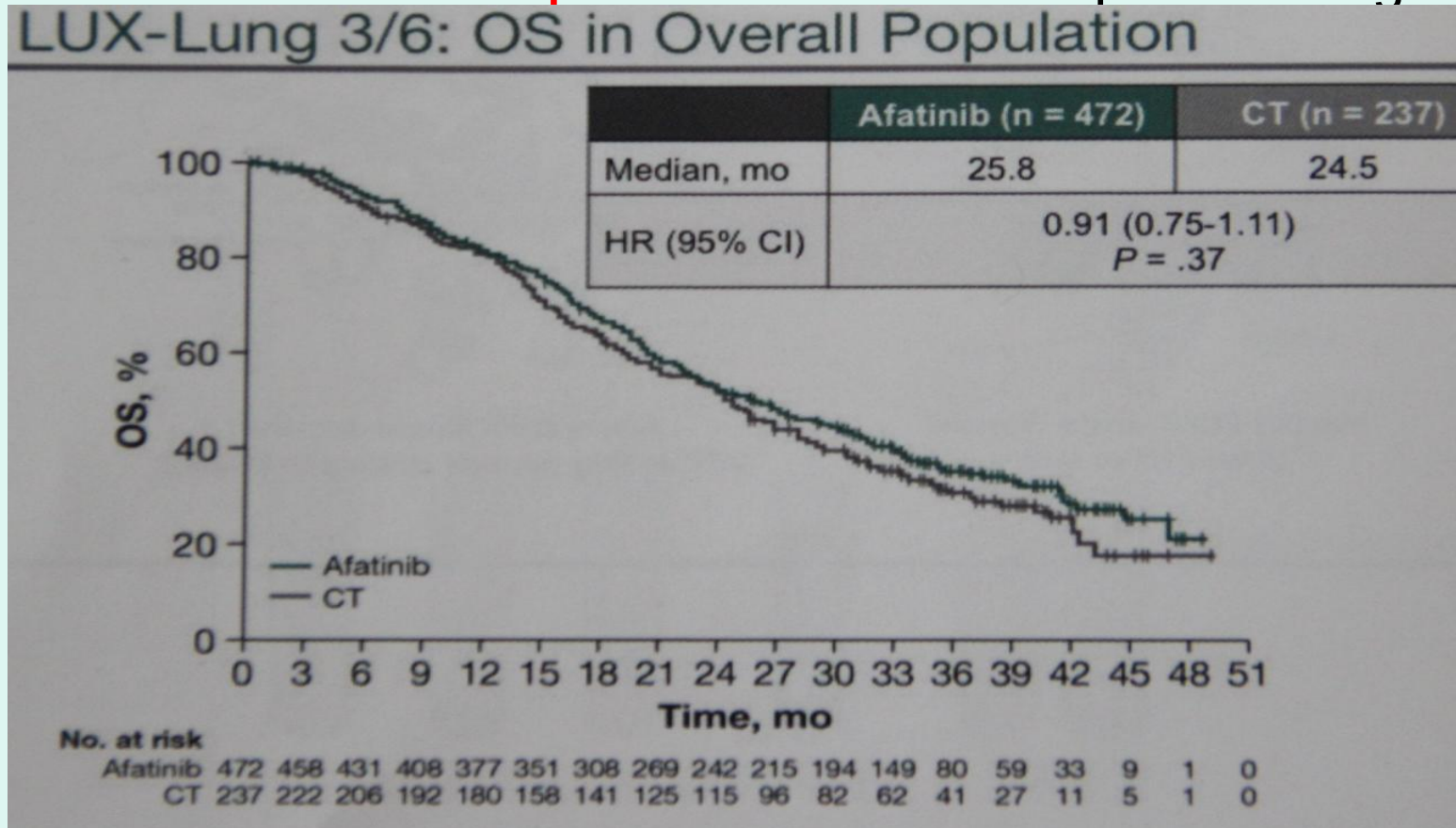
Echec d'Axitinib



Dans cet essai l'ajout d'axitinib à la chimiothérapie ne fait pas mieux que l'addition d'avastin et est moins bien toléré!

Giotrif (afatinib) globalement inutile

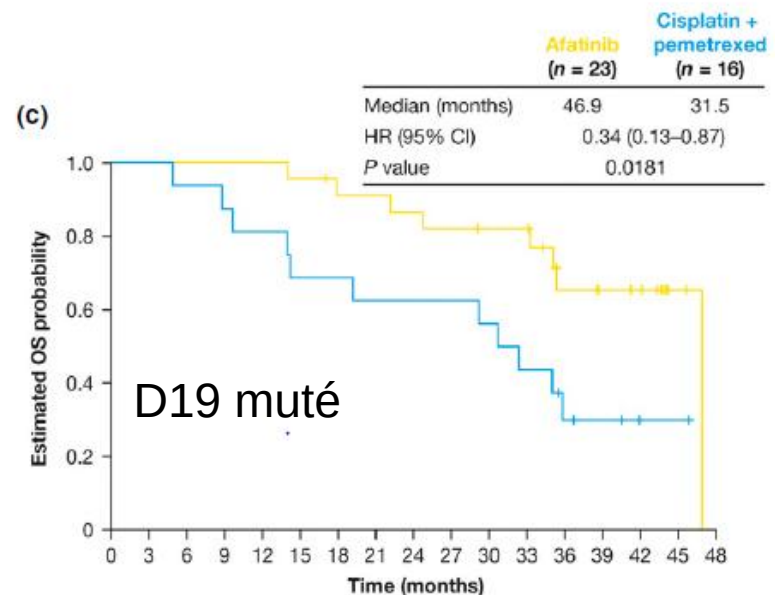
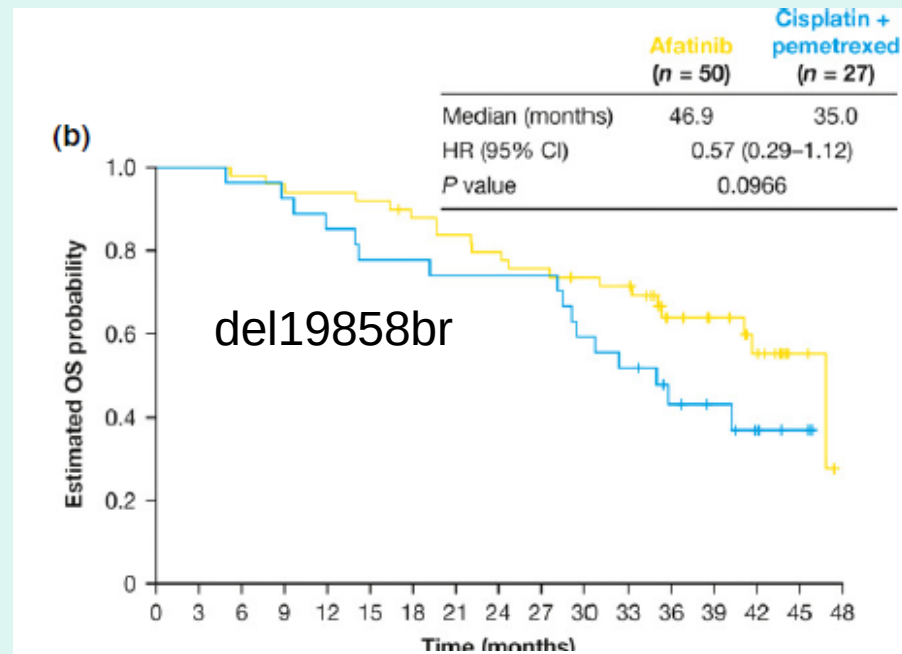
Les essais LUX-Lung 1,3 ont démontré l'absence d'amélioration de la survie globale par afatinib sur l'ensemble des patients confirmée par lux lung 3 et 6



The cost of afatinib therapy can be considerable(\$7,768 average wholesale price per month's supply[Truven Health Analytics, 2015])

Giotrif efficace en cas de mutation EGFR positive??

Ne permet de guérir aucun malade mais prolongerait de 10 à 15 mois la survie des malades métastatiques dont la tumeur présente une mutation EGFR D19 (10% des malades européens),
Résultats pour l'instant non confirmés par un essai indépendant,



Etat actuel de la science

Le seul traitement curateur du cancer du poumon

NPC est local, chirurgical ou radiothérapique.

En cas de métastase ou de tumeur non opérables,
les chimiothérapies bidroques classiques
constituent toujours le traitement de référence.

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

Elles prolongent parfois de quelques semaines
seulement la durée de vie de quelques malades au
prix de complications nombreuses parfois léthales.

Leur prescription constitue donc un surtraitement.

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

L'analyse de 25 essais randomisés de phase III portant sur 19098 patients montre que« *les anti-angiogénèses entraînent des réponses (courtes) et augmentent la survie sans progression (de quelques semaines) par rapport à l'absence de traitement, mais **n'apportent aucun bénéfice en termes de survie globale*** » Raphael J et al., ASCO communication orale 18.04 2015

Les guidelines qui les recommandent ne sont donc pas en accord avec les données actuelles de la science et soulèvent le problème de l'influence des liens d'intérêts de leurs rédacteurs

Au service des malades ou de l'industrie?



Pr Jean-Charles SORIA Chef du Service des Innovations Thérapeutiques Précoces. (SITEP), Institut Gustave Roussy, Responsable du comité « essais précoces » de l'Institut Gustave Roussy, Responsable du groupe de recherche «Thorax» au sein de l'Unité INSERM UMR981 Professeur à la Faculté de médecine de Kremlin-Bicêtre, Université Paris-Sud

De 2007 à 2009 : **Directeur médical de l'IGR&D (société à but lucratif)** de valorisation et propriété industrielle de l'Institut Gustave Roussy. **Consultant pour Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Bristol-Myers, Squibb, Boehringer-Ingelheim, glaxosmithkiline, Lilly, MerckSerono, MerckSharp & Dohme, Pfizer, Roche-Genentech, Servier and Sanofi-aventis.....**



Chéri tu mets quel costume ce matin?

Plan cancer : tous cobayes!

