



**HAL**  
open science

# La dimension économique a-t-elle une place dans la prescription des traitements antinéoplasiques en Oncologie Thoracique

Nathalie Olympios

► **To cite this version:**

Nathalie Olympios. La dimension économique a-t-elle une place dans la prescription des traitements antinéoplasiques en Oncologie Thoracique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03149534

**HAL Id: dumas-03149534**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03149534>**

Submitted on 15 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE**

**ANNEE** 2019-2020

**N°**

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

**OLYMPIOS Nathalie**

Née le 7 Octobre 1990 à Athènes, GRECE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 Octobre 2020

La dimension économique a-t-elle une place dans la  
prescription des traitements antinéoplasiques en Oncologie  
Thoracique ?

PRESIDENT DE JURY : Pr DI FIORE Frédéric

DIRECTEUR DE THESE : Mr DUPONT Jean-Claude K.

CO-DIRECTEUR DE THESE : Dr CLATOT Florian

MEMBRES DU JURY : Pr DUBRAY Bernard

Pr THIBERVILLE Luc



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbières	Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE-BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique

Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Abdel <b>MOUHAJIR</b>	Parasitologie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



## Remerciements

---

Au Professeur Frédéric Di Fiore,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous me témoignez dès le début de mon internat ainsi que vos précieux encouragements. Je me réjouis de rejoindre l'équipe prochainement.

A Monsieur Jean-Claude Dupont,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir aidée à orienter ma réflexion dès les prémices de ce travail, pour la pertinence de vos remarques et la richesse de nos échanges. J'espère pouvoir continuer cette collaboration lors de travaux futurs.

Au Docteur Florian Clatot,

Je te remercie d'avoir accepté de codiriger cette thèse, malgré l'absence d'analyse statistique. Ta disponibilité, ta rigueur scientifique et ton sens clinique ont largement contribué à ma formation. Merci de ta confiance et tes encouragements dès mes premiers pas à Becquerel et enfin de m'avoir permis d'enrichir mon internat en orchestrant cette année belge.

Au Professeur Dubray,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre accueil en Radiothérapie même si j'avais déjà choisi mon camp. Merci d'être un interlocuteur privilégié et disponible pour les internes et leurs référents en détresse.

Au Professeur Thiberville,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.  
Veuillez recevoir ma sincère gratitude et mon profond respect.

A l'équipe d'Oncologie Médicale du Centre Henri Becquerel,

Aux Dr Leheurteur, Dr Thery, Dr Guillemet, Dr Tennevet, Dr Rigal, Dr Alexandru, Dr Petrau, Dr Gouerant, Dr Augusto, Dr Fontanilles, Dr Moldovan ; ce fut un plaisir et un honneur de grandir à vos côtés, il me tarde de vous rejoindre.

A Audrey, Alice, Laetitia, Chloé et l'ensemble des équipes paramédicales de Becquerel, j'ai hâte de retravailler avec vous.

A l'équipe de Radiothérapie du Centre Henri Becquerel,

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre indulgence pour mes contourages approximatifs.

A l'équipe d'Hématologie du Centre Henri Becquerel,

Merci pour ce semestre d'initiation à votre spécialité si riche, avec votre merveilleuse capacité de travailler avec rigueur mais toujours bonne humeur.

Au Service de Pneumologie du Havre,

Aux Dr Quieffin et Dr Marques pour leur gentillesse, leur encadrement et leur patience. Je ne pouvais pas rêver mieux pour un premier semestre.

Au Service d'Oncologie Médicale d'Evreux,

Au Dr Hili, ce fut une chance d'avoir pu observer votre fin sens clinique et votre dévouement envers vos patients.

Au Service d'Oncologie Digestive du CHU de Rouen,

Aux Pr Michel, Dr Sefrioui et Dr Hassine, pour la qualité de leurs enseignements à l'Est.

Au Service de Soins Palliatifs de CHU de Rouen,

Merci pour ce semestre riche médicalement et humainement. L'écoute et l'attention que vous accordez aux patients est un modèle.

A l'équipe d'Oncologie Médicale de l'Institut Jules Bordet,

Au Dr Awada, pour votre accueil, votre bienveillance et l'incroyable diversité de vos consultations.

Aux Dr Aftimos, Dr Kotecki, Dr Gombos et Dr Jungels, pour m'avoir initiée au monde magique des phases I.

Aux Dr Hendlisz, Dr Piccart, Dr Kerger et Dr Gil pour votre accueil et la grande qualité de vos enseignements.

A mes amis de toujours,

A Charlotte et Loïc, 20 ans plus tard et malgré les distances, vous êtes toujours à mes côtés.

A mes co-internes et amis,

A Marine, pour cette coloc aussi inattendue qu'inoubliable, pour ton cynisme à toute épreuve et tes placards si fournis. A Violette, mon éternelle co-interne et bientôt co-cheffe, hâte de terroriser les externes à tes côtés (tu m'apprendras ?). Merci pour votre précieuse amitié, j'ai hâte de vous retrouver.

A Simon, pour ton accueil lillois à Rouen, de qualité inégalable.

A Geoffrey, ravie d'avoir partagé ta si courte mais si riche carrière oncologique lors de ces deux semestres cultes. Ton humour et ta générosité vont me manquer à Becquerel mais je sais qu'on se rattrapera (avec des couronnes ?).

A Mathilde, la coloc illégitime, pour nos RCP en tous genres, nos appels d'urgence et nos soirées improvisées. Paris ou Paros, on se retrouvera.

A Mathieu, pour avoir partagé mes réflexions éthico-économiques, pour la folie CNologique et tous ces récits de voyages.

A Maximilien, où l'art d'allier la joie de vivre et le sérieux (parfois).

A Laetitia, pour avoir sécurisé mes premières gardes.

A Alexandra, Jeanne, Sandrine, vous serez toujours « mes petites dernières ».

A Maxime, Clémence, Lucie, Romain, Anne, Chloé, Oriane, Julien, Arthur et Adrien pour tous ces beaux souvenirs anciens ou à construire.

A tous ceux arrivés plus tard que je n'ai pas encore eu l'occasion de rencontrer, il y a une belle tradition d'amitié oncologique à poursuivre.

Aux rouennais de souche ou de passage,

A Claire, ma première vraie rencontre rouennaise, pour m'avoir persuadée qu'à Rouen il ne pleut jamais et qu'il y fait bon vivre. Tu as eu raison sur un point au moins. A Antoine, pour ta générosité et ta gentillesse. Merci de m'avoir fait l'immense honneur d'être marraine de cette petite Alice tant aimée.

A Sali, parce que cet internat n'aurait pas eu la même saveur sans ces débuts havrais de la fin du monde.

A Julien, pour ces colocations de toute urgence riches en calories et en chaussettes, pour ta sournoise gentillesse, tes talents (musicaux) de copilote et ton amitié si précieuse.

A Rémi, le +1 polaire.

A Pauline, pour ta spontanéité détonante, ta générosité et ton enthousiasme à toute épreuve.

A Elise, pour ce premier semestre mémorable.

A mes parisiennes +/- exilées,

A Eleonora, mon phare grec dans la jungle parisienne. 12 ans plus tard, enfin on y est !

A Hélène, mon alliée de P1 et d'ECN, tant de souvenirs du 11<sup>ème</sup> au Népal en passant par Orbais.

A Benjamine, le roc qui aimait les courbes ROC (pardon), pour ton génie et ta rassurante présence.

A Noëlle, pour cet externat inoubliable en binôme, pour cette solide amitié malgré la distance, promis j'arrête de viser le nord. Pour avoir construit avec Paul ce cocon marseillais où il fait si bon venir. J'ai hâte de rencontrer cette crevette tant attendue.

A Ariane, pour ton enthousiasme, ta joie de vivre et ta douce folie qui illuminent nos vacances.

A Juliette, pour notre Papy mongol partagé, pour nos périple transsibériens +/- littéraires.

A Chloé, ton bonheur tourangeau fait plaisir à voir.

A mes compagnons de route de master,

Pour cette année si particulière à vos côtés, pour nos discussions éthiques – ou pas.

A mes néo-amis belges,

A Laetitia, pour ces 6 mois de quasi cohabitation, les soirées parvis improvisées et les discussions trilingues.

A Karim, pour tes ralages H24, les nocturnes bordéennes et surtout pour nos soirées onco-œnologiques. Oufti !

A Renato, pour ce trimestre post-apocalypse, tu seras un merveilleux oncologue.

A Giacomo, for french class, pineapple pizza, frozen science and coffee-driven afternoons.

A Lucien, Céline, Houssam, Mireille, Manou pour votre accueil et votre gentillesse à toute épreuve.

A ma famille,

A mon père, pour m'avoir transmis l'héritage médical familial dont j'essaye d'être à la hauteur. Ta rigueur et ta curiosité scientifique intarissables sont des modèles. Merci de ton soutien indéfectible et de ton enthousiasme pour tous mes projets.

A ma mère, pour avoir fait 3000km avant chaque concours pour me soutenir, pour m'avoir transmis ton exigence orthographique, ton amour des belles lettres et de Joe Dassin.

A vous deux, merci de transformer la maison en la plus accueillante et la plus joyeuse des auberges de jeunesse chaque été.

A Dimitri, parce qu'être ta petite sœur sera toujours mon métier le plus exigeant et le plus gratifiant.

A Alix, ma jolie-sœur, merci de le rendre heureux.

A mes grands-parents, Yves et Micheline, Cécile et Dimitri.

Il faut au contraire savoir comment agir et comment partager justement. Or cela représente un travail ardu, plus considérable que de savoir ce qui est bon pour la santé. Car là aussi, le miel, le vin, l'ellébore, la cautérisation, l'amputation sont choses faciles à savoir. Mais comment user de ces moyens pour garantir la santé, à quel malade les appliquer et à quel moment, c'est tout le travail, pas moins, exigé pour être médecin.

Aristote, *Ethique à Nicomaque*.

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>22</b>
<b>CONTEXTE</b> .....	<b>23</b>
I. LE CANCER EN FRANCE AUJOURD’HUI .....	23
1. <i>Epidémiologie</i> .....	23
2. <i>Amélioration de la survie</i> .....	23
3. <i>Augmentation des dépenses</i> .....	23
II. MECANISMES DE REGULATION .....	25
1. <i>Circuit du médicament en France</i> .....	25
2. <i>Particularité des médicaments innovants onéreux</i> .....	26
3. <i>Régulation des prix en France</i> .....	27
4. <i>Un marché du médicament en expansion</i> .....	28
III. CONTEXTE ACTUEL DE CONTROLE DES DEPENSES PUBLIQUES .....	28
1. <i>Historique</i> .....	28
2. <i>Polémiques</i> .....	28
IV. L’IMMUNOTHERAPIE : UN CHANGEMENT DE PARADIGME EN CANCEROLOGIE .....	29
1. <i>Historique</i> .....	29
2. <i>Principe</i> .....	30
3. <i>Domaines d’applications actuelles</i> .....	31
4. <i>Perspectives</i> .....	31
5. <i>Les enjeux de l’immunothérapie</i> .....	31
V. MODELE DU CANCER DU POUMON METASTATIQUE .....	34
1. <i>Epidémiologie</i> .....	34
2. <i>Formes anatomopathologiques</i> .....	34
3. <i>Prise en charge et avènement de l’immunothérapie</i> .....	34
<b>PROBLEMATIQUE</b> .....	<b>38</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>39</b>
I. DESCRIPTION DE L’ETUDE.....	39
1. <i>Principe général</i> .....	39
2. <i>Description des entretiens</i> .....	39
II. PRESENTATION DE LA VIGNETTE .....	40
III. HYPOTHESES DE RECHERCHE.....	41
III. SELECTION DES INTERROGES .....	41

IV. ASPECTS REGLEMENTAIRES .....	41
V. METHODES D'ANALYSE DES RESULTATS .....	42
VI. MODIFICATION DE LA GRILLE D'ENTRETIEN .....	42
<b>RESULTATS .....</b>	<b>43</b>
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION INTERROGEE .....	43
II. RESULTATS DE L'ANALYSE VERTICALE .....	44
III. RESULTATS DE L'ANALYSE HORIZONTALE .....	46
1. Réponse à la vignette clinique .....	46
2. Qu'est-ce que l'immunothérapie ?.....	48
3. Réflexions autour de la problématique du coût.....	49
4. Discussions entre collègues sur la problématique du coût .....	52
5. Rôle du médecin en lien avec cette problématique .....	53
6. Propositions .....	55
7. Vision de l'accès à l'innovation en France .....	56
IV. CONCLUSION.....	56
V. ENTRETIENS AVEC LES PHARMACIENS .....	57
1. Déroulement et analyse des entretiens .....	57
2. Pharmacienne 1.....	57
3. Pharmacien 2.....	59
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>61</b>
I. DISCUSSION DE LA METHODOLOGIE .....	61
1. Sélection des interrogés.....	61
2. Analyse des résultats .....	61
3. Critiques.....	61
4. Perspectives vis-à-vis de ce travail.....	62
II. SYNTHÈSE ET DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS .....	62
1. L'immunothérapie : un espoir.....	62
2. Changement de paradigme de la prise en charge du cancer du poumon métastatique.....	65
3. L'importance de la casuistique .....	66
4. Le respect des recommandations .....	68
5. La discussion avec les autres professionnels.....	69
6. Les connaissances des cliniciens en médico-économie .....	70
7. Un système de santé « magique » : l'exception française.....	71
III. LE RÔLE DU MEDECIN DANS LES ARBITRAGES .....	72
1. Le serment .....	72
2. Le médecin : un lanceur d'alerte ?.....	72
3. Justice et médecine.....	74

4. <i>Justice distributive et équité</i> .....	75
5. <i>Comment faire un choix ?</i> .....	76
6. <i>Responsabilité médicale</i> .....	76
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>78</b>
<b>LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS</b> .....	<b>79</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>80</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>85</b>
ANNEXE 1 : MAIL ENVOYÉ POUR LA DEMANDE D'ENTRETIEN .....	85
ANNEXE 2 : GRILLE D'ENTRETIEN .....	86
ANNEXE 3 : ARTICLE .....	87

## Introduction

---

En France, le cancer reste la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Néanmoins, malgré une grande disparité entre les différentes localisations cancéreuses, on note globalement une amélioration de la survie. Cette amélioration résulte d'un diagnostic plus précoce des pathologies cancéreuses mais également du renforcement de l'arsenal thérapeutique des médicaments antinéoplasiques.

Parmi les traitements antinéoplasiques innovants, les immunothérapies, ont révolutionné la prise en charge de certains cancers notamment le cancer du poumon et le mélanome. Ces traitements, radicalement différents des chimiothérapies, ont également un coût nettement supérieur à ces dernières. D'après un rapport du Conseil économique social et environnemental (CESE), le surcoût attendu lié aux nouveaux traitements anticancéreux pourrait être estimé de 1 à 1,2 milliard d'euros par an. Ainsi, des inquiétudes existent quant à l'élévation des prix et la crainte que de potentiels patients bénéficiaires de ces traitements innovants soient écartés.

L'objectif de ce travail est d'aborder la problématique du coût des nouvelles thérapeutiques antinéoplasiques du point de vue du prescripteur. Nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement à la prise en charge du cancer du poumon métastatique, profondément modifiée par l'avènement de l'immunothérapie.

## Contexte

---

### I. Le cancer en France aujourd'hui

#### 1. Epidémiologie

Le cancer est la première cause mondiale de décès avec 9.6 millions de décès estimés en 2018 (1). En 2017, on estime à 399 500 le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en France métropolitaine : 214 000 hommes et 185 500 femmes (2) (3).

Chez l'homme, les cancers de la prostate, du poumon et colorectaux sont les plus fréquents. Le cancer du poumon occupe toujours le premier rang du nombre de décès, devant le cancer colorectal et de la prostate. Chez la femme, les cancers du sein, colorectaux et du poumon sont les plus fréquents. Le cancer du sein est en tête pour le nombre de décès par cancer, mais il est suivi de près par le cancer du poumon, devant le cancer colorectal.

On note une baisse d'incidence des cancers en général principalement en lien avec la diminution d'incidence des cancers de la prostate d'1.3% de 2005 à 2012. La mortalité liée aux cancers est aussi en diminution, depuis les années 1980 d'environ 1,5% par an. Néanmoins, le cancer reste la première cause de mortalité en France.

#### 2. Amélioration de la survie

Malgré les grandes disparités entre les différentes localisations cancéreuses, les données à la fois françaises et européennes issues des rapports de l'INCA et d'EUROCORE-5 sont en faveur d'une amélioration de la survie dans la grande majorité des cancers. (4)

Cette amélioration résulte d'un diagnostic plus précoce des pathologies cancéreuses lié aux dépistages individuels ou organisés mais également au renforcement de l'arsenal thérapeutique des médicaments anti-cancéreux. (5)

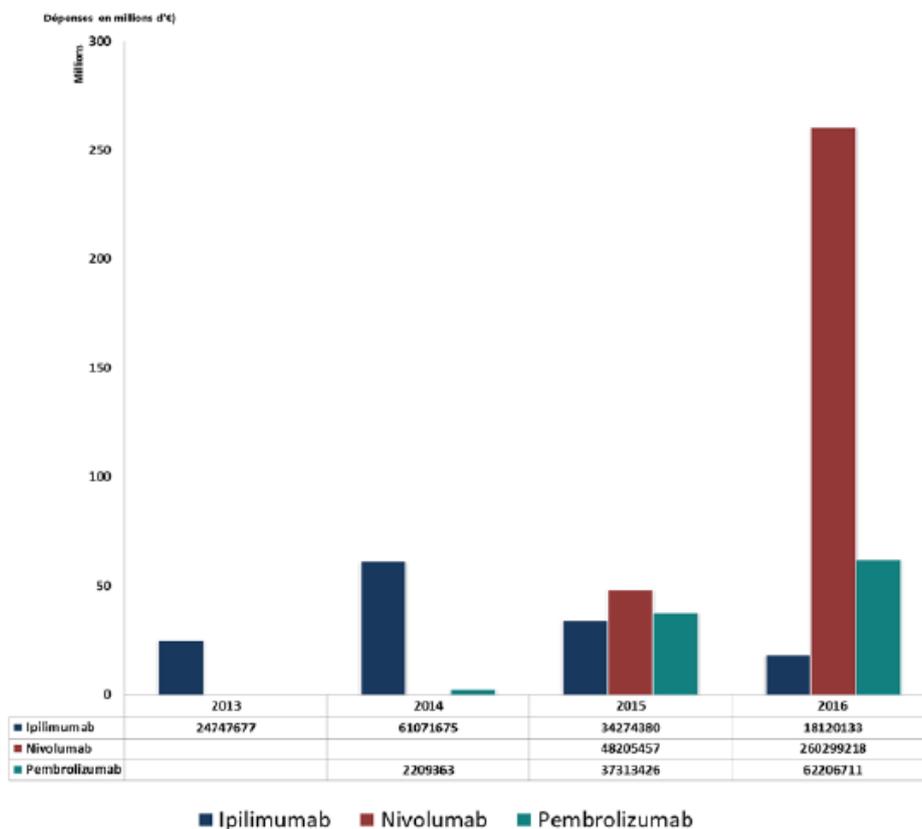
#### 3. Augmentation des dépenses

Cette amélioration de la survie s'est faite au prix d'une augmentation des dépenses allouées à la prise en charge du cancer et notamment à celles liées à la prescription des nouvelles thérapeutiques antinéoplasiques. Pour la France, le coût du cancer est évalué à 17 milliards d'euros, un peu moins de 1 % de la richesse nationale. Les médicaments représentent une part importante du coût de traitement, à hauteur de 2 milliards d'euros (6).

Ainsi, le coût moyen des thérapies ciblées contre le cancer se situerait, en moyenne autour de 50 000 euros par an et par patient, soit 5 à 10 fois plus que les chimiothérapies classiques. D’après le rapport du Conseil économique social et environnemental (CESE), le surcoût attendu lié aux nouveaux traitements anticancéreux pourrait être estimé de 1 à 1,2 milliard d’euros par an (6).

Selon un rapport de l’INCA paru en Mai 2018 intitulé « Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers » (7), les dépenses liées aux antiPD1 sont estimées en 2016 à environ 260 millions d’euros soit une multiplication par cinq par rapport à 2015, soulignant la rapidité de l’extension des indications notamment en Oncologie Thoracique.

Figure 1 : Dépenses associées aux immunothérapies spécifiques (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) entre 2013 et 2016



Source :  
Rapport  
l’INCA,

de  
« Les

Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers », Mai 2018 (7)

## **II. Mécanismes de régulation**

### **1. Circuit du médicament en France**

La porte d'entrée d'un médicament innovant sur le marché européen est l'évaluation par l'Agence Européenne du médicament (EMA). Cette dernière est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM). L'autorisation de mise sur le marché, délivrée par la Commission européenne, après avis de l'EMA, est valable 5 ans et reconnue par tous les Etats membres.

Au niveau national, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il existe néanmoins au niveau européen une procédure dite de reconnaissance mutuelle. Cette procédure permet au laboratoire qui a obtenu une autorisation initiale auprès d'un des Etats membres de demander l'extension de l'AMM aux autres Etats membres.

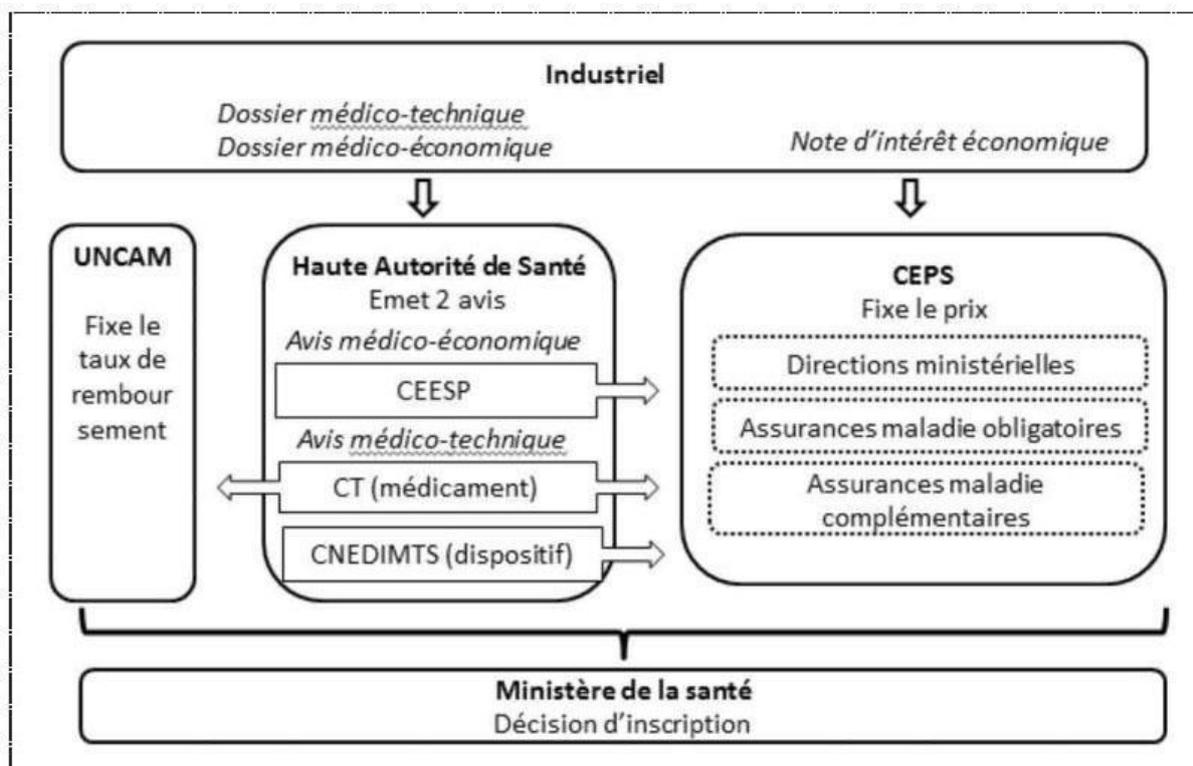
La fixation du prix est par la suite dépendante des instances nationales et donc peut varier en fonction des pays européens. En France, après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), il appartient à l'industriel de demander le remboursement par l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO). Ce dernier dépend de l'évaluation par le Commission de la Transparence de l'HAS (Haute Autorité de Santé) qui, sur la base de l'évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et du Service Médical Rendu (SMR), vérifie si le médicament a suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale car il apporte un progrès par rapport aux autres traitements disponibles et il est utile dans la stratégie thérapeutique au regard de la pathologie et des objectifs de santé publique.

Le prix de vente est par la suite fixé par le CESP (Comité Economique des Produits de Santé). Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge par l'assurance maladie.

L'Union Nationale des Caisses d'Assurance-Maladie (UNCAM) définit quant à elle le taux de remboursement sur la base du service médical rendu et de la gravité de l'affection concernée.

Les médicaments qui ont obtenu une ASMR de niveau I à III bénéficient d'une garantie de prix européen. Pendant cinq ans, à compter de la première mise à disposition des patients par inscription au remboursement en ville et à l'hôpital, le prix du médicament ne peut être inférieur au prix le plus bas pratiqué par les quatre principaux marchés européens (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni).

Figure 2 : Circuit des avis de la Haute Autorité de santé dans le processus d'accès au remboursement et de fixation des prix



Source : Haute Autorité de la Santé , 2015 (8)

## 2. Particularité des médicaments innovants onéreux

### Avis d'efficience

La Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la HAS relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie rend obligatoire l'avis d'efficience pour les nouveaux médicaments ou dispositifs médicaux :

- Qui s'annoncent comme « innovants », l'industriel revendiquant une amélioration du service médical rendu (ASMR) ou une amélioration du service attendu (ASA) majeure (niveau I), importante (II) ou modérée (III).
- Susceptibles d'avoir un « impact significatif » sur les dépenses de l'Assurance maladie, avec un chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros après 2 ans de commercialisation, toutes indications confondues.

L'industriel dépose son dossier de demande d'avis d'efficience auprès de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS.

La HAS transmet son avis d'efficacité au Comité économique des produits de santé (CEPS), en charge de négocier avec l'industriel le prix du médicament. Il s'agit d'un outil d'aide à la décision, au même titre que les données strictement médicales d'amélioration du service rendu.

### Systeme d'ATU

Par ailleurs, afin de permettre un accès plus rapide à l'innovation, des procédures particulières existent concernant les produits innovants. Ainsi, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) peut délivrer une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) lorsque le service médical attendu est important, sans attendre l'achèvement de la procédure, permettant ainsi d'accéder au remboursement. Dans le cadre des ATU, le prix de vente est libre et la prise en charge financière est effectuée tant que dure la négociation.

### Financement à l'hôpital

Dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), le financement des médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier est assuré selon plusieurs modalités. Dans le cas général, le financement est assuré par les tarifs des prestations d'hospitalisation (groupes homogènes de séjours, GHS). Toutefois, l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale a prévu des dispositions particulières pour le financement des produits innovants et particulièrement onéreux, ce qui permet à la fois d'assurer la diffusion du progrès technique et de prendre en compte des profils de pathologies atypiques au regard de la classification en groupes homogènes de malade. L'ensemble des médicaments concernés constituent la liste dite « des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou « liste en sus ».

Cette liste est mise à jour de manière régulière par arrêté du Ministre en charge de la santé et sur recommandations du Conseil de l'hospitalisation. En 2015, le total des dépenses liées aux molécules « hors GHS » s'élevait en 2015 à 3,2 milliards d'euros soit une augmentation de 4,3 % par rapport à 2014 (9).

## **3. Régulation des prix en France**

En France actuellement, il existe une enveloppe budgétaire globale dépendant de l'ONDAM (Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie), lui-même maîtrisé grâce à la régulation des prix des nouveaux médicaments. Des aménagements ont été nécessaires compte tenu de l'inflation du prix des nouveaux médicaments.

Ainsi, la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2015 a instauré un dispositif imposant au laboratoire le reversement d'une partie du chiffre d'affaires au-delà d'un certain plafond. Ce dispositif qui répond à des circonstances qualifiées d'« exceptionnelles » par le gouvernement a été reconduit en 2017. Un fonds pour le financement de l'innovation pharmaceutique a par ailleurs été créé afin de lisser dans le temps l'impact des variations de dépenses entraînées par l'arrivée d'innovations thérapeutiques.

#### **4. Un marché du médicament en expansion**

Dans le cadre de la prise en charge du cancer, les innovations thérapeutiques ces dix dernières années sont majeures et de nouveaux traitements ne cessent d'affluer.

Le marché du médicament est caractérisé par une accélération de l'innovation. 225 nouvelles molécules sont attendues entre 2016 et 2020, contre 184 entre 2011 et 2015. D'ici 2020, dans le domaine de l'oncologie, 91 % des nouveaux médicaments seront des thérapies ciblées et un tiers d'entre eux aura un biomarqueur. Les traitements antinéoplasiques représentent à eux seuls une dépense d'environ 88,5 millions d'euros (en augmentation de 10 % par an), avec un doublement de leur coût en 10 ans (6). Les projections prévoient qu'ils atteindront 103 à 130 millions d'euros en 2018, soit une croissance annuelle estimée entre 6 % et 8 % (10).

La question de l'adaptabilité de système de régulation et de fixation des prix des médicaments à l'arrivée massive de l'innovation est donc au premier plan.

### **III. Contexte actuel de contrôle des dépenses publiques**

La problématique du prix des traitements innovants s'inscrit dans un contexte plus large de contrôle des dépenses publiques.

#### **1. Historique**

La problématique du prix des médicaments innovants a surgi dans l'espace public avec des polémiques sur certains médicaments. C'est notamment le cas du Sofosbuvir, un antiviral développé dans le cadre de l'hépatite C chronique, commercialisé par le laboratoire Gilead. Ce traitement, plus efficace et présentant moins d'effets secondaires que le traitement de référence a été évalué avec une ASMR II pour lequel le prix fut fixé à 13 667 euros la boîte (soit 41 000 euros pour un traitement curatif standard d'une durée de 3 mois). Ainsi, ce dernier était initialement réservé aux patients les plus graves, posant ainsi la question de l'accès aux traitements innovants pour tous.

Devant l'importance des réactions suscitées à la fois par la société civile et les professionnels de santé, le ministère des affaires sociales et économique a émis une lettre d'instruction (11) annonçant l'accès à l'innovation pour tous dans le cadre de la prise en charge de l'hépatite C, à la suite de laquelle l'HAS a révisé à deux reprises ses recommandations, rendant ainsi cette thérapeutique accessible à tous.

#### **2. Polémiques**

Dans le monde de l'oncologie, l'avènement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées a soulevé des inquiétudes de la part de la société civile (12)(13), des professionnels de santé (14,15) et des patients quant à l'élévation des prix et la crainte que de potentiels patients bénéficiaires de ces traitements innovants soient écartés.

## Plan Cancer 2014-2019

Cette inquiétude s'est par ailleurs matérialisée en France au sein du Plan Cancer 2014-2019 (16) qui a cédé une grande place à la gestion de la problématique économique en lui accordant trois objectifs distincts :

- objectif 5 : accélérer l'émergence de l'innovation au profit des patients
- objectif 13 : se donner les moyens d'une recherche innovante
- objectif 17 : adopter les modes de financements aux défis de la cancérologie

## IV. L'immunothérapie : un changement de paradigme en Cancérologie

### 1. Historique

L'immunothérapie repose sur le principe que le système immunitaire peut combattre les cellules cancéreuses. Si l'immunothérapie apparaît aujourd'hui comme une des voies les plus prometteuses de la lutte contre le cancer, le concept est en réalité ancien (17).

Dès 1891, William B. Coley, orthopédiste américain, remarquant qu'un patient souffrant d'un sarcome ayant régressé après l'injection de *Streptococcus Pyogenes*, a initié l'injection de préparations de streptocoques directement au sein des tumeurs. Ce procédé, considéré comme l'acte fondateur de l'immunothérapie, a permis de considérer le système immunitaire comme un acteur potentiel des traitements anticancéreux. Les travaux de Coley ont par ailleurs abouti aux injections intra-tumorales de BCG, encore utilisé de nos jours dans le traitement des carcinomes superficiels de la vessie (18).

A la suite de ces observations cliniques surgit la théorie de la surveillance immunitaire, initialement introduite par Paul Erlich au début du XXe siècle puis codifiée par Lewis Thomas et Mc Farlane Burnett en 1957.

La théorie de la surveillance immunitaire stipule que des cellules peuvent devenir cancéreuses à la suite de modifications d'ordre génétique. Cela ne donne pas forcément lieu au développement d'un cancer car l'organisme reconnaît ces cellules comme « étrangères » et les élimine ; d'où le terme de surveillance immunitaire. Néanmoins, si le système immunitaire de l'individu est dépassé, une cellule cancéreuse peut poursuivre son développement et induire la création d'une tumeur.

Cette théorie a fait l'objet de nombreuses controverses jusqu'à la fin des années 1990 où de nombreux scientifiques doutaient de l'existence même d'une immunothérapie anti tumorale.

Le développement des techniques d'inactivation génique a permis par la suite la création de modèles murins « sans » système immunitaire qui ont développé spontanément des cancers, relançant ainsi l'intérêt des scientifiques pour le rôle du système immunitaire dans les pathologies cancéreuses.

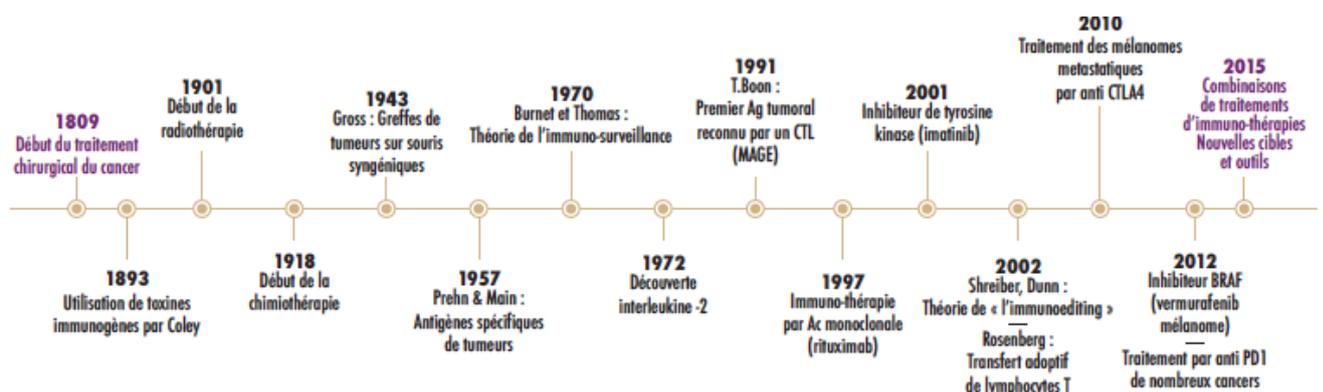
En hématologie, la greffe de moelle osseuse est considérée comme la première immunothérapie administrée chez l'homme, dans le cadre des leucémies aiguës notamment. Son développement a permis une meilleure compréhension du fonctionnement du système immunitaire et a valu à E. Donnall Thomas, le premier à avoir réalisé avec succès une greffe de moelle osseuse à New York en 1957, le prix Nobel de Médecine en 1990.

La meilleure connaissance de la physiologie du système immunitaire a permis d'identifier les acteurs de la réponse immunitaire en particulier les lymphocytes et leurs protéines de surface, les *check point inhibitors*, qui freinent la réponse immunitaire et dont le blocage constituerait une voie thérapeutique d'avenir.

Ainsi, James Allison et Tasuku Honjo (19) ont mis en évidence respectivement les protéines CTLA-4 et PDL-1 ce qui leur a valu de recevoir le prix Nobel 2018. La mise en évidence du rôle crucial de ces *check point inhibitors* et le développement de médicaments les inactivant constitue désormais les piliers de l'immunothérapie actuelle.

Il a néanmoins fallu attendre les années 2010 pour que les premiers essais chez l'homme soient développés en Oncologie. L'immunothérapie telle que nous la connaissons aujourd'hui a surgi dans le domaine de l'oncologie avec l'ipilimumab, un anti-CTLA4, première molécule d'immunothérapie commercialisée 2010 dans le cadre de la prise en charge du mélanome métastatique (20). Depuis, on compte aujourd'hui plus de 20 molécules d'immunothérapie commercialisées dans plus de 30 indications et des centaines en cours de développement.

Figure 3 : Historique de l'immunothérapie



Source : Livre Blanc, Les défis de l'immunothérapie en Oncologie, 2017 (9)

## 2. Principe

L'immunothérapie repose sur le principe de stimuler le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. Il s'oppose ainsi à la chimiothérapie qui s'attaque directement à ces dernières.

Le système immunitaire est doté de protéines dites points de contrôle ou *check points*. Elles agissent comme des interrupteurs qui régissent l'intensité de la réponse immunitaire. Pour ce qui est de la défense immunitaire contre le cancer, ce sont principalement les protéines CTLA-4 et PD-1. Les cellules cancéreuses parviennent néanmoins à échapper à cette surveillance immunitaire en détournant ces points de contrôle.

Les immunothérapies actuellement commercialisées sont principalement des inhibiteurs de ces points de contrôle. En empêchant la liaison entre les cellules immunitaires et les cellules cancéreuses, elles permettent de réactiver la vigilance des cellules immunitaires.

La compréhension du mode d'action des immunothérapies permet également d'en comprendre les effets secondaires, radicalement différents de ceux de la chimiothérapie.

Il s'agit de réactions auto-immunes qui s'apparentent à un emballement du système immunitaire et concerne principalement la peau, le tube digestif, le système endocrine et moins fréquemment les poumons ou les fonctions hépatique et rénale.

### **3. Domaines d'applications actuelles**

En Oncologie, l'immunothérapie a eu des premiers résultats très prometteurs dans le cadre de la prise en charge du mélanome et du carcinome bronchique non à petites cellules métastatique dont elle constitue actuellement un des piliers de la prise en charge.

En moins de 5 ans, les domaines d'application de l'immunothérapie se sont diversifiés et l'immunothérapie est actuellement prescrite hors essai clinique dans de nombreuses localisations. En situation métastatique, l'immunothérapie est indiquée pour la prise en charge du mélanome, cancer bronchique, cancer de la sphère ORL, cancer urothélial, cancer du rein, cancer colorectal avec instabilité micro satellitaire, cancer du sein triple négatif, etc.

### **4. Perspectives**

L'immunothérapie poursuit son développement dans le domaine de l'oncologie par de nombreux biais : plus de localisations concernées, nouvelles indications pour les molécules existantes, concurrence entre molécules d'immunothérapie différentes et association entre elles ou avec les chimiothérapies conventionnelles.

Une simple recherche sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) retrouve plus de 1000 essais cliniques en cours pour l'immunothérapie, dont pas moins de 84 essais cliniques de phase III en cours de recrutement. Selon IMS Health (10), plus de 200 molécules sont attendues sur le marché entre 2016 et 2020.

### **5. Les enjeux de l'immunothérapie**

L'avènement de l'immunothérapie a bouleversé le monde de l'oncologie et a fait surgir de nouveaux défis à la fois médicaux, organisationnels et sociétaux (21).

#### **Sélection des patients**

Malgré les avancées considérables liées à l'immunothérapie, tous les patients ne sont pas répondeurs au traitement. L'enjeu est donc d'identifier des biomarqueurs capables de prédire l'efficacité de l'immunothérapie afin de pouvoir sélectionner les patients répondeurs. Ils existent à ce jour de nombreux biomarqueurs prescrits et en cours de développement (22,23).

Parmi ces derniers, la recherche d'expression tumorale de PDL1 est le plus fréquemment prescrite quoique son rôle dans la sélection des patients soit fortement controversé. En effet, il apparaît que les patients ayant des tumeurs présentant une expression de PDL1 élevée ont un taux de réponse plus élevé que quand ils n'expriment pas ou peu PDL1.

Néanmoins, la seule expression de PDL1 ne permet pas de caractériser la complexité du microenvironnement tumoral impliqué dans la réponse à l'immunothérapie. Malgré ces réserves, ce marqueur fait partie des critères d'accès à l'immunothérapie pour certaines molécules. L'intitulé des AMM de certaines molécules stipule ainsi qu'elles ne sont accessibles aux patients qu'à condition que la tumeur qu'ils présentent sur-exprime PDL1 à un certain taux.

Il s'agit par exemple du pembrolizumab, un anti PDL1 utilisé dans le carcinome bronchique non à petites cellules, qui a l'AMM en première ligne métastatique en monothérapie mais uniquement chez les patients avec des tumeurs ayant une expression de PDL1 supérieure à 50%.

Cela a une conséquence pratique évidente : la nécessité de rechercher ce marqueur pour tous les patients potentiellement éligibles à une immunothérapie, avec le surcoût de travail pour les anatomopathologistes et financier que cela représente.

Des nombreux biomarqueurs sont à l'étude notamment des études sur la charge mutationnelle, l'instabilité micro satellitaire, les mutations dans le domaine exonucléasique de la polymérase E (POLE) mais ces derniers ne sont pour l'instant pas utilisés en routine (24).

## Place dans les stratégies thérapeutiques

L'immunothérapie s'est initialement positionnée contre la chimiothérapie dans le cadre d'essais de phase mais les indications et les modes de prescription de l'immunothérapie ne cessent de se diversifier.

Les associations avec d'autres modalités de traitements tels que la chimiothérapie et les thérapies ciblées sont désormais évaluées dans un grand nombre de localisations. Ainsi l'association d'une bi-chimiothérapie à base de platines à une immunothérapie par pembrolizumab + chimiothérapie à base de platines (25) constitue une des options en première ligne de traitement pour la prise en charge du carcinome bronchique non à petites cellules.

Du fait de la multitude des indications et des molécules, on comprend bien la difficulté à venir des arbitrages. Chimiothérapie première ? Immunothérapie en monothérapie ? Quelle molécule ? Association d'immunothérapies ? Association chimiothérapie / immunothérapie ? Pour quels patients ? A quel moment ? Autant de questions qui occupent le devant de la scène de la recherche clinique et translationnelle en oncologie.

## Durée des traitements

Dans le cadre de pathologies métastatiques, les traitements systémiques étaient jusqu'alors prescrits jusqu'à « progression » ou jusqu'à toxicité inacceptable.

Le modèle pour l'immunothérapie a donc suivi ce schéma d'administration. Néanmoins, le mode d'action de l'immunothérapie et la particulière rémanence de ces traitements pose la question de la durée optimale des traitements en cas de réponse. On observe en effet des réponses prolongées plus fréquemment qu'en cas de chimiothérapie (26).

En induisant des modifications profondes des acteurs de la réponse immunitaire, l'immunothérapie module de façon durable cette réponse et on observe des réponses prolongées même chez des patients pour lesquels le traitement a été interrompu depuis plusieurs mois voire années.

Ont ainsi été décrit des cas particuliers de patients ayant présenté des toxicités aiguës graves ayant conduit à un arrêt de traitement mais qui ont par la suite présentée des réponses extrêmement prolongées (27).

Se pose ainsi la question de la poursuite de l'immunothérapie chez des patients métastatiques longs répondeurs ou d'espacer les cures d'immunothérapie sans compromettre l'efficacité des traitements. Ces constats renforcent la nécessité de poursuivre les essais cliniques afin de mieux comprendre le fonctionnement de ces nouvelles armes thérapeutiques.

### Effets secondaires et qualité de vie

Les effets secondaires liés à l'immunothérapie sont radicalement différents de ceux de la chimiothérapie. Moins fréquents mais aussi moins connus des professionnels de santé, il y a des progrès à réaliser pour le diagnostic et le traitement rapides des effets secondaires auto-immuns graves. Par ailleurs, le suivi des patients sous immunothérapie est crucial pour identifier les effets secondaires potentiels à long terme.

De plus, du fait des associations de traitements, des toxicités surajoutées sont à craindre notamment en cas d'association d'immunothérapie. Par exemple, dans le cadre du mélanome métastatique, l'association ipilimumab-nivolumab est responsable de 59% de toxicités graves de grade 3-4 (20) et fait l'objet de restrictions d'utilisations à des équipes habituées à gérer ces associations et possédant des structures de réanimation adéquates.

### Bouleversement du système de soins

L'avènement de l'immunothérapie a provoqué des modifications d'ordre organisationnel importantes. En effet, ces traitements, administrés en Hôpital de Jour avec des durées d'administration courtes sont globalement bien tolérés. On note ainsi une augmentation du flux de patients sous immunothérapie. Néanmoins, les effets secondaires graves existent et il y a une nécessité de former les professionnels de santé extrahospitaliers au dépistage de ces derniers.

Le conditionnement de ces molécules est parfois différent. Les chimiothérapies sont prescrites en « dose-poids » fonction de la corpulence du patient. Les premiers essais d'immunothérapie ont initialement suivis ces schémas d'administration néanmoins des essais cliniques plus récents (28) ont initié des doses fixes aussi dites « flat-dose » en se basant sur des études de pharmacocinétique(29). Ces études pharmacologiques n'ont pas démontré de différence d'efficacité ni de tolérance entre les doses fixes et les doses-poids. Le passage à la dose fixe avait pour objectif principal de limiter les manipulations de ces produits et de pouvoir envisager une réutilisation pour un autre patient en cas de non-administration à celui pour lequel il était destiné. Ainsi, le nivolumab est désormais autorisé à la dose de 240mg toutes les 2 correspondant à une dose-poids d'un patient de 80kg, alors que le pembrolizumab est autorisé à la dose de 200mg toutes les 3 semaines, correspondant à une dose-poids de 100kg. Ce changement de conditionnement a été source de beaucoup de discussions au sein des institutions notamment concernant son impact économique(30).

Ces changements de pratiques impactent ainsi les fonctionnements de services hospitaliers cliniques mais également les pharmacies hospitalières et ainsi le rapport entre ces différents agents.

## **V. Modèle du cancer du poumon métastatique**

### **1. Epidémiologie**

Le cancer du poumon se situe au 4<sup>e</sup> rang des cancers incidents, tous sexes confondus. Il est le cancer le plus meurtrier chez l'homme et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme après le cancer du sein.

Le tabac, principal facteur de risque du cancer du poumon, est responsable de 8 cas sur 10. L'épidémiologie du cancer du poumon ces dernières années est particulière de par la différence entre sexes. En effet, alors que l'incidence du cancer du poumon est globalement stable chez l'homme et que la mortalité est en diminution, ce n'est pas le cas chez la femme. Au contraire : les taux d'incidence comme de mortalité féminines sont en forte progression depuis 1980. Ce phénomène est essentiellement lié à l'augmentation de la consommation tabagique des femmes. Les projections 2017 indiquent ainsi que la mortalité féminine par cancer du poumon se rapproche de plus en plus de la mortalité par cancer du sein (2).

Malgré les progrès thérapeutique des dernières années, la survie à 5 ans reste faible, de 17% en 2005-2010 versus 13% en 1989-1993.

### **2. Formes anatomopathologiques**

De nombreuses entités anatomopathologiques composent les cancers du poumon. Parmi ces derniers, les plus fréquents à hauteur de 80-90% sont les carcinomes bronchiques non à petites cellules. Parmi ces derniers, on distingue principalement les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes.

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons exclusivement à la prise en charge des carcinomes bronchiques non à petites cellules compte tenu de leurs spécificités thérapeutiques et de la place prépondérante de l'immunothérapie dans le traitement de la maladie métastatique.

Avant d'envisager un traitement systémique dans une situation métastatique, il convient de rechercher au sein de la tumeur des altérations moléculaires (EGFR, ALK, ROS1, BRAF) (31) pour lesquelles des thérapies ciblées existent ainsi que le statut PDL1 (32) qui orientera le traitement.

### **3. Prise en charge et avènement de l'immunothérapie**

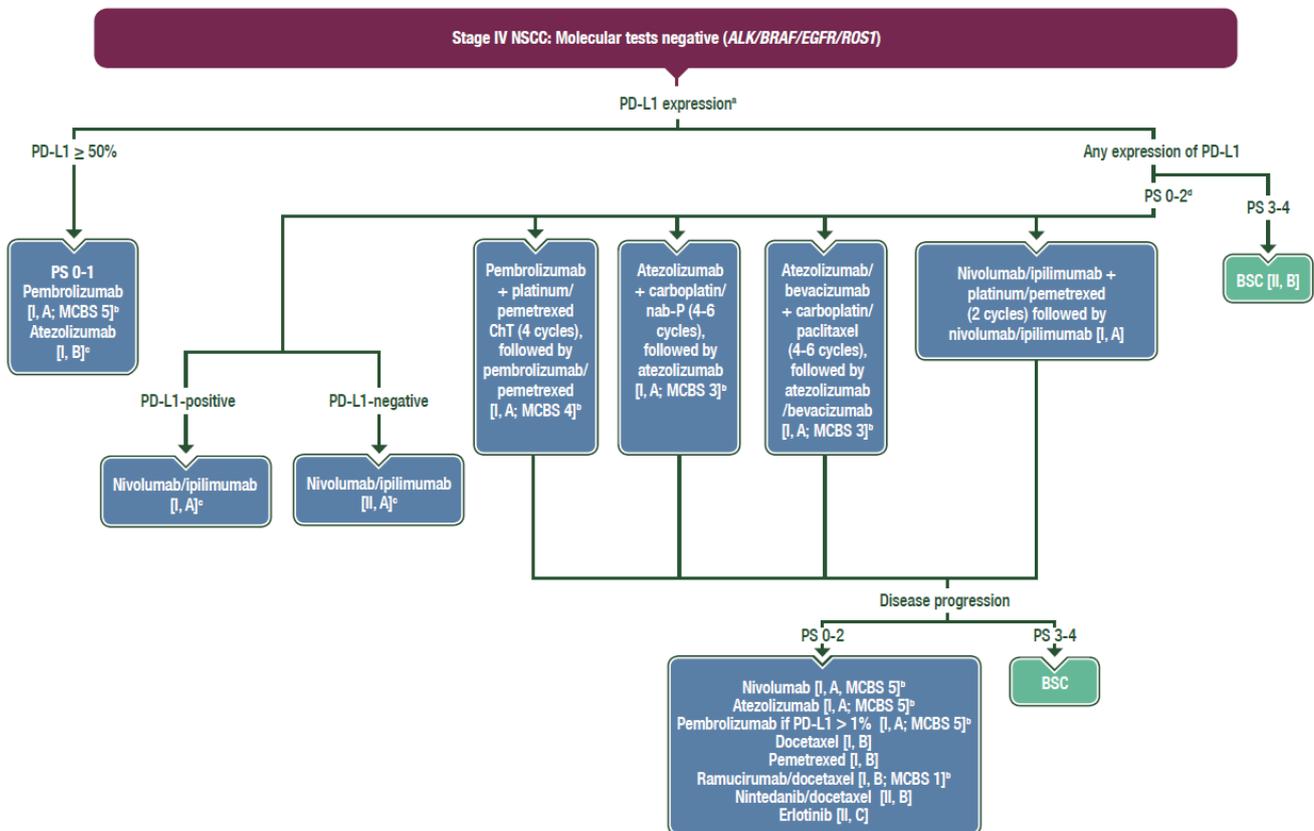
Jusque dans les années 2010, la prise en charge du carcinome bronchique non à petites cellules métastatique reposait sur de la chimiothérapie. En première ligne, cette dernière consistait en un doublet de chimiothérapie à base de platines (33).

En 2012, le nivolumab, première immunothérapie à avoir eu une AMM dans le cancer du poumon métastatique, fut prescrite en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de platines chez les patients présentant un taux de PDL1 >1% (34).

En 2014, le pembrolizumab, un anti-PD1, a démontré sa supériorité versus chimiothérapie en première ligne chez les patients présentant un taux de PDL1>50% (28). Initialement prescrit en deuxième ligne versus chimiothérapie (35), le pembrolizumab fut par la suite indiqué en première ligne chez les patients présentant un taux de PDL1>50% (35).

Désormais, le pembrolizumab se prescrit dès la première ligne en association avec une chimiothérapie avec un doublet de platine indépendamment de l'expression de PDL1 à la fois pour les adénocarcinomes (25) et les carcinomes épidermoïdes (36).

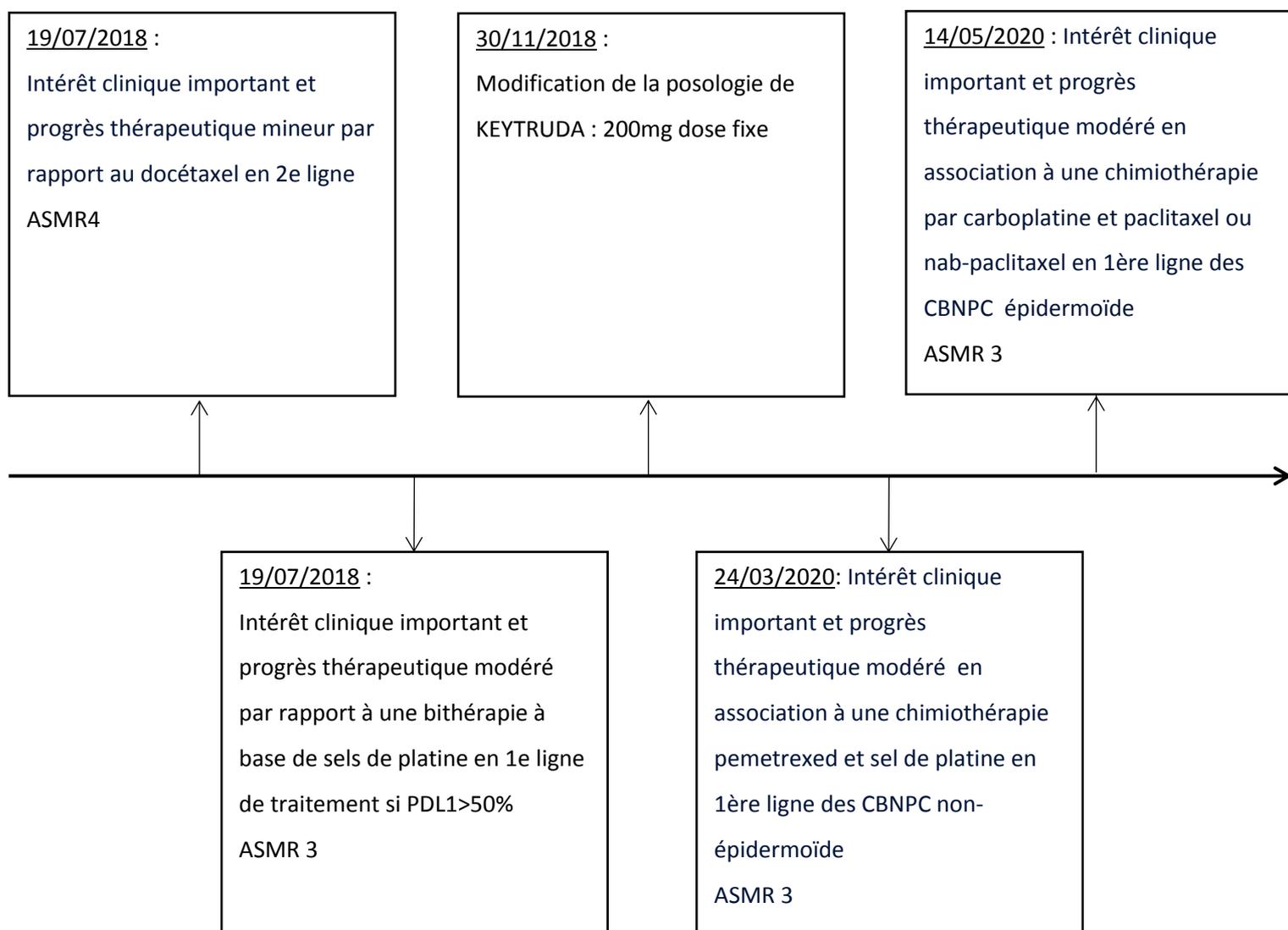
Figure 4 : Recommandations ESMO pour la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules métastatique



Source : Recommandations de la Société Européenne d'Oncologie (ESMO) (37)

Ainsi, pour une unique molécule d'immunothérapie qu'est le pembrolizumab, on peut constater la fréquence des modifications des indications dans le cadre de la prise en charge d'une seule localisation cancéreuse. Cette frise reprend les différents avis de la HAS pour le remboursement du pembrolizumab dans le cadre du carcinome bronchique non à petites cellules.

Figure 5 : Chronologie des avis HAS relatifs au pembrolizumab dans la prise en charge du CBNPC localement avancé ou métastatique



Cette modification des algorithmes de prise en charge du cancer du poumon en moins de deux ans générateur d'espoir car chacune de ces modifications a comme objectif l'amélioration de la survie des patients. Néanmoins, cela entraîne également de nombreux défis en matière d'adaptabilité à la fois des professionnels de santé mais également des structures de soins.

Désormais en Oncologie Thoracique, l'immunothérapie se prescrit dès la première ligne métastatique mais également en post-radiochimiothérapie pour les cancers du poumon localement avancés (38), et demain, en situation pré-opératoire pour des tumeurs d'emblée opérables (39).

## Problématique

---

D'après le rapport du Conseil économique social et environnemental (CESE), le surcoût attendu lié aux nouveaux traitements anticancéreux pourrait être estimé de 1 à 1,2 milliard d'euros par an (6). La capacité de notre système de soins à s'adapter à l'arrivée massive d'innovations thérapeutiques est le grand défi des années à venir.

La problématique du prix des traitements innovants s'inscrit dans un contexte plus large de contrôle des dépenses publiques. La réalité de restriction budgétaire impose donc de faire des choix : en considérant à la fois la qualité de vie que ces médicaments procurent mais également la charge financière qu'ils représentent pour la collectivité.

Lorsque le clinicien fait une prescription, plusieurs paramètres entrent en compte. Des critères «objectifs» tels que la nature de la pathologie et ses conséquences, l'état actuel des connaissances et les ressources disponibles au moment de la prise en charge ; mais également des critères plus complexes propres à la personnalité du clinicien, aux attentes des patients, aux avis apportés par ses pairs.

La réalité économique actuelle impose d'oser aborder la problématique du coût avec les cliniciens. Peut-on mettre en balance d'une part une durée de vie théorique issue des données de la littérature, une qualité de vie incertaine, et d'autre part un coût ?

L'objectif de ce travail est d'aborder la problématique du coût des nouvelles thérapeutiques antinéoplasiques du point de vue du prescripteur.

Nous aborderons ainsi les différents paramètres entrant en compte dans la prescription, l'impact de la notion de « coût » sur leurs décisions thérapeutiques, les discussions avec leurs confrères médecins et pharmaciens ainsi que leurs visions et projections concernant l'accès à l'innovation en France.

# Matériel et Méthodes

---

## I. Description de l'étude

### 1. Principe général

Il s'agit d'une étude qualitative exploratoire qui s'appuie sur la réalisation d'entretiens semi-directifs auprès d'oncologues prenant en charge des patients de cancer du poumon métastatique et prescrivant fréquemment de l'immunothérapie.

### 2. Description des entretiens

L'entretien comprend deux parties : une première qui s'articule autour d'une vignette clinique et la deuxième sous la forme de questions ouvertes permettant de poursuivre la réflexion. Les interrogés sont contactés par courrier électronique pour participer à l'entretien d'une durée moyenne de 30'.

L'utilisation de vignettes est utilisée dans le domaine de la psychologie et de la sociologie.

Finch (40) les décrit ainsi : « short stories about hypothetical characters in specified circumstances, to whose situation the interviewee is invited to respond » (« histoires courtes concernant des personnages hypothétiques dans des circonstances particulières, situation à laquelle l'interrogé est invité à répondre »).

Les intérêts de la vignette en début d'entretien sont nombreux : elle sert à mettre l'interrogé en confiance en le mettant face à une situation du quotidien, à situer le contexte de la recherche et apporte un premier niveau d'analyse par rapport aux choix exprimés par les praticiens. Dans le cadre de cette étude, l'objectif de la vignette clinique sert à situer le contexte de la recherche: l'arbitrage entre la chimiothérapie et l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer du poumon métastatique.

La vignette proposée est volontairement rédigée sous une forme narrative avec pour objectif de reproduire un contexte de consultation médicale afin d'interroger l'heuristique par laquelle le médecin forme une préférence concernant le traitement approprié pour son patient. Cette première partie sert ainsi de transition avec la deuxième partie, qui invite à réfléchir sur le sujet de manière plus globale et non par rapport à un choix individuel de traitement pour un patient.

La grille d'entretien a été discutée lors du séminaire du Master 2 d'Ethique Médicale de l'Université Paris Descartes du 10 Décembre 2019. Elle a d'abord été soumise à deux internes de pneumologie afin de la valider avant de commencer les entretiens.

## II. Présentation de la vignette

La vignette s'intéresse à la même patiente mais se divise en deux parties correspondant à deux temps différents dans l'histoire de la maladie de la patiente : l'annonce de la maladie et la première ligne de traitement et la consultation de réévaluation avec possible modification du traitement.

1) Vous voyez en consultation Mme R., une patiente de 70 ans que vous connaissez depuis plusieurs années. Elle est suivie dans le service pour une BPCO post-tabagique stade II. Elle a réduit son tabagisme mais ne parvient pas à l'arrêter, elle fume 5 cigarettes/jour et utilise depuis peu une cigarette électronique pour faciliter son sevrage. Gérante d'un bar-tabac de son quartier jusqu'à récemment, elle a auparavant fumé jusqu'à deux paquets de cigarette par jour.

Vous l'aviez revue de manière précipitée il y a 3 semaines à la demande de son médecin traitant. Elle décrivait une toux persistante et une perte de 6 kilos en 1 mois. Son médecin traitant a prescrit une radiographie thoracique retrouvant de multiples nodules pulmonaires suspects. Il y a 3 semaines, vous aviez programmé un bilan complémentaire avec un TDM-TAP ainsi que la réalisation d'une fibroscopie bronchique en urgence.

La fibroscopie bronchique s'est passée sans encombre. Elle est en faveur d'un adénocarcinome pulmonaire TTF1+. Les analyses complémentaires que vous avez demandées retrouvent une lésion EGFR et ALK non mutée avec une expression de PDL-1 mesurée à 50%. Le TDM-TAP quant à lui est en faveur d'une évolutivité métastatique ganglionnaire, pulmonaire et osseuse.

Vous voyez la patiente accompagnée de sa fille, qui l'accompagne à chaque consultation. Sa fille est très inquiète, sa mère a reperdu 2 kilos depuis la dernière consultation et se sent très fatiguée.

- *A ce stade de la consultation, quelles données allez-vous exposer à la patiente et à sa fille ?*
- *Envisagez-vous un traitement à ce stade ? Si oui, lequel ?*
- *Quels sont les paramètres déterminants dans votre prise de décision ?*
- *A quel moment intervient la RCP dans votre prise de décision ?*

2° Vous revoyez votre patiente en consultation au bout de 4 cures, sa fille n'a pas pu se libérer pour la consultation. Elle se déplace en fauteuil à l'extérieur, se plaint d'une fatigue importante qu'elle attribue au traitement et de douleurs osseuses qui l'empêchent de marcher sans aide. Elle envisage de déménager chez sa fille car il a de plus en plus de mal à se déplacer dans sa maison à étages.

Le bilan scanographique que vous aviez demandé montre une poursuite évolutive au niveau ganglionnaire et osseux et de nouvelles lésions hépatiques et surrénaliennes sont apparues en cours de traitement. La fonction rénale est correcte, il y a une cytolyse à 3N, cholestase à 2N avec une bilirubinémie dans la norme.

- *Envisagez-vous un traitement à ce stade ? Si oui, lequel ?*
- *Quels sont les paramètres déterminants dans votre prise de décision ?*

### **III. Hypothèses de recherche**

Les hypothèses de recherche envisagées pour ce travail sont les suivantes :

- l'avènement de l'immunothérapie a modifié la manière dont les oncologues thoraciques prescrivent des traitements antinéoplasiques
- les oncologues thoraciques ont peu ou pas de connaissances en termes de médico-économie
- le prix des traitements n'intervient pas dans la prise de décision
- la problématique du prix des traitements antinéoplasiques est source de discussions entre prescripteurs, pharmaciens et dirigeants hospitaliers
- les réflexions autour de la problématique du prix des médicaments est variable en fonction du lieu et de l'ancienneté de l'exercice

### **III. Sélection des interrogés**

L'objectif de la sélection des interrogés est de se donner les moyens d'approcher la diversité sur la question en approchant des prescripteurs différents par leur expérience, mode et lieu d'exercice.

Les interrogés devaient répondre aux critères suivants :

- oncologues thoraciques prenant en charge des patients atteints de cancer du poumon métastatique
- exerçant selon un mode d'exercice différent (CHU, CLCC, CH, clinique privée)
- au sein de la région parisienne et en Normandie (Rouen, Le Havre)

Les interrogés ont été contactés par messagerie électronique (cf annexe). Il y a été précisé la durée de l'entretien d'environ 30', la proposition d'une retranscription s'ils étaient d'accord et la possibilité d'être tenu informé des résultats de la recherche.

Après réponse au message électronique, un entretien en face-à-face était convenu sur le lieu de travail de l'interrogé.

### **IV. Aspects réglementaires**

Ce travail a fait l'objet d'une demande d'avis auprès du Comité des Recherches non CPP (CERAPHP.5) et a obtenu un avis favorable à la suite du comité du 24.05.2019.

Les interrogés ont été informés de la possibilité de retirer à tout moment leur consentement et que l'ensemble des données recueillies serait supprimé le cas échéant.

L'entretien a fait l'objet d'un enregistrement, après accord du participant. Les entretiens ont par la suite été retranscrits, anonymisés pour l'analyse.

La retranscription et l'anonymisation des données ont été faites dans le respect des bonnes pratiques recommandées par la CNIL.

## **V. Méthodes d'analyse des résultats**

Les données des entretiens ont été analysées selon une analyse thématique (41) avec deux axes d'analyse : horizontale et verticale.

L'analyse verticale permet une analyse individuelle de chaque entretien afin d'en extraire les thématiques principales.

L'analyse horizontale permettra ensuite d'identifier des similitudes et des divergences par rapport aux thématiques apparues au cours des entretiens.

A noter que les entretiens ont été réalisés en 2019, date à laquelle l'association immunothérapie/chimiothérapie disposait d'une EMA mais pas de remboursement en France, ne permettant donc pas sa prescription en routine clinique. Egalement, les conditions de prescription du pembrolizumab n'étaient pas les mêmes. Cela peut expliquer certains des choix effectués par les interrogés lors des réponses à la vignette.

## **VI. Modification de la grille d'entretien**

A l'issue des deux premiers entretiens réalisés, et ce malgré la réalisation au préalable de deux entretiens tests, la grille d'entretien a subi des modifications mineures :

- Retrait de la question suivante : « En 2014, le Congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) avait choisi pour thème « Science et Société » avec des sessions invitant à réfléchir sur les problématiques liées à l'explosion des coûts des nouvelles méthodes thérapeutiques et diagnostiques en Oncologie. Que pensez-vous du choix d'un comité scientifique d'un tel sujet ? »

En effet, cette question trop restrictive n'était pas comprise et ne s'intégrait pas aux fils des entretiens, raisons pour laquelle elle a été retirée.

- Ajout de la question suivante : « Que pensez-vous du conditionnement de l'immunothérapie en flat dose plutôt qu'en dose-poids ? »

Cette question, abordé systématiquement par les premiers interrogés, a par la suite été ajoutée afin d'explorer cette problématique nouvelle non envisagée au préalable

# Résultats

## I. Description de la population interrogée

### 1. Oncologues thoraciques

#### Recrutement

Les interrogés ont été contactés par messagerie électronique sur leur boîte électronique professionnelle (cf mail en annexe).

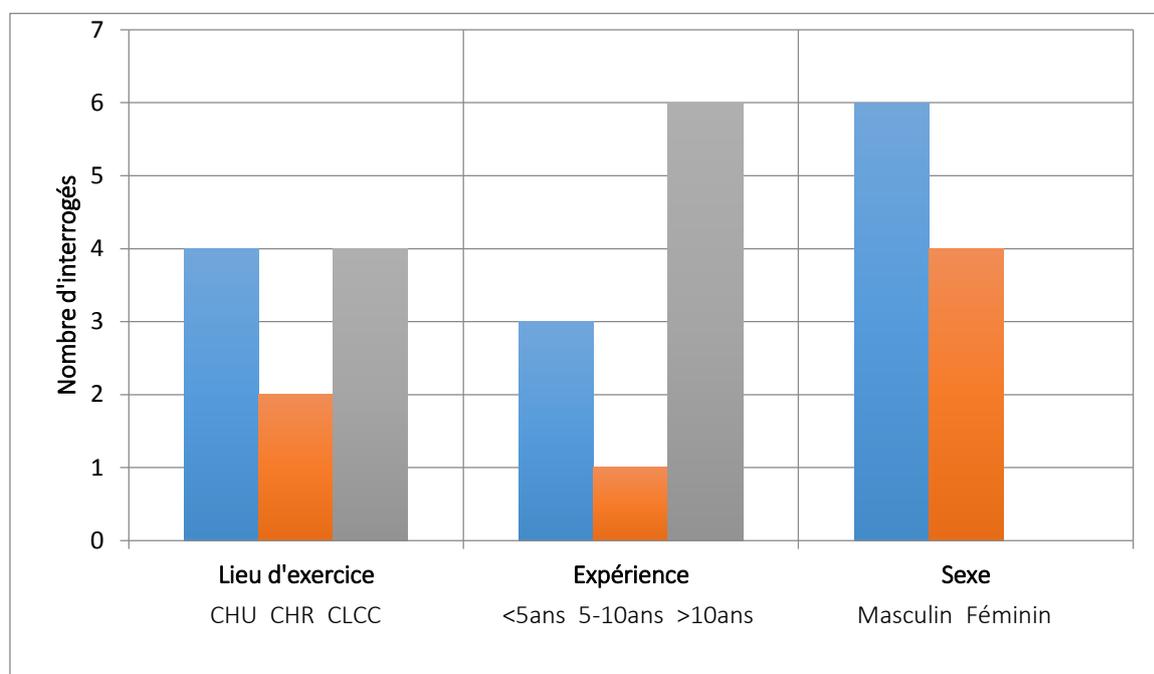
18 professionnels ont été contactés. Si intéressé, un entretien leur était proposé.

Une relance était réalisée en l'absence de réponse. En cas de réponse initiale mais pas de réponse pour fixer une date d'entretien, une relance était également faite.

Parmi les 18 professionnels contactés,

- 3 n'ont pas répondu
- 2 ont répondu qu'ils n'étaient pas disponibles
- 2 ont répondu favorablement mais cela n'a pas abouti à la fixation d'un entretien malgré relance
- 1 entretien a été annulé
- 10 ont répondu favorablement et un entretien a pu être fixé

Figure 6 : Caractéristiques sociodémographiques des interrogés



## II. Résultats de l'analyse verticale

	Vignette	Définition de l'immunothérapie	Problématique du coût	Rôle du médecin
1	L1 : CT car rapidement évolutive L2 : IT si amélioration de l'EG après équilibration des symptômes.	Un espoir récent mais une histoire ancienne. Omniprésence de l'IT, Comparaison avec le monde de l'automobile et la voiture électrique. Formidables réussites mais moins de 20% de patients répondeurs.	Calcul du coût par l'industrie. Lien dangereux avec l'industrie. Importance d'avoir un esprit critique. Réflexion médicale pour critiquer les résultats de l'industrie. Pas de culture du prix en France. Au premier plan dans d'autres pays (ex : USA). « Le prix est pour l'instant accessoire » Ne rentre pas dans la décision	Proposer des solutions : règles d'arrêts précoces quand ça ne marche pas. Changement des modèles de financement (ex : payer pour les répondeurs). Devoir moral de respect des règles compte tenu de la gratuité des soins. Pas d'impulsivité, argumenter les prescriptions.
2	L1 : Traitement systémique. PEC palliative. Plutôt IT. L2 : progression de la maladie. Souhaits de la patiente. CT après réévaluation.	Marche dans 25% des cas, mieux toléré. Important de relativiser surtout si les patients en ont déjà attendu parler. Explication en opposition à la chimiothérapie. Bonne tolérance = facilité de la prescription.	Sentiment d'impuissance quand AMM sans remboursements. Prix déraisonnables, paraît complètement abstrait. Crainte au vue de l'évolution dans d'autres pays.	Pas que des administratifs qui dictent les prises en charge. Faire des propositions : espacer les doses. Participer aux discussions.
3	L1 : IT. Demain, association IT/CT. L2 : PEC symptomatique. Soins de support.	Explications du mode d'action. Efficacité similaire à la CT mais tolérance meilleure. Risque de toxicité sévère. Discours différent en fonction de l'attente des patients. Plus modéré si attente forte.	Problématique du coût sur le parcours de soins entier. Critique du conditionnement. Sociétés à but lucratif. Système de santé « magique » ; comparatif avec les US (ex : arrêt de travail). Ne rentre pas en ligne de compte, et heureusement.	Rôle académique de trouver des solutions. Propositions : espacer les injections, réflexion économique, connaissances théoriques, PRME
4	L1 : consultation d'annonce, traitement systémique. 2 alternatives possibles, on explique les 2. Précaution liée à l'EG, plutôt IT. RCP+++ L2 : progression. Arrêt IT, contact avec la famille, avis de la patiente, PEC symptomatique prioritaire. Efficacité CT même en L2.	Présentation d'abord de la CT puis IT par opposition, plus récent. Effets secondaires importants graves. Importance de l'annonce, pas de fausses promesses. Délai action plus lent, besoin de réserves.	N'est pas le traitement idéal, ce n'est pas la fin de la chimiothérapie. Avoir du recul. Faires les traitements de manière optimale, sans tenir compte du coût. Mauvaise sélection des patients.	Différence entre médecins. Importance d'être raisonnable. Ne pas se précipiter, discuter avec ses pairs et les patients.
5	L1 : traitement systémique, respect des CI, IT. L2 : pseudoprogression, on poursuit l'IT pour 3 cures supplémentaires sauf si dégradation rapide de l'état général.	Description en opposition à la CT. Effets secondaires auto-immuns rares, ne gênent pas la poursuite du traitement Meilleure tolérance. Importance de la casuistique. Une entrée plus facile dans la maladie.	Délai des remboursements incompressible. Remboursement de l'association n'est pas une priorité, on a des choses à proposer. Association surtout chez les patients jeunes.	Devoir de respecter l'AMM. Etudes nécessaires pour les patients OMS 2-3.

6	L1 : association L2 : pseudoprogression	Seuls 20% de réponders mais réponses prolongées. Fonctionnement très différent de la CT. Effets secondaires moindres par rapport à l'immunothérapie.	Questions politiques Choix du conditionnement : réflexion économique.	Respect de l'AMM Coordination entre les différents acteurs Rôle de décideur Promouvoir les essais cliniques, l'EBM
7	L1 : importance du traitement systémique en première ligne, IT hors CI car PDL1>50% même si OMS 2 L2 : pseudoprogression qu'il faut expliquer au patient. TDM à 1 mois et réévaluation précoce.	Traitement systémique, indépendamment des sites métastatiques. Effets secondaires de l'IT moindres mais délai d'action peut être plus long.	Pas un problème sur son lieu d'exercice Accès aux molécules innovantes. Nécessité d'une vigilance clinique plus importante. Pas d'impact sur la décision : seuls comptent les recommandations, l'avis du patient et de la famille, l'état général, le statut PDL1	Respecter l'AMM et l'avis de la RCP Médecin référent : dicte la PEC de son patient
8	L1 : traitement systémique, discuter des deux car elle aura les 2. CT première, schéma hebdo L2 : Progression. Annonce. IT selon état général	Enfin un espoir en Oncologie Thoracique. Mais difficile de sélectionner les patients. Arbitrage entre IT et CT par toujours évident, peur de ne pas faire le bon choix en 1 <sup>ère</sup> ligne et de ne plus pouvoir proposer de traitement en 2 <sup>ème</sup> ligne	En deuxième plan devant l'efficacité chez certains patients. Problématique des associations : augmentation des coûts et des effets secondaires.	Tenir compte de l'état général des patients même si tolérance meilleure. La CT a toujours des indications et une efficacité incontestable chez certains patients. Information des soignants, des pharmaciens, des confrères, etc.
9	L1 : IT car tabagique. Elle rentre les critères de la 1 <sup>ère</sup> ligne. Elle est OMS 1, elle a un PDL1 à 50% L2 : Arrêt IT. Réévaluation symptomatique et on attend qu'elle récupère	Changement radical de la PEC du poumon métastatique. Une chance en plus, évolution des pratiques en Pneumologie. Adaptation nécessaire à chaque patient. PDL1 : biomarqueur nécessaire mais pas suffisant	Ce ne sera jamais la fin de la chimiothérapie. Il y aura toujours des gens qui ne répondent pas à l'IT. Utilisation plus que nécessaire. « On a tellement foi en l'IT qu'on la prescrit à tout le monde »	Réguler la prescription des IT. Garder en tête le prix de l'IT. En théorie mais en pratique jamais fait. On a besoin des labos pour le développement.
10	L1 : CT car évolutivité rapide, schéma hebdo pour meilleure tolérance L2 : IT après traitement symptomatique et si amélioration de l'état général.	Un espoir sans précédent qui a modifié le pronostic des patients. Quelques cas de toxicités importantes, il faut prévenir les patients et les médecins traitants. Ne pas exclure la chimiothérapie, reste utile.	Le patient d'abord. Tentation de proposer de l'IT même chez les patients altérés « au cas où ça marche ». Problématique identique avec les TKI mais plus facile car voie IV.	Veille bibliographique Surveiller renouvellement des recommandations. Prévenir la pharmacie et la direction des modifications. Donner le maximum de chances à ses patients.

### **III. Résultats de l'analyse horizontale**

Les différentes réponses à la fois à la vignette et aux questions ultérieures ont permis d'identifier six grandes thématiques abordées lors des entretiens. L'objectif de l'analyse horizontale est de synthétiser ces réponses en dégagant les points de similitudes et de divergence entre les interrogés.

Nous verrons ainsi successivement :

- la synthèse des réponses à la vignette clinique
- les définitions de l'immunothérapie et la manière dont elle est présentée aux patients
- les réflexions autour de la problématique du coût
- les discussions avec les confrères, pharmaciens et patients autour de cette problématique
- la vision de l'accès à l'innovation en France
- l'impact du prix sur la prescription et le rôle du médecin face à cette problématique

#### **1. Réponse à la vignette clinique**

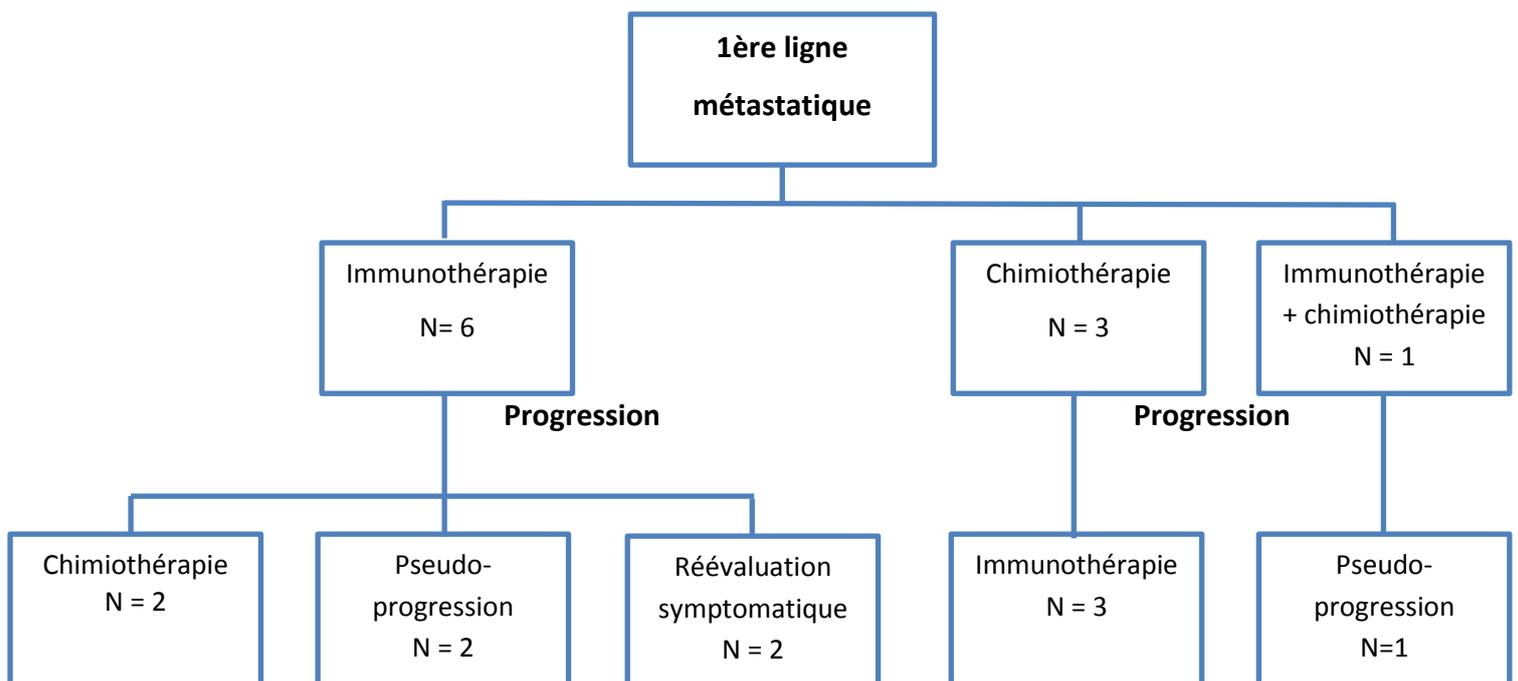
La vignette présentée en début d'entretien a permis de bien cerner le cadre de la discussion des arbitrages entre la chimiothérapie et l'immunothérapie au cours de la prise en charge globale d'un patient pris en charge pour un cancer bronchique.

Au cours de la vignette, aucun des interrogés n'a mentionné la problématique du prix. Néanmoins, ils ont tous insisté sur les prérequis de l'AMM du pembrolizumab, principaux arguments permettant de faire un choix entre l'immunothérapie et la chimiothérapie surtout en première ligne : l'état général conservé du patient, l'absence de mutations EGFR ou ALK sur la tumeur et la présence sur la tumeur d'une expression de PDL1 supérieure à 50%.

## Première ligne

La diversité des réponses à la vignette en première ligne souligne la difficulté des arbitrages entre la chimiothérapie et l'immunothérapie. En effet, les prises en charge divergent entre les interrogés : 6/10 d'entre eux proposent une immunothérapie alors que 3/10 proposent une chimiothérapie et 1/10 propose une association de chimiothérapie/immunothérapie.

Figure 7 : Réponse à la vignette : première et deuxième lignes



## Deuxième ligne

De la même manière en deuxième ligne, les réponses ne sont pas homogènes.

3/10 concluent à une pseudo-progression et poursuivent donc l'immunothérapie avec un contrôle à un mois. 7/10 concluent à une progression de la maladie mais adoptent néanmoins des stratégies différentes, fonction des réponses à la première ligne.

Ainsi, les 3 interrogés qui avaient proposé une chimiothérapie en première ligne proposent désormais une immunothérapie en deuxième ligne. Parmi les 6 interrogés ayant prescrit une immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne, 2 proposent une chimiothérapie, 2 estiment qu'il s'agit d'une pseudo-progression et proposent une réévaluation à un mois alors que 2 ne discutent pas d'emblée de la reprise d'un traitement systémique et estiment qu'une réévaluation après traitement symptomatique est nécessaire.

## 2. Qu'est-ce que l'immunothérapie ?

Pour l'ensemble des interrogés, l'immunothérapie est avant tout un espoir pour les patients atteints de cancer bronchique pour lesquels le pronostic catastrophique stagnait jusqu'à son avènement.

« Il s'agit d'une bouée inespérée. » On retrouve ainsi des champs lexicaux de l'espoir mais aussi du merveilleux : « miraculeux », « magique », « fantastique », « superbe », « miracle », « foi ».

Il s'agit d'une histoire ancienne remise au goût du jour avec une omniprésence actuellement sur le marché des nouveaux médicaments.

Néanmoins, 80% émettent une réserve importante en soulignant que « c'est une arme qui est intéressante. A une époque, je pense qu'on la vendait trop comme la panacée et ce n'est pas le cas. »

### Efficacité de l'immunothérapie

En effet, les interrogés soulignent que seuls 20% des patients sont répondeurs mais que s'ils sont répondeurs, ces réponses sont extrêmement prolongées même pour des maladies métastatiques.

### Effets secondaires liées à l'immunothérapie

La tolérance de l'immunothérapie est par ailleurs meilleure que la chimiothérapie mais les effets secondaires graves existent et sont moins connus, pouvant occasionner des retards de prise en charge.

### Présentation aux patients

La manière de présenter la thérapeutique aux patients est globalement homogène et a pour objectifs de spécifier le mode d'action, de préciser les effets secondaires potentiels et d'alerter sur l'absence d'efficacité assurée.

Le point de départ de la présentation est la chimiothérapie et la présentation de l'immunothérapie est faite en comparaison avec la chimiothérapie, mieux connue du grand public et donc des patients.

« On ne vise pas les cellules cancéreuses mais le système immunitaire », « c'est un médicament qui ne combat pas le cancer mais qui aide l'organisme à combattre le cancer ».

Pour les patients demandeurs d'immunothérapie, les interrogés précisent qu'il ne faut pas la survendre et que même s'il s'agit d'une chance de pouvoir recevoir de l'immunothérapie en première ligne, il convient de relativiser auprès du patient sur l'efficacité du traitement. Par ailleurs, ils précisent que « ne pas avoir répondu à l'immunothérapie n'est pas corrélé à l'absence de réponse à la chimiothérapie qui est un traitement qu'il faut tenter ».

## Importance de la casuistique

Dans 80% des entretiens réalisés, un exemple de réussite dans une situation considérée comme inespérée est décrit. « Des exemples de formidables réussites de l'immunothérapie », « des succès splendides » voire même « des miracles ».

Ces exemples formidables de réponse à l'immunothérapie justifient, chez 60% des interrogés, de prescrire de l'immunothérapie même en cas d'état général altéré.

Pour citer l'exemple le plus poignant, le cas d'une jeune patiente de 36 ans prise en charge pour un cancer bronchique multi métastatique d'emblée, hospitalisée dans un service de Soins Palliatifs, présentant des troubles de la conscience importants chez qui, après 3 injections d'immunothérapie, avait été noté une amélioration spectaculaire de son état général en lien avec une réponse majeure à l'immunothérapie permettant à la patiente de sortir du service et d'être toujours en vie à ce jour, trois ans plus tard.

A noter néanmoins que cette situation avait été source de tensions entre les équipes de pneumologie et de soins palliatifs compte tenu de l'administration d'un traitement spécifique à une patiente présentant des troubles de la conscience importants.

Cet exemple ainsi que tous ceux décrits par les prescripteurs (8 exemples concrets sur 10 entretiens) soulignent l'importance de la casuistique à la fois comme preuve de l'efficacité de l'immunothérapie et comme justification de son administration dans des situations extrêmes.

### **3. Réflexions autour de la problématique du coût**

#### Biomarqueurs

L'utilisation des biomarqueurs occupe une place fondamentale dans les discussions sur l'immunothérapie, d'une part parce qu'ils peuvent conditionner l'attribution d'une AMM (ex : PDL1 pour le pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne) mais également parce que leur caractère prédictif est critiqué et qu'ils engendrent des frais annexes.

Il existe une grande ambivalence quant à l'efficacité du biomarqueur PDL1 jugé imparfait et que le développement de ces derniers est également dépendant de l'industrie pharmaceutique. Ainsi, l'expression de PDL1 est essentielle en première ligne car elle permet l'accès à l'immunothérapie mais elle est accessoire pour présager de l'évolution de la maladie ultérieurement.

Par ailleurs, les difficultés d'interprétation du PDL1 sont aussi liées à des techniques d'identification différentes, des seuils d'interprétation différents et leur interprétation n'est pas linéaire. Ainsi, les patients présentant des taux de PDL1 très supérieurs à 80% pour lesquels on pourrait supposer une efficacité phénoménale de l'immunothérapie sont pour autant très inflammatoires et donc plutôt des patients à qui il convient de proposer de la chimiothérapie en première ligne et, demain, une association d'immunothérapie et de chimiothérapie.

Tous soulignent qu'il y a encore énormément d'efforts à faire pour parfaire l'attribution du bon traitement au bon patient, enfin de ne pas perdre de temps chez ces patients souvent symptomatiques. « Le bon traitement, au bon patient, au bon moment. »

## Coûts annexes

Outre le coût de la thérapeutique à proprement dit, il convient de s'intéresser au coût global qui inclut donc le dosage du biomarqueur, le nombre de passages en hôpital de jour pour l'administration du traitement, les ré hospitalisations pour complications, etc.

« Le problème du coût des médicaments doit être vu sur le parcours de soins en entier et ne pas être réducteur. »

Ainsi, un patient répondeur sous immunothérapie qui va bien, va consommer moins de soins. On revient donc sur la réflexion précédente de la nécessité de développer des outils pour pouvoir mieux identifier les patients répondeurs à l'immunothérapie.

## Conditionnement

Depuis le deuxième semestre de 2018, des modifications posologiques ont eu lieu pour les immunothérapies, notamment dans le cancer du poumon pour le pembrolizumab et le nivolumab. Initialement prescrits à une dose/poids de 2mg/kg et 3mg/kg respectivement, la dose actuellement recommandée pour le pembrolizumab est une dose fixe de 200mg toutes les trois semaines (42) et de 240mg toutes les deux semaines pour le nivolumab (43), indépendamment du poids du patient.

On note néanmoins des disparités quant à la posologie prescrite du pembrolizumab, certains établissements ayant fait le choix de maintenir une dose-poids, d'autres ayant opté pour la dose fixe, au vu d'études plus récentes(28).

Cette modification du conditionnement des traitements a fait l'objet de critiques vives de la part de la majorité des interrogés (n=8). Ils estiment que cela correspond à une augmentation de dose pour la grande majorité des patients traités (rappelons que la dose fixe du pembrolizumab correspond à une dose-poids pour un patient de 80kg), que les données pharmacologiques ne justifient pas cette modification de dosage et ils n'y voient qu'un intérêt pour le laboratoire.

## Liens avec l'industrie

La discussion autour de la problématique emmène l'ensemble des interrogés à évoquer la place des laboratoires pharmaceutiques dans ce contexte. « Le prix de l'immunothérapie il est parfaitement calculé comme tout ce qui est calculé dans l'industrie c'est-à-dire que ça n'a rien à voir avec le coût. » Les critiques de l'industrie divergent : 30% des interrogés estiment que les profits des industriels sont exorbitants et injustifiés ; « ce n'est pas moral de faire tant de bénéfices » alors que les autres évoquent volontiers le prix de la recherche, de l'innovation et surtout le fait que cela reflète le système en place.

« On est dans une société qui a décidé de confier une grosse partie des médicaments sinon quasiment l'intégralité à des sociétés privées à but lucratif et ensuite d'avoir des négociations un peu dures sur les prix des médicaments. Le système est comme ça, on ne va pas révolutionner ça. Sinon l'Etat investit dans des laboratoires nationaux, de découverte du médicament et on fait des médicaments pas chers. C'est comme ça qu'est fait le système. »

### Particularité française

La problématique du coût des médicaments s'inscrit dans le contexte français : celui de l'existence d'un système de solidarité nationale et de la prise en charge des patients atteints de cancer à 100% dans le cadre des Affections Longue Durée (ALD).

Les interrogés soulignent tous cette particularité française et cette chance qu'ont les patients mais également les soignants, de savoir que les patients n'ont pas de charge financière supplémentaire en lien avec la prise en charge de leur pathologie.

Ce constat est immédiatement suivi d'une comparaison avec d'autres pays notamment les Etats-Unis : « Aux Etats-Unis, vous avez la notion, la santé c'est un produit c'est pas un dû contrairement à l'Europe. C'est juste un produit comme la bagnole ou la maison. » « Là nous on fait un peu sans compter. Mais l'Angleterre, c'est un peu chaud on va tendre vers ça. L'immunothérapie à tout le monde en première ligne, ce n'est pas tenable... ».

Dans la description du système de santé français actuel, on retrouve le champ lexical fantastique : « un système de santé magique », « merveilleux », « exceptionnel ». Ce dernier est nuancé par une notion de temporalité et de crainte que cela change, « on ne va pas pouvoir financer ça à l'infini » et d'impact des décisions actuelles sur le fonctionnement futur « c'est surveillé et que ce qu'on fait là ça influencera la suite ».

### Une question politique

L'aspect politique et le rôle des dirigeants est au centre des interrogations des prescripteurs. C'est le rôle du décideur d'organiser la coordination entre les différents acteurs du système de soins et de proposer des solutions.

Il s'agit donc d'une question politique au même titre que le budget alloué à la recherche et sa promotion. « Après tout c'est un choix politique, c'est un gouvernement qui choisit entre acheter un porte-avions ou l'accès à l'innovation pour tous.»

#### 4. Discussions entre collègues sur la problématique du coût

Alors que l'on aurait pu penser que parler de la problématique du coût à des cliniciens pourrait constituer un sujet tabou, il s'avère que ces derniers échangent sur cette problématique principalement entre eux, mais également avec leurs collègues pharmaciens et, pour certains, avec la direction de leurs hôpitaux respectifs.

##### Pairs

Les discussions entre pairs peuvent prendre deux formes : formelles au cours des RCP mais également informelles au sein ou en dehors du lieu de travail.

En RCP, les discussions sur cette problématique émanent de situations particulières. Par exemple, lorsqu'il est question d'arrêter une immunothérapie chez un patient non observant ou lorsqu'est discutée l'introduction d'une immunothérapie chez un patient très âgé ; l'argument économique peut alors surgir.

Il peut s'agir également de discussions en RCP survenant à l'issue de congrès internationaux où sont présenté des nouvelles molécules ou des nouvelles indications de molécules existantes. On citera ainsi l'intervention d'un chirurgien au cours d'une telle discussion : « mais moi à ce prix-là, je peux m'acheter deux robots. »

##### Pharmaciens

La discussion entre médecins et pharmaciens hospitaliers est au cœur du sujet. Pour la majorité des interrogés, les échanges sont fluides, les pharmaciens sont « regardants mais conciliants » et la validation des prescriptions ne pose pas de souci à condition que les modalités de prescription soient respectées ou, si cas particulier, que les décisions soient argumentées et discutées en amont.

On notera une différence entre les établissements. Ainsi, dans certains établissements, le respect de l'AMM n'est pas formellement vérifié par le pharmacien qui fait donc confiance au clinicien pour que les règles de prescription soient respectées. Dans d'autres centres, il appartient au clinicien de renseigner des informations obligatoires avant validation de la prescription informatique : par exemple, renseigner le taux de PDL1, l'absence de mutation EGFR ou ALK ou que le compte-rendu de la RCP soit consultable par le pharmacien.

Ainsi, certains cliniciens regrettent ces « arbitrages » et l'absence de souplesse pour certaines prescriptions qui sortent un peu du cadre habituel.

Les cliniciens sont également conscients de l'inquiétude des pharmaciens hospitaliers en lien avec la multiplication de ces traitements antinéoplasiques onéreux. « L'association va augmenter considérablement les patients sous immunothérapie donc les pharmaciens sont inquiets ».

Pour certains, convier les pharmaciens aux RCP permet de fluidifier les échanges en permettant d'échanger sur les arguments justifiant la prescription d'une immunothérapie.

## Direction

Pour certains interrogés, la discussion avec la direction de leurs hôpitaux respectifs est essentielle. Elle repose sur l'anticipation et se déroule idéalement en amont de l'arrivée de l'innovation en pratique clinique.

Elle peut également permettre, dans certains cas particuliers, de débloquer un financement en cas d'indication d'une thérapeutique pour laquelle il n'y a pas de remboursement sur la liste en sus. Elle peut également intervenir en cas de conflit entre un prescripteur et un pharmacien.

## 5. Rôle du médecin en lien avec cette problématique

### Responsabilité du clinicien

Les interrogés rappellent que le prescripteur a une responsabilité envers son patient, responsabilité qui implique de le prendre en charge en fonction de l'état des connaissances au moment de sa prise en charge et de lui proposer le traitement le plus adapté. Ainsi, le fait que l'association immunothérapie-chimiothérapie ne soit, à ce jour, pas remboursée, malgré le fait qu'il y ait une AMM européenne depuis le 26/07/2018 est responsable d'un sentiment de frustration de ne pas pouvoir offrir au patient la meilleure prise en charge au vue des données de la science aujourd'hui.

« Quand t'es en face du patient, tu te sens impuissant parce qu'en fait ça existe, c'est validé, il y a des gens qui l'ont eu quand même et toi, en cambrousse, t'es un peu limité ».

Cela souligne également la différence entre les centres qui ont facilement accès aux essais cliniques permettant aux patients l'accès à l'innovation et les plus petits centres pour qui adresser un patient en vue de l'inclusion dans un essai clinique requiert un effort supplémentaire à la fois pour le médecin mais surtout le patient qui doit se déplacer parfois à plusieurs centaines de kilomètres de son domicile pour les consultations, examens, traitements, etc. avec de ce fait un taux de refus important de la part des patients.

### Impact du prix sur la prescription

L'ensemble des interrogés indique que le prix des traitements n'a aucun impact sur la prescription des traitements. Cette réponse franche se traduit par l'utilisation de termes forts tels que : « aucun », « aucunement », « jamais ».

« Moi je suis médecin, je prend en charge le patient qui est en face de moi et la problématique du coût ne rentre pas du tout en compte dans le type de décision que je dois prendre. »

Néanmoins, certains nuancent leur propos en les situant dans le temps: « Le prix est pour l'instant accessoire », « le prix intervient pour l'instant secondairement dans notre décision » suggérant la fragilité du système actuel.

## Rôle du médecin

Si la dimension économique n'intervient pas directement dans la prise de décisions, les interrogés estiment que le médecin a un rôle à jouer principalement dans les arbitrages mais également à titre personnel.

### Coordination entre les différents acteurs

Si « le médecin est le sachant », il est également le premier au courant des innovations à venir et, en ce sens, a comme rôle d'informer ces collègues qu'ils soient médecins, pharmaciens, directeurs. On retrouve cette notion de l'anticipation de l'arrivée de l'innovation en pratique clinique afin de mieux identifier les difficultés en amont.

### Rôle dans les arbitrages

D'un point de vue pratique, le médecin intervient dans les arbitrages en ce qu'il siège aux différentes commissions du circuit du médicament. Certains interrogés soulignent que les médecins devraient davantage s'intéresser au circuit du médicament bien en amont, au moment de la mise en place des stratégies par les industriels afin de pouvoir avoir un impact direct sur le développement du médicament et ses annexes : biomarqueurs, etc.

### Promouvoir les essais cliniques

Qui dit innovation, dit Evidence Based Medicine. Compte tenu de l'avancée que représente l'immunothérapie en oncologie, « tout oncologue doit savoir où sont les essais qui profiteront le plus à ces patients et comment les adresser ». Cette démarche est essentielle à la fois pour permettre l'accès à l'innovation au plus grand nombre et promouvoir la recherche.

### Se tenir au courant

Pour certains, notamment les plus jeunes, le fonctionnement du circuit du médicament et des institutions qui l'entoure est difficilement compréhensible. Néanmoins, tous s'accordent à dire que, « Dans la pratique, ça paraît important d'être au moins au courant. De ne pas laisser aux industriels tous seuls fixer leur prix. »

### Rôle académique du médecin universitaire

La moitié des interrogés soulignent que s'interroger plus largement à l'application des molécules innovantes dans la pratique quotidienne, et notamment dans son aspect financier fait partie des missions du médecin universitaire.

« En tout cas si on a une partie recherche dans son activité, on a un rôle académique à jouer pour dire, d'accord on nous a donné le médicament comme ça, est-ce que nous on ne peut pas réfléchir à le faire moins cher ».

## 6. Propositions

Compte tenu de l'ensemble de ces points soulevés, plusieurs propositions sont exprimées par les médecins pour réduire l'impact de la problématique du prix des nouvelles thérapeutiques innovantes et ainsi permettre, à terme, l'accès à l'innovation pour tous.

### Respect des règles de prescription

La première étape considérée comme essentielle repose sur le respect des règles de prescription, cela concerne les modalités d'attribution de l'AMM mais également les recommandations nationales, européennes et internationales en vigueur.

Cela passe aussi par la création de protocoles au sein des services afin d'uniformiser les prises en charge. « Laisser le moins de place à l'initiative personnelle du médecin » afin de s'assurer que les prises en charge sont homogènes et cohérentes avec les données de la science. « Il faut une vigilance, une rigueur clinique plus importante. »

### Des essais cliniques à la pratique clinique

Par ailleurs, les médecins interrogés proposent des modifications des modalités de prescription par rapport aux essais cliniques et aux recommandations.

Il s'agit par exemple de l'introduction de règles d'arrêts précoces en cas d'absence d'efficacité de l'immunothérapie. Cela suppose d'améliorer la connaissance des phénomènes de pseudo progression et de leur gestion mais également d'optimiser la sélection des patients répondeurs.

Ils se questionnent également sur la durée de prescription chez les patients longs répondeurs et le délai entre chaque injection d'immunothérapie. En effet, jusqu'alors en cancérologie, les traitements en phase métastatique étaient prescrits jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Pour ce qui est de l'immunothérapie en cas de réponse prolongée, le traitement peut être administré pendant de longues années alors même que le patient est en rémission complète. De plus, une réintroduction du traitement en cas de progression peut à nouveau fonctionner.

De même pour les délais entre chaque injection, la pharmacodynamie des immunothérapies étant particulière, la rémanence du produit est longue. Néanmoins, les injections sont prévues entre toutes les deux ou trois semaines selon les molécules. Certains médecins proposent ainsi d'espacer les injections en cas de rémission persistante. Ces initiatives personnelles interrogent la communauté scientifique mais il n'y a, à ce jour, pas d'essai clinique permettant de trancher.

### Changement des modalités de financement

Certains médecins vont même jusqu'à imaginer de nouvelles modalités de financement de ces thérapeutiques. « On a changé le paradigme du traitement du cancer du poumon, pourquoi pas le mode de financement ? » Ainsi est suggéré par exemple un paiement uniquement pour les répondeurs.

## 7. Vision de l'accès à l'innovation en France

### Inquiétude ?

A la question « Etes-vous inquiets pour l'accès à l'innovation de vos patients actuels ou futurs ? », les réponses sont tranchées. En effet, 50% des interrogés sont inquiets, principalement les médecins plus jeunes alors que l'autre moitié estime qu'« Il existe des freins, mais pas d'inquiétude ».

On soulignera que l'absence d'inquiétude concerne les patients bénéficiant d'une protection sociale. « Je suis inquiet pour les patients précaires, par exemple pour les patients étrangers sans sécurité sociale que l'on ne peut pas traiter correctement. »

### Perspectives

L'accès à l'innovation est comparé à la situation à l'international. Certains cliniciens critiquent un système d'attribution du prix et du remboursement un peu plus lent en France par rapport aux Etats-Unis mais ce retard est probablement dû à des négociations plus musclées.

## IV. Conclusion

En Oncologie Thoracique, l'avènement de l'immunothérapie a constitué un espoir sans précédent avec des survies prolongées pour des patients métastatiques antérieurement au pronostic catastrophique. Ce changement de paradigme du traitement du cancer du poumon métastatique est responsable d'un bouleversement à la fois de la manière dont les médecins abordent leurs patients, des options thérapeutiques mais également de la manière dont ils prescrivent et du système de soins.

Il apparaît que l'ensemble des médecins interrogés est conscient de la problématique du coût des traitements antinéoplasiques innovants et du risque que ce dernier se majore compte tenu de la multiplication des indications des immunothérapies.

Au vue de cette problématique, ils estiment qu'il s'agit d'une réflexion qu'il faut mener à plusieurs : de l'industriel au patient en passant par le pharmacien et le médecin. Le médecin occupe dans cette dynamique une place particulière en ce qu'il est celui qui initie la prescription.

Plus que jamais, il convient d'harmoniser les prises en charge et de réfléchir à plusieurs afin d'augmenter les chances d'attribuer « le bon traitement au bon patient au bon moment ». Pour cela, la recherche doit encore apporter des réponses notamment en ce qui concerne l'utilisation des biomarqueurs à bon escient.

Cette problématique est d'autant plus importante dans le système de santé français, « il y a un devoir de respect des règles de prescription compte tenu de la gratuité des soins ».

## **V. Entretiens avec les pharmaciens**

### **1. Déroulement et analyse des entretiens**

Deux pharmaciens hospitaliers aux profils différents ont été interrogés dans le cadre de ce travail. Il s'agit d'une pharmacienne exerçant dans un centre hospitalier régional depuis plus de 10 ans et d'un pharmacien hospitalier universitaire exerçant dans un CHU depuis plus de 10 ans, ancien membre de la Commission de la Transparence.

Il s'agissait d'un entretien libre, avec néanmoins certaines thématiques qui avaient été identifiées comme intéressantes à discuter et qui ont fait l'objet de questions spécifiques si non évoquées :

- rôle du pharmacien
- gestion des stocks d'immunothérapie
- modification du fonctionnement des pharmacies hospitalières
- relation médecin-pharmacien
- rôle du médecin vu par le pharmacien

Compte tenu du fait que seuls deux entretiens ont été réalisés, ces derniers ont été analysés individuellement.

### **2. Pharmacienne 1**

#### Rôle du pharmacien

Avec l'avènement de l'immunothérapie et plus globalement l'augmentation notable des thérapeutiques innovantes, le pharmacien hospitalier a un rôle crucial à la fois dans la gestion des commandes et des stocks de ces thérapeutiques onéreuses mais également un rôle de contrôle que les molécules prescrites sont bien inscrites dans la liste en sus et pour lesquelles il convient de demander un remboursement. Ils ont aussi un rôle d'« arbitre » en ce qu'ils surveillent les prescriptions faites par les médecins pour s'assurer que l'indication est respectée et donc le remboursement pourra être effectué.

« C'est hors GHS pour nous, pour rester dans les clous, pour se faire rembourser, c'est un gentil casse-tête. T'es obligé de tout regarder. L'inscription au Journal Officiel, les codes listes en sus, les produits sans listes en sus qui ne sont pas remboursés ... »

Cela est responsable d'une surcharge de travail nouvelle, « la dimension économique ça fait partie de mon quotidien » mais l'interrogée perçoit cette activité comme non obligatoire « ça ne sort pas de ma paie, je pourrais laisser passer. Mais il faut penser à la gestion des ressources en général ».

#### Gestion des stocks d'immunothérapie

La gestion des stocks d'immunothérapie constitue également une dimension importante. Les commandes sont différentes que pour les chimiothérapies, elles sont faites toutes les semaines et non tous les mois : « Toutes les semaines, ça coûte trop cher. On est souvent un peu juste mais enfin quand t'as un flacon qui coûte pas moins de 1000 euros, t'hésites à faire des provisions ».

Par ailleurs, des systèmes alternatifs ont été envisagés pour éviter les pertes dites aussi reliquats. Ainsi, les flacons non complètement consommés sont recyclés pour d'autres patients, en respectant un délai de conservation de maximum 24 heures conseillé par le laboratoire « même si le rationnel pharmacologique est délirant ». En cas de molécule peu prescrite et non consommée pour un patient, un système de troc avec les centres hospitaliers adjacents peut se mettre en place pour liquider les stocks restants. L'interrogée se plaint du fait qu'il n'y ait pas de recommandations particulières émanant des institutions pour la meilleure gestion des stocks et pour autoriser le « recyclage » des produits.

## Modification du fonctionnement des pharmacies hospitalières

La dimension économique, bien que toujours existante dans le fonctionnement de la pharmacie hospitalière, a pris une place prépondérante. Aux commandes et à la gestion des stocks, s'ajoute un travail conséquent de vérification des prescriptions pour les bonnes indications et dans un cadre de remboursement connu. « Auparavant une chimio fabriquée non administrée c'était poubelle, point barre. Sauf que maintenant c'est 3000€ donc on réfléchit. »

Cela a renforcé les discussions avec les médecins, régulièrement sollicités pour justifier leurs prescriptions.

## Relation médecin-pharmacien

Lorsque les thérapeutiques sont prescrites dans le cadre de l'AMM avec une inscription sur la liste en sus, il n'y a pas de souci particulier. La question se pose lorsqu'un prescripteur souhaite prescrire un traitement pour lequel il y a l'AMM mais pas le remboursement.

C'est le cas par exemple de l'Abraxane, traitement prescrit en 3<sup>ème</sup> ligne dans le cancer du pancréas métastatique. Dans ce petit centre, de telles prescriptions peuvent être validées, à la demande du prescripteur, après discussion avec la Pharmacie et autorisation du Directeur.

L'interrogée souligne que cela est possible car les patients qui requièrent ce type de prescriptions particulières sont peu nombreux. « On peut se permettre quelques écarts de temps en temps. »

## Rôle du médecin vu par le pharmacien

La responsabilité médicale est soulignée ainsi que l'investissement de certains médecins dans ces considérations.

« C'est aux dirigeants de prendre des décisions parce que là tout ce qu'ils font c'est rejeter sur les docteurs la responsabilité de dire non à des gens alors qu'eux ont obligation de donner le meilleur de la science à chaque patient. S'il y a une famille qui réclame, c'est eux qui iront au procès, c'est facile, non ? »

Ainsi, elle souligne des exemples concrets de décisions médicales qui ont pour fondement une réflexion économique.

Dans le cancer du poumon métastatique, a été récemment décidé dans cet hôpital de prescrire en 2<sup>ème</sup> ligne une immunothérapie par atezolizumab plutôt que celle qui était initialement prescrite par nivolumab parce que cela revenait moins cher. Les deux molécules citées ont l'AMM dans la même indication mais il n'y a ce jour, aucune comparaison entre ces deux traitements.

Un autre exemple, la décision d'administrer le nivolumab toutes les trois semaines versus toutes les deux semaines en cas de stabilité de la maladie au bout de deux ans.

Ces exemples soulignent la collaboration entre pharmacie et prescripteurs afin de trouver des solutions permettant l'accès à ces traitements aux patients tout en diminuant les coûts.

### Critiques du système actuel

Enfin, elle souligne que la soutenabilité de la situation actuelle est due au fait que nous sommes « dans un pays merveilleux ». « Parce que sinon il y a pleins de patients qui n'auraient pas les moyens de se traiter correctement. »

## 3. Pharmacien 2

### Rappel du fonctionnement de la Commission de la Transparence

Le pharmacien commence par rappeler le rôle de la commission de la Transparence. Même si cette dernière ne décide pas du remboursement d'un médicament, elle y participe indirectement pas l'attribution des SMR et AMR. Son rôle est par ailleurs consultatif.

Néanmoins l'ASMR conditionne l'inscription sur la liste en sus. Par exemple, désormais l'inscription sur la liste en sus est automatique pour les ASMR de I à III.

### Rôle du pharmacien

« Je ne suis pas gardien ». Le sujet n'est pas de ne pas traiter les patients ou de se mettre en opposition avec les prescripteurs mais les choses se complexifient et chacun doit en prendre conscience.

Pour un pharmacien, les vérifications avant étaient relativement faciles. Avant, une molécule était inscrite ou non sur la liste en sus, désormais elle peut être inscrite puis en sortir, ou figurer que pour quelques dans quelques indications. L'interrogé insiste sur la vigilance dont il faut faire preuve pour prévenir des risques financiers pour l'hôpital, un rôle également d'informer les prescripteurs.

Si la thérapeutique n'est pas remboursée, il y a un risque financier pour l'établissement, une prise de décision à prendre. Discussion au cas par cas avec le prescripteur et avec les décideurs.

### Modification du fonctionnement des pharmacies hospitalières

Les choses se resserrent actuellement, il y a une augmentation des contrôles avec des risques financiers pour l'hôpital. Il faut donc plus que jamais appliquer les règles.

Avant le mois d'Avril, le pharmacien devait faire parvenir les codes UCD en vue d'un remboursement.

Depuis Avril, demande plus d'informations sont transmises : indication exacte, numéro patient anonymisé, structure, prescripteur, identification exacte des hors référentiel.

Cela contribue à changer le contexte de la problématique. Initialement, problématique plutôt discutée en interne entre pharmaciens-prescripteurs-décideurs, désormais « on leur envoie tout » avec par conséquent, une possibilité de contrôles plus ciblés.

### Relation médecin-pharmacien

Le pharmacien indique que la relation peut être compliquée, surtout si le prescripteur avance que « ce n'est pas toi qui est devant le patient ». Pour les décisions de traitements, l'essentiel se fait selon la déclaration du médecin. « Certains nous mentent. »

Par ailleurs, ces discussions ont conduit à la création d'une Commission du Médicament locale qui permet de discuter des prescriptions hors référentiels. On y distingue les prescriptions urgentes ou non urgentes. Pour les urgences, une justification est requise auprès du prescripteur mais le produit est administré. Pour les prescriptions non urgentes, le produit n'est pas administré tant que le prescripteur n'a pas justifié sa prescription

### Rôle du médecin vu par le pharmacien

L'interrogé est conscient des difficultés qui s'imposent au prescripteur en terme de prise de décision. Lorsqu'une molécule n'est pas remboursée, on n'a pas dit qu'il ne fallait pas l'utiliser, c'est une réflexion nationale. « A titre personnel, le prescripteur peut vouloir la proposer à son patient mais il faut qu'il puisse la justifier. Mais il peut aussi s'autocensurer. Il est important aussi de se demander, de quoi le patient a-t-il envie ? »

### Inquiétudes et perspectives

« L'innovation n'est pas le gage d'apport majeur. La vraie innovation, on ne pose pas la question de la rembourser. La vraie question c'est comment communiquer entre le corps médical, les patients, les pharmaciens, les décideurs pour faire des choix ? La Grande-Bretagne a choisi, on peut critiquer ce choix mais elle a choisi. »

Pour l'interrogé, « chacun où il est, il peut quand même intervenir sans reporter la responsabilité ailleurs. Les choses se resserrent sérieusement. Le nombre de molécules inscrites sur la liste en sus ne cesse d'augmenter mais l'enveloppe reste fermée. Il y a des décisions à prendre. »

# Discussion

---

## I. Discussion de la méthodologie

### 1. Sélection des interrogés

La sélection des interrogés n'est pas représentative de l'ensemble des prescripteurs en Oncologie Thoracique. Malgré une tentative d'interroger des médecins différents par leur mode d'exercice, aucun médecin exerçant en clinique privée n'a pu être rencontré.

### 2. Analyse des résultats

A la fin de l'analyse des résultats, il semblerait que nous ne soyons pas arrivés à saturation des données tant les échanges avec les interrogés étaient riches et auraient pu se poursuivre. Concernant l'analyse des résultats, nous avons choisi d'accorder une importance particulière aux verbatims comme forme la plus pure et la moins biaisée des expressions des interrogés. L'analyse peut également avoir été limitée par le manque d'expérience dans les études qualitatives.

### 3. Critiques

#### Points forts

L'originalité de ce travail réside dans son positionnement du point de vue du prescripteur. La bibliographie existante sur le sujet se constitue principalement de réactions polémiques de la part de la société civile et de professionnels de santé. On notera l'existence d'un travail analogue réalisé par le CHU de Tours qui consacre une partie au point de vue de prescripteur mais il s'agit d'un travail descriptif, sans protocole expérimental (44).

#### Points faibles

La contrainte de temps n'a pas permis d'interroger suffisamment de médecins. Par ailleurs, nous aurions souhaité explorer davantage la problématique en interrogeant d'autres pharmaciens et en étendant aux dirigeants hospitaliers pour avoir une vision de la problématique à l'échelle d'un hôpital.

#### **4. Perspectives vis-à-vis de ce travail**

Il s'agit là d'un travail exploratoire préliminaire qui vise à identifier les principales problématiques en lien avec la question. Il s'agissait également d'évaluer si les prescripteurs étaient enclins à partager sur ce sujet.

Au vu des résultats, il serait intéressant de poursuivre ce travail en interrogeant davantage de praticiens mais également en étendant aux pharmaciens hospitaliers plus largement et aux dirigeants hospitaliers pour avoir une perspective plus globale.

Un autre aspect de la question que nous n'avons pas eu le temps d'explorer mais qui paraît fondamental est la représentation que se fait le grand public des thérapeutiques innovantes et la perception de cette dimension économique. Autant de sujets auxquels il conviendrait de consacrer des travaux ultérieurs.

## **II. Synthèse et discussion des principaux résultats**

### **1. L'immunothérapie : un espoir**

Bien que le système immunitaire soit depuis longtemps exploré comme piste potentielle de la lutte contre le cancer, l'immunothérapie sous sa forme actuelle a profondément modifié le traitement du cancer grâce aux résultats spectaculaires obtenus dans certaines localisations cancéreuses notamment les cancers du poumon et le mélanome. Dans ces pathologies particulièrement meurtrières, elle a permis d'obtenir des réponses sans précédent chez des patients lourdement atteints et a suscité de ce fait de nombreux espoirs.

#### **Un espoir pour les patients**

Il s'agit d'une avancée majeure pour les patients, source de beaucoup d'espoir mais aussi des réactions plus nuancées. Alors que l'on pourrait s'attendre de la part des associations de patients à un plaidoyer en faveur d'un accès aux thérapeutiques onéreuses pour tous indépendamment du coût, la Ligue Nationale Contre le Cancer a publié des propositions (45) parmi lesquelles « la prescription pertinente comme outil d'équité dans l'accès aux médicaments innovants » invitant à surveiller et à mesurer la pertinence des prescriptions. Cela s'est également soldé par le lancement d'une pétition en 2016 <https://www.cancers-chers-medicaments.fr/>.

On soulignera aussi la Campagne de Médecins du Monde baptisée le Prix de la Vie (13). Une campagne choc visant à dénoncer le prix trop élevé des médicaments en insistant plus particulièrement sur le rôle de l'industrie pharmaceutique. Cette campagne principalement par le biais d'affiches, a fait l'objet de censure avec interdiction d'affichage sur l'espace public par les compagnies d'affichage qui avançaient le risque de réactions négatives de la part de l'industrie pharmaceutique que pourraient susciter ces affiches ainsi que la référence à des maladies graves qui pourraient être perçue comme choquante par les personnes souffrant de ces pathologies.

Figure 8 : Affiches de la campagne de Médecins du Monde : Le prix de la Vie



Source : Médecins du Monde, Le Prix de la vie

Selon la presse (46,47) , l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité justifie sa décision dans une lettre envoyée à Médecins du monde : « Nous attirons tout particulièrement votre attention sur le risque de réaction négative que pourrait susciter l'axe de communication choisi de la part des représentants de l'industrie pharmaceutique. En effet, les entreprises ainsi mises en cause pourraient estimer qu'une telle campagne porte atteinte à leur image, leur cause un grave préjudice et décider d'agir en ce sens. »

### Un espoir pour les médecins

Il s'agit également d'un espoir pour les médecins, qu'ils soient chercheurs ou non. D'une part car cela rajoute une arme à l'arsenal thérapeutique contre le cancer mais également parce que cela a ouvert un champ nouveau pour la recherche à la fois clinique et fondamentale.

Décrite comme « une bouée inespérée » par un médecin interrogé, cela souligne ce changement radical dans le monde de l'oncologie thoracique et cet espoir d'avoir, « enfin quelque chose qui marche ». On retrouve ainsi sans surprise les champs lexicaux du merveilleux et de l'espoir dans les discours.

## Un espoir véhiculé par les médias

Le message véhiculé par les médias a largement contribué à diffuser le message de la révolution que représente l'arrivée de l'immunothérapie en oncologie. Certains prescripteurs précisent ainsi que les patients arrivent en consultation demandeurs d'immunothérapie, portés par ce message d'espoir.

Une simple recherche des articles publiés en lien avec l'immunothérapie rejoint les champs lexicaux développés par les cliniciens. On retrouve ainsi « Immunothérapie: Nobel salue une révolution contre le cancer » (L'Express, Stéphanie Benz, Octobre 2018) , « l'immunothérapie : une révolution pour la prise en charge du cancer du poumon » (Le Figaro, Pr Jacques Cardanel, Janvier 2018) , « l'immunothérapie fait reculer le cancer du poumon » (Journal du Dimanche, 2 Juin 2019, Juliette Demey), ou encore « Cancer : l'immense espoir de l'immunothérapie intra-tumorale » (franceinfotv, Véronique Julia, 16 Avril 2019).

Ce type d'article soulignant les résultats prometteurs de l'immunothérapie abondent généralement au moment de la révélation des résultats de principaux essais cliniques lors des grands rendez-vous de l'Oncologie que constituent le Congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui se déroule tous les mois de Juin à Chicago et le congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) en Septembre-Octobre dans différentes villes d'Europe.

## Une réalité plus nuancée

Si l'apport de l'immunothérapie est indéniable, il convient néanmoins de souligner quelques réserves. L'immunothérapie n'a, à ce jour, pas démontré son efficacité dans l'ensemble des localisations cancéreuses même si les recherches se multiplient.

Par ailleurs, tous les patients ne sont pas répondeurs ; on estime qu'entre 20-30% des patients sont répondeurs dans le cancer du poumon métastatique par exemple d'où l'intérêt des développer des biomarqueurs fiables qui permettraient d'identifier les bons répondeurs à ce traitement.

De ce fait, on notera la précaution des cliniciens envers les patients demandeurs spécifiquement d'immunothérapie « il ne faut pas la survendre ». Dans d'autres localisations, les patients ayant entendu parler d'immunothérapie peuvent également l'évoquer et expliquer que, à ce jour, l'immunothérapie n'est pas indiquée dans leur cas est fréquemment source de déception pour le patient et sa famille.

## De nouveaux défis

Les défis soulevés par l'immunothérapie sont nombreux tant sur le plan clinique, de la recherche que du fonctionnement du système santé (21). Sur le plan clinique, le mode d'action des traitements est radicalement différent de celui des chimiothérapies et implique que les professionnels de santé se forment à la bonne prescription et surveillance de ces traitements. Une vigilance toute particulière est accordée à la gestion de la toxicité de ces thérapeutiques nouvelles, encore trop méconnue en dehors des médecins spécialistes.

Ainsi, un épisode de diarrhées qui pourraient constituer un effet secondaire classique d'une chimiothérapie, constitue un signe d'alerte pouvant conduire à une colite d'une particulière gravité en l'absence de diagnostic précoce et d'une prise en charge adéquate qui repose sur l'administration sans tarder d'une corticothérapie.

Sur le plan de la recherche, les défis sont innombrables tant en termes de recherche clinique que fondamentale. En recherche clinique, comment placer l'immunothérapie par rapport aux autres traitements ? Monothérapie ? Association ? A quel stade de la maladie ? Combien de temps ?

La recherche fondamentale se concentre sur l'identification des nouveaux acteurs du système immunitaire, potentiels cibles des immunothérapies du futur (48).

En ce qui concerne le système de santé, les défis sont nombreux de l'organisation des services hospitaliers à la gestion des budgets hospitaliers en passant par l'adaptation du circuit du médicament à l'arrivée massive de molécules innovantes sur le marché.

## **2. Changement de paradigme de la prise en charge du cancer du poumon métastatique**

En moins de cinq ans, l'immunothérapie a bouleversé le traitement du cancer du poumon avec des perspectives très prometteuses en situation métastatique (49). Actuellement, l'immunothérapie est prescrit dès la première ligne métastatique et demain, en situation adjuvante et néo-adjuvante.

### Définition du paradigme

Dans le dictionnaire Larousse, on retrouve qu'un paradigme, du grec παραδειγμα (exemple, modèle), est « en grammaire traditionnelle, ensemble des formes fléchies d'un mot, pris comme modèle. En linguistique structurale, ensemble des unités qui peuvent commuter dans un contexte donné. En doctrine économique, choix de problèmes à étudier et des techniques propres à leur étude ».

Thomas Samuel Kuhn précise son utilisation dans le domaine de la science en précisant qu'un paradigme naît « d'une découverte scientifique universellement reconnue qui, pour un temps, fournit à la communauté de chercheurs des problèmes type et des solutions »(51). Kuhn insiste sur le fait qu'avec le changement de paradigme, la manière de percevoir et de comprendre la réalité se modifie profondément. « Bien que le monde ne change pas après un changement de paradigme, l'homme de science travaille désormais dans un monde différent. » Il s'agit donc d'un changement radical de modèle qui invite à reconsidérer l'ensemble du cadre nosologique.

### Bouleversement

L'appropriation du terme « paradigme » par les cliniciens est donc lourde de conséquences en ce qu'ils conçoivent l'arrivée de l'immunothérapie comme un profond bouleversement dans leur système de pensée.

Cela est d'autant plus vrai que ce bouleversement s'est imposé en pratique clinique en moins de cinq ans ce qui sous-entend à la fois une grande capacité d'adaptabilité des professionnels de santé mais également un devoir d'actualisation permanent des savoirs.

### Omniprésence de l'immunothérapie

On note, notamment dans le domaine de la recherche en cancérologie, une omniprésence de l'immunothérapie. Il semblerait que l'arrivée de l'immunothérapie ait freiné en contrepartie toute autre perspective d'avancée scientifique.

Un exemple intéressant est développé par un des interrogés qui compare l'avènement de l'immunothérapie en Oncologie à celui de la voiture électrique dans le monde de l'automobile. « Tout le monde s'est engouffré là-dedans comme les constructeurs de bagnole se sont engouffrés dans la voiture électrique et on a arrêté de discuter. C'est l'avenir, on change le paradigme du traitement systémique du cancer. Bon, je ne suis pas contre. La bagnole électrique non plus. Mais faut m'expliquer que ça pollue moins. Faut m'expliquer comment on fait l'énergie de la voiture électrique, comment on assume tout ce qui a autour, ce qu'on va faire des batteries des voitures électriques. »

Il souligne ainsi la nécessité d'avoir plus de données sur l'efficacité de l'immunothérapie, d'en préciser les indications mais également la nécessité d'avoir une vision à long terme. Par ailleurs, ce dernier souligne en contrepartie l'absence de nouvelle molécule de chimiothérapie dans le cancer du poumon depuis plusieurs décennies. « Que fait-on des patients non répondeurs à l'immunothérapie ? »

### **3. L'importance de la casuistique**

Dans notre travail, la majorité des médecins interrogés a développé un cas particulier de patient répondeur à l'immunothérapie qui venait compléter le cadre strict des recommandations.

L'expression de ces cas particuliers revêt une signification particulière pour les cliniciens. De formidables réussites mais également des exemples qui amènent à reconsidérer le paradigme, en questionnant la sélection des patients et en influençant ainsi indirectement la prise en charge des patients ultérieurs.

#### Historique

L'histoire de la médecine s'est construite à partir de la description de cas cliniques. La médecine hippocratique était une médecine de transmissions des savoirs, d'observation des maîtres auprès des malades. Le cas clinique aujourd'hui fait partie de la méthode d'évaluation des futurs médecins en ce qu'il est ce qui s'apparente le plus à une consultation médicale.

## L'observation clinique et l'Evidence Based Medicine

De nos jours, l'observation de cas cliniques, également appelée « case report » lorsque ces derniers sont publiés, n'est pas bien considérée au sein de l'Evidence Based Medicine qui a sacré les essais cliniques randomisés comme moyen privilégié d'accéder à la preuve scientifique.

Néanmoins, l'observation clinique en ce qu'elle constitue le pilier de l'apprentissage de la médecine, exerce un effet indéniable à la fois sur la personnalité et les prises de décisions futures du clinicien.

Cela se manifeste d'ailleurs dans l'apprentissage de la médecine où, régulièrement, l'interne commence son apprentissage de l'écriture d'article scientifique par la rédaction d'une observation clinique rencontrée lors de son exercice.

### Impact de la casuistique sur le prescripteur

Dans l'ouvrage *L'émergence des de la médecine scientifique*, est développé le fait qu'« il reste exceptionnel qu'un rapport de cas assure à lui seul une conclusion irrécusable. Ordinairement, il renforce la plausibilité d'une hypothèse avec des arguments forts en sa faveur, en attendant des études plus probantes » (52).

On peut supposer que cet effet est d'autant plus important qu'il s'agit de thérapeutiques nouvelles et que le clinicien va ainsi se nourrir de l'expérience des traitements de ses propres patients pour juger de l'efficacité des traitements « dans la vraie vie ». On peut sans doute y rattacher l'enthousiasme des prescripteurs qui constatent parmi leurs patients de formidables réponses à l'immunothérapie qualifiées de « miracles ».

Dans « The power of stories over statistics », (53) un pédiatre américain, expert de l'ictère néonatale raconte la force de persuasion que peut constituer une histoire particulière et la tentation de s'écarter d'une attitude recommandée, consensuelle du fait d'une précédente histoire particulière.

Cela peut avoir un impact plus important dans une situation d'incertitudes.

Dans « Judgement Under Uncertainty : heuristic and Biases » (54), les auteurs se sont justement intéressés à l'heuristique par laquelle un individu fait un choix dans une situation d'incertitude. Ils détaillent ainsi trois principes permettant la simplification du processus complexe d'évaluation des probabilités de chaque choix.

Ils distinguent ainsi trois principes heuristiques : l'heuristique de représentativité ou similitude, l'heuristique de disponibilité et l'heuristique d'ajustement.

Dans l'heuristique de représentativité, l'individu utilise des présupposés sur le sujet qui vont influencer sa prise de décision et risque ainsi de faire des rapprochements qui n'ont pas lieu d'être. Un des exemples cités dans l'article est celui de présenter un individu comme timide et de s'interroger sur son métier potentiel parmi lesquels libraires, ingénieur, agriculteur, etc. Le choix de l'interrogé se fait en fonction de ce qui lui a été transmis de la personnalité de l'individu et du stéréotype de métier qu'il estime le plus similaire, en l'occurrence le stéréotype du libraire.

Avec l'heuristique de disponibilité, il s'agit d'estimer la probabilité d'un événement extérieur par rapport à la probabilité d'un événement qui nous est connu. L'un des exemples cités est celui d'estimer le risque d'infarctus chez les personnes d'une cinquantaine d'années dans la population générale. Le choix sera dépendant de la répartition de cette pathologie au sein de son propre entourage.

Avec l'heuristique d'ajustement, une première estimation « spontanée » est faite puis ajustée pour arriver à une décision finale. Cette dernière peut être influencée par des données nouvelles ou des avis extérieurs.

Ces théories ne rendent pas compte du processus complexe de la décision mais permettent de nuancer l'omniprésence des statistiques notamment en ce qui concerne la prescription médicale. On retrouve dans la prise de décision un impact non négligeable, quoique difficilement chiffrable, des expériences antérieures du praticien et des conséquences de ses choix.

#### **4. Le respect des recommandations**

Le respect des recommandations = une exigence

En marge de l'importance de la casuistique, tous les médecins interrogés insistent sur l'importance du respect des recommandations actuelles.

Cela suggère un effort important pour le médecin dans ce monde de connaissances qui évoluent rapidement, un impératif de mise à jour des connaissances. Dans le domaine de l'Oncologie Thoracique, les recommandations européennes de prise en charge sont réactualisées de manière annuelle voire semestrielle selon les avancées (37). L'obsolescence potentielle des recommandations fonction des avancées de la science requiert une vigilance particulière de la part des cliniciens.

Particularités individuelles du patient

A ces recommandations générales, comment intégrer les particularités du patient ? En Oncologie, on parle de plus en plus de traitement personnalisé du patient (55). Malgré cet intitulé, il ne s'agit pas à proprement parler d'adapter au patient mais plutôt aux caractéristiques génétiques et moléculaires de la tumeur que le patient présente et de proposer un traitement ciblé contre les altérations génomiques retrouvées au sein de la tumeur.

Il s'agit d'une des ambitions du CARPEM (Cancer Research for Personalized Medicine) qui réunit plus de 350 médecins et chercheurs dédiés aux soins et à la recherche en oncologie et dont l'un des défis est « d'apporter des solutions qui amélioreront le pronostic des patients en définissant mieux leur maladie, en identifiant de nouvelles cibles thérapeutiques » (56).

On peut également citer l'essai Moscato(57), mené à l'Institut Gustave Roussy qui s'intéressait à la prise en charge des patients présentant des cancers très évolués pour lesquels il n'y a pas de thérapeutique consensuelle disponible et qui se proposait d'effectuer une analyse génomique complète de leur tumeur et de les traiter selon les altérations génomiques présentées, indépendamment de la localisation cancéreuse initiale. Cette approche souligne la place prépondérante accordée à la biologie de nos jours d'autant plus que cet essai fut concluant,

apportant une preuve de l'intérêt des analyses génomiques à haut débit dans le cancer même si cela se doit d'être confirmé sur des séries plus fournies.

L'intégration des données génomiques dans le processus de décision associée à la perpétuelle arrivée de nouveaux essais cliniques tendent à transformer la décision médicale en oncologie et supposent un réel effort d'adaptation et de formation des professionnels de santé (58).

## **5. La discussion avec les autres professionnels**

### La RCP : un espace d'échange

Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires furent introduites par le plan cancer 2003-2007 (59) et la circulaire du 22 février 2005 de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) relative aux soins en cancérologie (60). Elles permettent au médecin référent de chaque patient de présenter le dossier de son patient pour discuter de la prise en charge adéquate à la lumière des référentiels en place s'ils existent ou, le cas échéant, d'adopter une position collégiale. Elles sont donc un espace privilégié d'échanges.

Même si cet avis est consultatif et ne s'impose pas au médecin référent, les médecins interrogés soulignent l'importance de la RCP surtout lorsqu'il s'agit de dossiers difficiles ou de situations particulières qui ne s'intègrent pas aux référentiels habituels. La RCP peut également être perçue comme un espace de partage de la responsabilité médicale, le médecin n'étant plus seul face à son patient et à sa décision médicale mais bénéficiant de l'avis de ses pairs.

### Importance de la pluridisciplinarité

La pluridisciplinarité, indispensable au déroulement d'une RCP, étend cette notion d'échanges non seulement aux spécialistes d'un même domaine mais également à d'autres professionnels de santé du radiologue à l'anatomopathologiste en passant par l'infirmier d'annonce. Cette complémentarité des approches joue un rôle important à la fois pour discuter de la meilleure prise en charge pour un patient donné mais également à visée pédagogique entre professionnels d'un même domaine au sens large.

### Relation avec les pharmaciens

Les pharmaciens ont toujours été impliqués en oncologie, le premier article référencé dans Pubmed revient à Kaiser en 1948 (61). Cette collaboration s'est faite plus importante qu'à la fin des années quatre-vingts ont été mis en place des pharmacies centralisées pour la préparation des médicaments visant à protéger l'ensemble des intervenants de la santé des effets potentiellement délétères associés à l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux (62).

La modification de la pharmacopée anti-cancéreuse a également entraîné une diversification des rôles potentiels des pharmaciens. Ils jouent un rôle essentiel de contrôle des prescriptions hospitalières mais aussi dans la surveillance et la déclaration des effets indésirables. A l'ère des thérapies ciblées par voie orale, ils participent également à l'éducation thérapeutique des patients.

Les deux dernières décennies ont confirmé l'importance de compter sur la contribution des pharmaciens avec le développement de nombreux nouveaux médicaments coûteux, reposant sur de nouvelles approches thérapeutiques et intégrant la pharmacogénomique.

Ce rôle prépondérant des pharmaciens est perçu par les cliniciens qui, pour certains, invitent les pharmaciens à participer aux RCP d'oncologie afin de participer également aux discussions concernant les décisions thérapeutiques.

## **6. Les connaissances des cliniciens en médico-économie**

### Connaissances accrues et conscience de la problématique

Discuter de la problématique du coût des traitements innovants avec des cliniciens a permis de constater qu'ils étaient conscients de cette problématique, et pour certains connaisseurs des méthodes d'évaluation médico-économiques et du circuit du médicament.

Dans une étude américaine récente (63) réalisée auprès de plus de 1000 médecins prenant en charge des patientes atteintes de cancer du sein parmi lesquels des chirurgiens, des oncologues et des radiothérapeutes, il apparaît que les oncologues avaient un niveau de conscience de la problématique importante et plus élevée que les autres professionnels de santé. Cela peut être corrélé à la prescription au quotidien de ces traitements et aux nombres grandissants de publications s'intéressant à la médico-économie dans le domaine de l'oncologie. Développer les connaissances des cliniciens en médico-économie pourrait permettre de redéfinir le rôle des cliniciens et leur capacité à influencer les décisions concernant le prix de ces traitements (64,65).

### Investissement de leur rôle

Pour les cliniciens interrogés, il ne s'agit pas d'une simple prise de conscience de la problématique mais également de l'investissement de leur rôle en émettant des commentaires et proposant des solutions à la fois en terme d'arbitrage entre les traitements, de responsabilité des financeurs et du décideur mais également de l'application au quotidien.

Certains d'entre eux font preuve d'un investissement plus conséquent en ce qu'ils sont investigateurs de Programme de Recherche Médico-Economique qui sont des recherches ayant pour objet l'évaluation médico-économique des technologies de santé à vocation diagnostique, thérapeutique ou de dépistage, préalablement validées lors d'un essai clinique (66).

L'objectif principal étant médico-économique, on peut facilement imaginer que ce type de démarche requiert de la part d'un clinicien des connaissances différentes de son activité habituelle et souligne un intérêt pour ce domaine.

#### Avis du pharmacien

Questionner des pharmaciens sur le rôle des médecins par rapport à leurs prises de décisions a permis par ailleurs d'explorer ce rôle d'un point de vue extérieur. « C'est aux dirigeants de prendre des décisions parce que là tout ce qu'ils font c'est rejeter sur les docteurs la responsabilité de dire non à des gens alors que eux ont obligation de donner le meilleur de la science à chaque patient. » Cette réflexion de la part d'un pharmacien est importante en ce qu'elle apparaît comme une validation externe du rôle du médecin et vient corroborer les propos de ces derniers sur la responsabilité médicale qui incombe au prescripteur.

### **7. Un système de santé « magique » : l'exception française**

#### Fonctionnement du système français

Le système de santé français repose sur le principe de solidarité. La solidarité est au cœur du lien social ; c'est tout un ensemble de droits et de devoirs réciproques entre les personnes, les institutions, les professionnels, etc. L'Assurance Maladie organise un système de droits selon les besoins en mutualisant, entre biens portants et malades (des solidarités dites horizontales) des contributions obligatoires, dues selon les ressources (des solidarités dites verticales) (67).

#### Comparatif avec les autres systèmes de santé

Le système de santé français fondé sur la solidarité est une spécificité française avec des restes à charge pour le patient pris en charge pour un cancer qui reste faible par rapport aux autres pays. Cette vision solidaire de la santé influence la communication entre les oncologues et leurs patients concernant le prix des traitements. Ainsi, ces discussions sont rares et souvent perçus comme inappropriés à la fois par les patients que les médecins.

Aux Etats-Unis, la discussion entre les patients et leurs médecins concernant le prix de leur prise en charge est plus fréquente car, en l'absence d'assurance privée, le reste à charge pour les patients est extrêmement élevé (68–70). On retrouve ainsi dans une étude récente (71), que dans 45% des cas, les patients discutent avec leurs oncologues de la toxicité économique des traitements, ces discussions concernant principalement des questions d'assurance et de baisses de revenus ou pertes de capital en lien avec la perte d'activité professionnelle.

Le système de santé britannique quant à lui, le « National Health Service » (NHS), fondé en 1948, est national et financé par l'impôt. Concernant la prise en charge des thérapeutiques innovantes, ils ont adopté les résultats des évaluations médico-économiques comme critère de remboursement (72) ou non des thérapeutiques avec des seuils dépendants des pathologies.

Quant aux pays en voie de développement, rappelons que le manque d'accès aux traitements anti-néoplasiques et aux méthodes de prévention est responsable de taux d'incidence et de mortalité sans précédent (73). Cela souligne l'importance des programmes de collaboration internationales (74) pour favoriser l'accès aux traitements.

La pluralité de fonctionnement des systèmes de santé étrangers invite à considérer les données médico-économiques des autres pays avec la plus grande prudence.

### Eloge du système français

Tous les interrogés ont ainsi souligné « la magie » du système français. L'immunothérapie amène à expliciter quelque chose de très positif et favorable du système de santé. Devant ce constat empreint de fierté, on peut saluer cet enthousiasme même si ce dernier est nuancé par la crainte que le système ne puisse pas continuer ainsi, « on ne va pas pouvoir financer ça à l'infini ».

## **III. Le rôle du médecin dans les arbitrages**

### **1. Le serment**

Dès le serment d'Hippocrate, on retrouve la notion de devoir du médecin à l'égard de son patient. « J'utiliserai le régime pour l'utilité des malades, suivant mon pouvoir et mon jugement; mais si c'est pour leur perte ou pour une injustice à leur égard, je jure d'y faire obstacle .» (75)

La finalité de la médecine est l'intérêt du malade: être utile ou ne pas nuire. Comme « être utile » est un idéal que le praticien ne peut pas toujours atteindre, il ajoute « ne pas nuire », c'est-à-dire qu'à défaut d'être utile, le médecin ne doit pas aggraver l'état du malade par une intervention intempestive. Au-delà des progrès accomplis depuis lors par la science médicale, cette dimension humaine de l'œuvre hippocratique est à l'origine première de l'humanisme, même entendu sous sa forme moderne des droits de l'homme.

On retrouve ces mêmes notions dans la Déclaration de Genève amendée en 2017 où il est également précisé que « j'exercerai ma profession avec conscience et dignité, dans le respect des bonnes pratiques médicales (...) mais également que je partagerai mes connaissances médicales au bénéfice du patient et pour les progrès des soins de santé ». On note ainsi une adaptation du serment aux enjeux de la médecine actuelle.

### **2. Le médecin : un lanceur d'alerte ?**

Dès l'avènement de l'immunothérapie, les oncologues furent les premiers à alerter la communauté scientifique de la problématique du prix des nouvelles thérapeutiques innovantes et l'inquiétude que des patients potentiels puissent en être écartés.

Dès 2009, l'American Society for Clinical Oncology (ASCO) publiait un guide invitant à considérer les aspects économiques de la prise en charge du cancer (76). En 2014, l'ASCO lançait une alerte (77) quant à l'émergence des nouvelles thérapeutiques innovantes et la nécessité d'anticiper l'arrivée sur le marché en nombre des molécules innovantes dans les vingt années à venir. Pour cela, ils insistent sur la nécessité d'utiliser dans le cadre de la recherche des critères de jugement cliniquement pertinents et précisaient également le positionnement du médecin qui, même s'il ne contrôle pas le prix des traitements, détermine la manière dont chaque traitement est prescrit et doit pouvoir s'en justifier.

En France, l'appel de 110 oncologues français a suivi de peu ce message d'alerte de leurs confrères américains. L'appel de 110 oncologues et hématologues français dans *Le Figaro* (78) fut l'initiative du Pr Jean-Paul Vernant, professeur d'hématologie et auteur des recommandations du troisième plan cancer, et Dominique Maraninchi, ancien directeur de l'Agence du médicament (ANSM) après avoir présidé l'Institut national du cancer (INCA).

Plus récemment, des oncologues espagnols se sont emparés de la question en publiant un article intitulé « This is a call to oncologists for action » (79) qui appelle à une prise de position beaucoup plus tranchée. Cet article s'adresse directement à la communauté des oncologues et pose la question suivante : les oncologues pourraient-ils jouer un rôle prépondérant de gardien de nos ressources en économie de la santé quand ils prennent des décisions médicales ? Ils concluent ainsi que les oncologues devraient aider les patients, les décideurs et les industriels à comprendre le sens réel des gains en santé, et transmettre qu'il doit y avoir des limites supérieures aux coûts. Les oncologues devraient jouer un rôle significatif dans les discussions en catégorisant les traitements qui apportent un gain cliniquement pertinent pour mériter un prix élevé, en précisant ce qui est rentable à quel prix et de manière plus importante, ce qui ne l'est pas. Saltz (80) estime ainsi que de la même manière que les oncologues évaluent le rapport bénéfice-risque de leur décision médicale, ils doivent accepter qu'il est de leur responsabilité de considérer la toxicité financière également. Pour Sulmasy (81), le devoir fondamental d'un oncologue est envers son patient mais les oncologues peuvent jouer un rôle en rationalisant les décisions prises au lit du malade et en s'impliquant activement dans les processus politiques et sociétaux qui régissent les politiques de santé en la matière.

Ces réflexions autour du prix des traitements innovants a exhorté la communauté scientifique à réfléchir à la valeur des traitements, défini comme le lien entre le coup d'une intervention et le bénéfice attendu (82). Des groupes experts comme l'ASCO (83) et l'ESMO (84) ont ainsi proposé des outils pour aider à définir cette valeur et faciliter les discussions concernant les options thérapeutiques avec les patients en fonction de cette valeur prédéfinie. Ces outils pratiques sont importants mais ne permettent pas d'intégrer la complexité de la question qui implique de nombreux acteurs et va au-delà de la prise de décision médicale en soulevant des questionnements fondamentaux que sont l'équité, la justice distributive, la valeur du soin, la relation médecin-patient et le rôle du médecin.

### 3. Justice et médecine

Quels objectifs de santé ?

S'interroger sur le rôle qu'un médecin peut avoir dans les arbitrages impose de s'interroger sur la valeur que l'on accorde à la santé (82,85) et la manière de la mesurer. Selon la définition de l'Organisation Mondiale de Santé, « la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

Pour Canguilhem, il n'y pas de norme en santé mais une capacité plus ou moins grande (ou incapacité) de l'individu à être normatif dans son environnement « le malade n'est pas anormal par absence de norme, mais par incapacité d'être normatif » (86).

L'économie dans le domaine de la santé est dite normative parce qu'elle travaille sur un objet, la santé, considéré comme désirable. On estime qu'il est désirable pour tout individu d'être en meilleure santé à un moment donné. L'individu effectue donc des choix, en cherchant donc à utiliser le mieux possible les ressources dont il dispose : il cherche à maximiser son bien-être sous la contrainte de ses ressources. Se pose alors la question de la hiérarchisation de ces critères de choix et le poids des préférences et des besoins.

Peut-on parler d'un besoin à satisfaire en matière de santé ? (87) Si oui, comment mesurer ce besoin et les démarches pour le satisfaire ? La qualité de vie, l'allongement de la vie, le bien-être ; et comment les mesurer ?

La difficulté étant que la valeur qu'un individu accorde à sa santé exprime une préférence individuelle or la réflexion sur la juste allocation des ressources invite à réfléchir sur un plan collectif. Comment réaliser cette exigence de justice par rapport à des préférences individuelles subjectives tout en respectant l'autonomie de l'individu ? Comment s'accorder en tant que société sur la part accordée à la santé ?

#### Bases théoriques

##### Le sens de la justice chez Aristote

Dans *Ethique à Nicomaque* (88), Aristote distingue la justice au niveau individuel de la justice au niveau collectif. La première est une vertu ; la seconde concerne les lois et relève de la raison. Il introduit une dimension civique à la notion de justice, « le juste est le bien politique, à savoir l'avantage commun ».

Il distingue également la justice corrective qui régit les échanges entre les individus selon des proportions arithmétiques de la justice distributive qui s'intéresse à la juste répartition des biens dans la collectivité selon des proportions géométriques et introduit ainsi la notion d'équité.

##### Approche utilitariste

Le principe utilitariste de Bentham consiste à considérer qu'il faut maximiser la quantité de bonheur au sein d'une société mais n'introduit pas de principe de priorisation. Il introduit la possibilité d'une proportion arithmétique dans une logique de justice distributive.

Dans « Introduction aux principes de la morale et de la législation » (89), il définit ainsi le « principe de l'utilité » tel que le bien-être (le bonheur) est la fin dernière de l'homme, et par conséquent la recherche du plaisir constitue le motif de toute action.

Ce principe sera repris et développé par Mill (90) qui y ajoute également une dimension sociale. « Chaque individu possède, dès aujourd'hui, la conviction qu'il est un être social ; et cette conviction tend à lui faire apparaître comme un besoin naturel la mise en harmonie de ses sentiments et de ses buts avec ceux de ses semblables. »

#### Théorie de la justice de Rawls

La théorie de la justice de Rawls (91), très prégnante aujourd'hui, s'oppose à l'utilitarisme et s'appuie sur un principe d'équité « la justice est prioritaire sur l'efficacité ».

« Personne ne connaît sa place dans la société, sa position de classe ou son statut social, non plus que personne ne connaît sa fortune dans la distribution des ressources naturelles et des capacités, son intelligence, sa force et autres choses similaires. Je vais même supposer que les parties ne connaissent pas leurs conceptions du bien ou de leurs penchants psychologiques particuliers. Les principes de justice sont choisis derrière un voile d'ignorance. »

Rawls soutient que les individus derrière le voile de l'ignorance choisiraient deux principes de justice:

- une logique de répartition : chaque personne a un droit égal aux libertés à condition qu'elles soient compatibles avec la liberté des autres.
- un principe de différence : qui affirme que nul n'a le droit de garder les avantages de sa position et que les inégalités sociales et économiques ne sont légitimes que si elles sont à l'avantage de tous et surtout au plus grand bénéfice des moins favorisés.

La justice pourrait ainsi être une chance égale d'atteindre un niveau équivalent de bien-être.

## 4. Justice distributive et équité

### Egalité versus équité

L'équité se définit, selon le Larousse, comme une « qualité consistant à attribuer à chacun ce qui lui est dû par référence aux principes de la justice naturelle ». Elle se distingue ainsi de l'égalité qui consiste à reverser à chacun la même part. Selon le principe d'équité, à chaque cas différents, une part différente.

### Le médecin face à l'équité

Dans *l'Ethique à Nicomaque* (88), Aristote pose la question de l'équité pour le médecin en précisant qu' « *Il faut au contraire savoir comment agir et comment partager justement. Or cela représente un travail ardu, plus considérable que de savoir ce qui est bon pour la santé. Car là aussi, le miel, le vin, l'ellébore, la cautérisation, l'amputation sont choses faciles à savoir. Mais comment user de ces moyens pour garantir la santé, à quel malade les appliquer et à quel moment, c'est tout le travail, pas moins, exigé pour être médecin* ».

## 5. Comment faire un choix ?

La question qui se pose à terme pour le clinicien, dans un contexte de contrôle de ressources publiques, est comment répondre aux besoins de santé d'une population de manière juste lorsque les ressources allouées ne permettent pas de tous les satisfaire ? Ou permettent d'en satisfaire certaines au détriment d'autres ?

En matière de justice distributive, le médecin a un premier rôle à jouer à travers le respect des indications des thérapeutiques. Ce respect des indications est une première étape permettant d'assurer une juste répartition en fonction de l'état de santé de patient, indépendamment du médecin et du lieu de prise en charge.

Par ailleurs, faut-il envisager une allocation des ressources identique à chaque citoyen ou selon l'intérêt que peut avoir chacun ? Quelles préférences sont acceptables ou légitimes ?

En matière d'équité, la décision médicale ne doit pas se faire au sacrifice de l'intérêt d'autres patients.

### La gestion de l'incertitude

Si l'on estime que le médecin se doit d'effectuer un choix juste, il doit alors disposer de l'ensemble des éléments lui permettant d'effectuer un choix fondé sur des preuves. Malgré des données de la littérature de plus en plus riches concernant l'efficacité de l'immunothérapie en Oncologie Thoracique, cela rajoute une difficulté supplémentaire à la démarche du clinicien.

Pour reprendre une phrase d'un des interrogés lorsqu'il présente l'immunothérapie à ses patients : « Je lui dis que ce médicament est au moins aussi efficace que la chimiothérapie, sinon plus. »

Le prescripteur se retrouve ainsi, au moment de la présentation de la thérapeutique à son patient et donc à fortiori au moment de la prescription, dans une situation d'incertitude quant au meilleur choix de traitement à proposer. Cela rappelle le concept d'équipoise clinique (92), cet état de controverse collectif quant à la supériorité d'un traitement comparateur, structurant pour pouvoir justifier de la randomisation dans un essai clinique.

Cette incertitude questionne également le ratio entre la différence de prix et d'efficacité des traitements. Vu la différence des coûts, on s'attend à une différence d'efficacité substantielle. Cela contraste avec la notion de « révolution » et peut expliquer les ratios coûts-efficacités très élevés des immunothérapies (93).

## 6. Responsabilité médicale

La question de l'équité et du choix juste entraîne celle de la responsabilité médicale. Différents types de responsabilité entrent ainsi en jeu : responsabilité juridique, responsabilité morale vis-à-vis de son patient mais également une responsabilité de justice distributive afin de pouvoir garantir à terme des traitements à tous les patients qui en ont besoin.

Interroger les prescripteurs sur ces questions revient à discuter indirectement de l'éthique qui les anime. Quelle est donc l'éthique personnelle du médecin face à son patient et devant une décision thérapeutique ?

Paul Ricoeur énonce que « le noyau éthique est la rencontre » (94) alors que Levinas indique qu'autrui est « celui qui par son visage ouvre à l'au-delà, invite au dialogue et suscite une vigilance éthique ».

### Code de Déontologie

Dans son article 8, Le code de Déontologie Médicale rappelle que « dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. »

### La vocation médicale

Dans « Le métier et la vocation de savant » (95), Max Weber développe le concept de vocation scientifique en détaillant la spécialisation nécessaire dans le monde scientifique moderne à laquelle s'ajoute une « passion [...] qui n'est qu'une condition préalable de l'inspiration qui seule est décisive ». La science, au même titre que l'art, exige que le scientifique soit au service de sa cause mais, contrairement à l'art, s'inscrit également dans une dynamique de progrès qui suppose que le scientifique accepte l'obsolescence de son œuvre, perpétuellement remise en question et dépassée. Le sens de ce progrès participe à une « rationalisation intellectualiste que nous devons à la science et à la technique scientifique ».

Concernant la position du scientifique, il insiste sur un impératif de neutralité qui fait « que, chaque fois qu'un homme de science fait intervenir son propre jugement de valeur, il n'y a plus compréhension intégrale des faits. » Enfin, la science en ce qu'elle procure des connaissances, des méthodes de pensée et de discipline contribue à une œuvre de clarté et il appartient au scientifique de « faire naître en l'âme des autres la clarté et le sens de la responsabilité ».

### Individu versus collectivité

Lorsqu'un clinicien prescrit un traitement pour un patient singulier, plusieurs finalités entrent en jeu. Ces finalités peuvent entrer en tension les unes avec les autres complexifiant la démarche du prescripteur. Pour Pierre Le Coz (96), « Une attitude éthique consiste à maintenir l'acuité de notre conscience des conflits de valeurs en présence, en résistant à la tentation de « décider » au sens étymologique du terme (*caedere*, « couper en tranchant »).

Pour Aristote, « ce n'est même pas « la » santé (...) que considère le médecin, mais celle de l'homme : peut-être même faudrait-il dire plutôt : celle de cet homme-ci car c'est le particulier qu'il soigne » (88).

## Conclusion

---

La lutte contre le cancer connaît un bouleversement sans précédent avec l'arrivée de l'immunothérapie et l'instauration de la médecine personnalisée comme nouveau paradigme du traitement du cancer.

Parmi les nombreux défis que cela entraîne, le prix de ces traitements innovants onéreux alerte à la fois la société civile, les institutions et les professionnels de santé. Compte tenu de la nécessaire maîtrise des dépenses de santé, comment concilier la meilleure prise en charge pour un patient donné et la prise en compte de la collectivité ? Et s'assurer qu'une dépense importante se fait bien au bénéfice des patients concernés et non plus au sacrifice d'autres patients ?

En interrogeant les professionnels de santé confrontés à cette problématique en oncologie thoracique, il apparaît que les prescripteurs sont conscients et concernés par cette problématique.

Pour l'ensemble des prescripteurs interrogés, le prix d'une thérapeutique ne rentre jamais en compte dans la prescription d'un traitement. Ils soulignent le progrès sans précédent qu'apporte l'immunothérapie pour les patients mais également les nombreuses questions en suspens pour s'assurer de la juste prescription de ces traitements. Parmi ces dernières, la nécessité de développer des biomarqueurs efficaces qui permettent d'identifier les patients répondeurs, le respect des recommandations comme exigence pour tous indépendamment du lieu de prescription et l'essentielle coordination entre les différents acteurs que sont les médecins, les pharmaciens hospitaliers, les dirigeants afin de pouvoir anticiper l'arrivée de l'innovation en pratique clinique.

La juste allocation des ressources nécessite une réflexion en terme de justice distributive dans un objectif d'équité. Cela suppose pour un prescripteur de tenir compte des besoins de son patient mais également d'autres limites collectives, notamment financières. Afin de ne pas laisser le prescripteur face à cette prise de décision, il convient d'envisager des espaces d'échanges pour favoriser une délibération collective rationnelle et argumentée.

La problématique du coût des thérapeutiques innovantes, médiatisée par la polémique autour du sofosbuvir et plus largement diffusée depuis l'arrivée de l'immunothérapie, est à nouveau d'actualité avec l'arrivée des CAR-T cells en pratique clinique (97). Il s'agit d'une immunothérapie spécifique utilisant des lymphocytes T modifiés prescrite pour l'instant dans la prise en charge de certaines leucémies aiguës et lymphomes réfractaires et réservée à des établissements spécialisés.

Cette thérapeutique, dont le coût moyen est estimé entre 300.000 et 400.000 euros par patient est expérimentée dans d'autres pathologies hématologiques tels que le myélome mais également pour les tumeurs solides. Compte tenu de l'incidence élevée des tumeurs solides et du prix d'accès à ces traitements, le débat concernant la capacité du système de santé à s'adapter à l'innovation n'en est qu'à ces débuts.

## Liste des principales abréviations

---

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AMO : Assurance Maladie Obligatoire  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
ASCO : American Society of Clinical Oncology  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
CEESP : Commission Evaluation Economique et de Santé Publique  
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé  
EMA : European Medicines Agency  
ESMO : European Society of Medical Oncology  
CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules  
CAR-T cells : Chimeric Antigen Receptor T cells  
CCNE : Comité Consultatif National d’Ethique  
CESE : Conseil Economique Social et Environnemental  
CHR : Centre Hospitalier Régional  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer  
CNEDiMTS : Commission Nationale d’Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé  
CT : Chimiothérapie  
CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4  
EBM : Evidence Based Medicine  
GHS : Groupement Homogène de Séjour  
HAS : Haute Autorité de Santé  
INCA : Institut National Contre le Cancer  
IT : Immunothérapie  
L1-2 : Ligne 1-2  
NSLCL : Non-Small Cell Lung Cancer  
ONDAM : Objectif National des Dépenses d’Assurance Maladie  
PEC : Prise en Charge  
PDL-1 : Programme-Death Ligand 1  
PRME : Programme de Recherche Médico-Economique  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
UCD : Unité Commune de Dispensation  
UNCAM : Union Nationale des Caisses d’Assurance Maladie

## Bibliographie

---

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. nov 2018;68(6):394-424.
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. 1990;161.
3. Rapport INCA. Les cancers en France en 2017 : l'essentiel des faits et chiffres.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. janv 2014;15(1):23-34.
5. Cowppli-Bony A. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Saint Maurice : Institut de Veille Sanitaire; 2016.
6. Pajares y Sanchez C, Saout C. Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants: mandature 2015-2020 - séance du 25 janvier 2017. Paris: Conseil économique, social et environnemental; 6. 93 p. (Les avis du CESE).
7. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bulletin du Cancer*. janv 2019;106(1):37-47.
8. Midy F, Raimond V, Thébaut C, Sambuc C, Rumeau-Pichon C. Avis d'efficacité relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé?: bilan et perspectives. *Santé Publique*. 2015;27(5):691.
9. Cercle de Réflexion Immuno-Oncologie. Livre blanc : les défis de l'immunothérapie en Oncologie. 2017.
10. IMS Health. Résultats de l'étude Intelligence 360 - Information Presse. 2016.
11. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes M des F et des CP. Lettre d'instruction prise en charge hépatite C. 2015.
12. Ligue Contre le Cancer. Prix des traitements innovants : une addition trop élevée. 2015;
13. Campagne Médecins de Monde : le Prix de la Vie [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://leprixdelavie.medecinsdumonde.org/fr-FR/>
14. Hughes D, Ben Lakhdar, Christian. Le rationnement des traitements onéreux : vers une éthique « économique » intergénérationnelle. *Actualité et Dossier en Santé Publique*; 2011.
15. Jean-Jacques Z. ASCO 2014 : valeur et coût en exergue. *La lettre du cancérologue*; 2014.
16. INCA. Plan Cancer 2014-2019. 2014.
17. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bulletin du Cancer*. nov 2016;103:S122-6.
18. Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la vessie. *Progress en Urologie*. nov 2018;28(12):S46-78.

19. Guo ZS. The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy. *BMC Cancer*. déc 2018;18(1):1086, s12885-018-5020-3.
20. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
21. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. janv 2020;52(1):17-35.
22. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *The Lancet Oncology*. déc 2016;17(12):e542-51.
23. Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, Wiese MD, Gurney H, McKinnon RA, et al. Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *British Journal Of Cancer*. 24 août 2017;117:913.
24. Gulley JL, Berzofsky JA, Butler MO, Cesano A, Fox BA, Gnjatic S, et al. Immunotherapy biomarkers 2016: overcoming the barriers. *J Immunotherapy Cancer*. déc 2017;5(1):29.
25. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
26. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, Ricci F, Loirat D, Hescot S, et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precision Oncology*. févr 2019;(3):1-10.
27. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunotherapy Cancer*. déc 2019;7(1):306.
28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
29. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit–risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Annals of Oncology*. 1 août 2017;28(8):2002-8.
30. Bayle A, Besse B, Annereau M, Bonastre J. Switch to anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) fixed-dose regimen: What is the economic impact? *European Journal of Cancer*. mai 2019;113:28-31.
31. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. mars 2018;142(3):321-46.
32. Adam J, Le Stang N, Rouquette I, Cazes A, Badoual C, Pinot-Roussel H, et al. Multicenter harmonization study for PD-L1 IHC testing in non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1 avr 2018;29(4):953-8.
33. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *JCO*. oct 2008;26(28):4617-25.
34. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.

35. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540-50.
36. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040-51.
37. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 oct 2018;29(Supplement\_4):iv192-237.
38. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2017;377(20):1919-29.
39. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 avr 2018;378(21):1976-86.
40. Finch J. The Vignette Technique in Survey Research. *Sociology*. févr 1987;21(1):105-14.
41. Paillé P, Mucchielli A. L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales. A. Colin; 2012.
42. Avis Commission de la Transparence. Pembrolizumab : avis du 07 Novembre 2018.
43. Programme de gestion thérapeutique des médicaments. Nivolumab : quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale? 2018.
44. Espace de réflexion éthique région Centre, – CHRU Tours. Médicament, coût et éthique. 2014.
45. La Ligue Contre le Cancer. Accès aux médicaments innovants et coûteux. 2015.
46. Lebrun M. Une campagne de Médecins du monde censurée ? *Le Point*. 13 juin 2016;
47. Garnier J. Une pub provocatrice de Médecins du monde dénonce les prix des médicaments. *Le Monde*. 13 juin 2016; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/societe/article/2016/06/14/la-guerilla-marketing-de-medecins-du-monde-pour-denoncer-les-prix-des-medicaments\\_4950220\\_3224.html#](https://www.lemonde.fr/societe/article/2016/06/14/la-guerilla-marketing-de-medecins-du-monde-pour-denoncer-les-prix-des-medicaments_4950220_3224.html#)
48. Zhang C, Leighl NB, Wu Y-L, Zhong W-Z. Emerging therapies for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. déc 2019;12(1):45.
49. Lim SM, Hong MH, Kim HR. Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. *Immune Netw*. 2020;20(1):e10.
50. Gajewski TF. Fast Forward — Neoadjuvant Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 24 mai 2018;378(21):2034-5.
51. Meyer L. La Structure des révolutions scientifiques = The Structure of scientific revolutions. Paris: Flammarion; 1983.
52. Fagot-Largeault A, Dupont J-CK, Guillin V. L'émergence de la médecine scientifique [Internet]. 2012 [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3330298>
53. Newman TB. The power of stories over statistics. *BMJ*. 20 déc 2003;327(7429):1424-7.
54. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science*. 27 sept 1974;185(4157):1124-31.
55. Le Tourneau C. Le traitement personnalisé du cancer: une utopie devenue réalité. *Huffington Post*. 5 oct 2016;

56. CARPEM. Présentation du CARPEM. Disponible sur: [www.carpem.fr](http://www.carpem.fr)
57. Massard C, Michiels S, Ferté C, Le Deley M-C, Lacroix L, Hollebécque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov.* juin 2017;7(6):586-95.
58. Ferté C, Degiovanni C. La décision médicale en oncologie : évolutions récentes. *Laennec.* 2015;63(2):8.
59. INCA. Plan Cancer 2003-2007.
60. Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>
61. Kaiser RF. The pharmacist's place in cancer control. *Public Health Rep.* 27 août 1948;63(35):1111-4.
62. Barbier A, Nguyen K-D. Rôle et impact du pharmacien en oncologie : revue de la littérature. 2017;36:20.
63. Resnicow K, Patel MR, Mcleod MC, Katz SJ, Jagsi R. Physician attitudes about cost consciousness for breast cancer treatment: differences by cancer sub-specialty. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2019;173(1):31-6.
64. Fischer KA, Walling A, Wenger N, Glaspy J. Cost health literacy as a physician skill-set: the relationship between oncologist reported knowledge and engagement with patients on financial toxicity. *Support Care Cancer* [Internet]. 19 mars 2020 [cité 10 sept 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-020-05406-z>
65. Zafar SY, Ubel PA, Tulsy JA, Pollak KI. Cost-Related Health Literacy: A Key Component of High-Quality Cancer Care. *JOP.* mai 2015;11(3):171-3.
66. INCA. Les actions de recherche en cancérologie - Rapport scientifique 2017. 2018.
67. Avis de la Conférence Nationale de Santé (CNS) sur les solidarités en santé. Pour une évolution solidaire du système de santé. 2013.
68. Chino F, Peppercorn JM, Rushing C, Kamal AH, Altomare I, Samsa G, et al. Out-of-Pocket Costs, Financial Distress, and Underinsurance in Cancer Care. *Out-of-Pocket Costs, Financial Distress, and Underinsurance in Cancer Care*. *Letters. JAMA Oncology.* 1 nov 2017;3(11):1582-4.
69. Bestvina CM, Zullig LL, Rushing C, Chino F, Samsa GP, Altomare I, et al. Patient-Oncologist Cost Communication, Financial Distress, and Medication Adherence. *JOP.* mai 2014;10(3):162-7.
70. Shankaran V, Ramsey S. Addressing the Financial Burden of Cancer Treatment: From Copay to Can't Pay. *JAMA Oncol.* 1 juin 2015;1(3):273.
71. Hamel LM, Penner LA, Eggly S, Chapman R, Klamerus JF, Simon MS, et al. Do Patients and Oncologists Discuss the Cost of Cancer Treatment? An Observational Study of Clinical Interactions Between African American Patients and Their Oncologists. *JOP.* mars 2017;13(3):e249-58.
72. Dillon A. NICE, the NHS, and Cancer Drugs. *JAMA.* 27 févr 2018;
73. Jones SB. Cancer in the developing world: a call to action. *BMJ.* 21 août 1999;319(7208):505-8.
74. Panda PK, Jalali R. Global Cancer Clinical Trials—Cooperation Between Investigators in High-Income Countries and Low- and Middle-Income Countries. *JAMA Oncol.* 1 juin 2018;4(6):765.
75. Touwaide A. Jacques Jouanna, Hippocrate. *L'Antiquité Classique.* 1993;415-6.
76. Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, Mulvey TM, Langdon RM, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Guidance Statement: The Cost of Cancer Care. *JCO.* 10 août 2009;27(23):3868-74.

77. ASCO. ASCO Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs.pdf. ASCO; 2014.
78. Mascret D. L'appel de 110 Cancérologues contre le coût des traitements. Le Figaro. 14 mars 2016; Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/14/24737-lappel-110-cancerologues-contre-cout-traitements>
79. Micó C, Berrocal A, Blasco A, Caballero C, Iranzo V, Lobo M, et al. This is a call to oncologists for action. *Clin Transl Oncol*. déc 2018;20(12):1493-501.
80. Saltz LB. The Value of Considering Cost, and the Cost of Not Considering Value. *JCO*. 1 mars 2016;34(7):659-60.
81. Sulmasy D, Moy B. Debating the Oncologist's Role in Defining the Value of Cancer Care: Our Duty Is to Our Patients. *JCO*. 20 déc 2014;32(36):4039-41.
82. Goulart BHL. Value: The Next Frontier in Cancer Care. *The Oncologist*. juin 2016;21(6):651-3.
83. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *JCO*. 20 août 2016;34(24):2925-34.
84. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology*. août 2015;26(8):1547-73.
85. Porter ME. What Is Value in Health Care? *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2477-81.
86. Canguilhem G. Le normal et le pathologique. 12e édition. Paris: Puf; 2013. 290 p. (Quadrige).
87. Baertschi B. Justice et santé. Chacun doit-il recevoir des soins en proportion de ses besoins ? *Revue de métaphysique et de morale*. 2002;33(1):83-101.
88. Aristoteles. Ethique a Nicomaque: nouvelle traduction avec introduction, notes et index par J. Tricot. Paris; 1994.
89. Bentham J. Introduction aux principes de morale et de législation: traduction du centre Bentham. Paris: Vrin; 2011.
90. Mill JS. L'utilitarisme. Broché. Broché; 2008.
91. Rawls J. Théorie de la justice. Paris: Ed. du Seuil; 2009.
92. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research. *N Engl J Med*. 16 juill 1987;317(3):141-5.
93. Verma V. Economic sustainability of immune-checkpoint inhibitors: the looming threat. *Nat Rev Clin Oncol*. déc 2018;15(12):721-2.
94. René L. Code de déontologie médicale. Paris: Editions du seuil; 1996.
95. Weber M. Le savant et le politique. Paris: Éditions 10-18; 1963.
96. Le Coz P. L'exigence éthique et la tarification à l'activité à l'hôpital. *Revue de philosophie économique*. 2009;10(1):35.
97. Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *CPB*. 31 mai 2018;19(1):5-18.

## Annexes

---

### **Annexe 1 : Mail envoyé pour la demande d'entretien**

Bonjour Dr Y ,

Je suis interne en Oncologie Médicale à Rouen en fin d'internat. Actuellement en Master 2 d'Éthique Médicale à l'Université Paris Descartes, je réalise un travail de recherche au sein du laboratoire de recherche d'Éthique Médicale de l'Université Paris Descartes.

Je réalise un mémoire sur les modalités de prescription des nouvelles thérapies anti-cancéreuses particulièrement en Oncologie Thoracique, sous la direction de Mr Jean-Claude K. Dupont, éthicien spécialisé en recherche clinique.

Je me permets donc de vous solliciter pour un entretien dans le cadre de mon travail de recherche.

Seriez-vous disponible pour me rencontrer ?

Si vous êtes d'accord, l'entretien sera enregistré puis anonymisé pour l'analyse. Par ailleurs, les résultats de l'étude vous seront bien entendu communiqués si vous le souhaitez.

Bien respectueusement,

Nathalie Olympios

Etudiante en Master II d'Éthique Médicale

Interne en Oncologie Médicale

## Annexe 2 : Grille d'entretien

### Partie 2 : questions ouvertes

- 1° Dans le cadre de votre pratique quotidienne, quelle est la part de l'immunothérapie dans vos prescriptions ?
- 2° Comment qualifiez-vous l'apport de l'immunothérapie en Oncologie Thoracique ?
- 3° Comment présentez-vous cette thérapeutique à vos patients ?
- 4° Avez-vous déjà abordé la dimension économique des traitements innovants lors de discussions avec vos collègues, de manière formelle (RCP) ou non ?
- 5° Avez-vous déjà abordé la question de la gestion du budget des traitements innovants avec un collègue pharmacien ?
- 6° Avez-vous déjà abordé la question de la gestion du budget des traitements innovants avec votre direction ?
- 7° Avez-vous déjà évoqué le prix d'un traitement avec un patient ?
- 8° Avez-vous l'impression que l'évaluation actuelle des médicaments en vue de leurs remboursements est suffisamment rapide par rapport aux avancées thérapeutiques ?
- 9° Que pensez-vous du conditionnement de l'immunothérapie en flat dose plutôt qu'en dose-poids ?
- 10° Etes-vous inquiet de l'accès à l'innovation pour vos patients présents et futurs ?

## Annexe 3 : Version article

### Impact of financial considerations on French physicians' prescription choices for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

Nathalie Olympios<sup>1</sup>, Florian Clatot<sup>2</sup>, Marie-France Mamzer<sup>1</sup>, Jean-Claude K. Dupont<sup>1 3</sup>

<sup>1</sup> Medical Ethics and Legal Medicine Laboratory EA4569, Université de Paris, France.

<sup>2</sup> Department of Medical Oncology, Centre Henri Becquerel, Rouen, France.

<sup>3</sup> Hospinnomics, Greater Paris University Hospitals (GPUH – AP-HP) and Paris School of Economics, Paris, France.

#### Keywords :

[Lung neoplasms / Immunotherapy / Public health / Economics]

**Background:** Immune checkpoint inhibitors have revolutionized treatment of advanced NSCLC. In France, concerns have been raised as to the high costs of these therapies and to the fear that financial consequences may impact on access. Budget constraints might require choices to be made in the light of the quality of life brought by these treatments as well as of the financial burden they represent.

**Methods:** This qualitative exploratory study questions the potential impact of financial considerations on prescription choices. French thoracic oncologists were contacted to undergo a semi-structured interview conducted by a Master student in Ethics. Interviews consisted in two distinct parts: a vignette summarizing a clinical case in advanced NSCLC setting and additional open-ended questions.

**Results:** Immunotherapy is reported in the qualitative interviews as a radical change in the history of cancer treatment but hopes in advanced NSCLC would need to be tempered for efficacy in real-world settings is difficult to predict. Interviews also show that respondents are concerned about access to innovation due to financial aspects. Respondents consider that they ought to be informed of financial aspects of innovative drugs and that prescription should follow mandatory guidelines, especially in a universal healthcare system as in France.

**Conclusion:** Rising costs of innovative drugs in oncology is a reality that forces to reconsider healthcare and drug regulation systems in order to secure access to innovation for all eligible patients. Addressing this issue with physicians provides significant insights on physicians' role in that matter.

## **Introduction -**

Cancer is a leading cause of morbidity and mortality worldwide, with an estimated 9,6 million deaths in 2018 (1). In France, it is the first cause of mortality among men and the second among women (2). However, despite a tremendous difference between cancer types, there has been an overall improvement in survival (3). This is the result of earlier diagnosis, improved diagnostic tools but also of a better molecular understanding of cancer mechanisms (4,5) leading to a massive increase in the development of innovative drugs (6).

In the past decade, advances especially in the field of immuno-oncology (7) have changed the standard of care of many cancer types among which metastatic lung cancer (8,9). Immunotherapeutic agents such as checkpoint inhibitors have emerged as a major tool in the oncologic arsenal. These therapies, based on radically different mechanisms from common chemotherapies, also have a much higher costs for payers. In France, the additional costs of those treatments has been estimated at 1-1,2 billion of euros a year (10). Thus, concerns have been raised as to the budget impact of novel anti-cancer therapies. From health economics viewpoint, the high cost-effectiveness ratios of these compounds might be indicative of a risk of inequities in access (within a same indication) or across patient groups (other cancer types or pathologies). The capacity of healthcare systems to adjust to concurrent and massive arrival of high-priced innovative treatments raises major challenges in terms of fairness and financial sustainability. Budget constraints might require choices to be made in the light of the quality of life brought by these treatments as well as of the financial burden they represent (11).

The aim of this study is to address this issue from a physician's point of view by exploring the role that a theoretical average life expectancy derived from literature, an uncertain quality of life and a cost can play, if any, in the decision to prescribe an immunotherapy. In this study, we focused our interest on physicians treating patients with metastatic lung cancer in the French healthcare system. This study allows to identify different parameters considered in a prescription, the impact of costs considerations on medical decisions, the collegiality among physicians as well as their vision and projections concerning access to innovation in France.

## **Material and methods -**

### *Study description*

A qualitative study based on individual semi-structured interviews has been conducted with thoracic oncologists experienced in prescribing immunotherapy regimens.

The interview was structured in two parts: respectively on a case vignette and on open questions to encourage physicians to express their personal experiences and views on the topic. The use of case vignettes is a standard in psychology and sociology (12). Using a case vignette at the beginning of an interview can help the interviewee to feel confident when confronted to a usual clinical situation, to better contextualize the purpose of the research and to provide a first level of analysis depending on the choices made in the fictional case. In this study, the case vignette has been voluntarily written in a narrative form in a view to reproduce the context of a medical consultation and to explore the decision-nodes through which a physician chooses the most appropriate treatment for a NSCLC patient. This first part acts as a transition to the second part, which examines treatment choices more generally rather than in the individual instance of a single patient.

The interview guide was presented and modified after discussion with a panel of medical ethicists of various backgrounds (medicine, sociology, philosophy, anthropology) and a pilot interview was conducted with two oncology interns to validate their correct understanding of, and to receive their feedback on, the study questions. The interview guide, with clinical case (part 1) and questions (part 2), can be found in Appendix 1.

### *Research hypothesis*

The research hypotheses for this study were the following:

- Development of immunotherapy has changed the way thoracic oncologists prescribe antineoplastic agents
- Thoracic oncologists have a few or no knowledge on medico-economic issues
- Treatment costs considerations do not intervene in treatment decisions
- Costs of antineoplastic treatments are a source of discussion between physicians, pharmacists, and hospital management

### *Setting*

Interviews were conducted in French in a panel of thoracic oncologists, working in various types of hospital settings (public academic or regional hospital centers, private specialized cancer centers) in Paris and in the Normandy Regions. Potential interviewees were contacted by email. The aim and length of the interview were specified (30-45 minutes) prior to the interview. A face-to-face interview was then planned on the interviewee's workplace. The interview was conducted by a medical doctor, intern in medical oncology and master student in ethics.

### *Ethics*

The study was approved by the Ethics Committee of the Paris Descartes University (CERAPHP.5) on the 24.05.2019. All interviews were recorded after oral agreement by the interviewee, transcribed and anonymized for the analysis. Transcription and anonymization were realized in accordance with the guidelines issued by the National Commission for Data Protection and Liberties (Comité National de l'Informatique et des Libertés – CNIL).

### *Data analysis*

Thematic analyses of transcribed interviews were examined with using two different axes: horizontal and vertical. Vertical analysis consists in assessing each interview to extract principal categories. Horizontal analysis allows for an identification of similarities and differences between the interviews based on the pre-identified categories. Data were then clustered under broader categories and organized around themes and subthemes. Phrases and terms used by the interviewees are reported in quotation marks in the text.

## Results –

Eighteen clinicians were contacted by email, among which ten accepted and were interviewed. Interviews (n=10) have been conducted with six men and four women, working in three hospital settings, namely academic hospitals (n=4), dedicated cancer centers (n=4) and regional hospital centers (n=2).

Vertical analysis of each interview can be found in Appendix 2. Horizontal analysis is further detailed hereafter.

### *Responses to the case vignette*

The case vignette at the beginning of the interview allowed to orientate the discussion on the reasons for the choice of an immunotherapy in a patient being treated for a metastatic NSCLC. During the case discussion, treatment costs were not addressed by any of the interviewees. However, respondents all insisted on the clinical indications ruled by the Market Authorization (AMM) delivered by the French ANSM (regulatory body in charge of drug safety) following central authorization granted by the European Medicines Agency (EMA).

Being offered three options, the respondents' choices for the first and second line of treatment are displayed in Figure 1. Of note, at the moment of the interviews, the combination of those two treatments was not approved in France.

### *Results of the horizontal analysis*

The vertical analysis of the responses to both the case vignette and the open questions led to the identification of six main categories. The horizontal analysis of the qualitative material under each category is detailed below.

#### 1. Defining immunotherapy

For all interviewees, the unprecedented results obtained with immunotherapy offer hope for patients. Lexical fields include expressions of hope but also superlatives: “miraculous”, “magic”, “fantastic”, “superb”. However, 8 out of 10 underline that “it is an interesting tool but it used to be presented as the panacea but it is not”. They further specify that only 20% of patients respond to treatment although these responses may be prolonged even for patients with a high metastatic tumor burden.

The way immunotherapy is presented to patients is homogenous across respondents and consists in specifying mode of action, potential adverse events and to alert on the risk of an absence of efficacy. Comparison is often used to distinguish it from chemotherapy, often known and feared by patients. When patients show a high motivation for immunotherapy, respondents declare to put emphasis relativizing its effects.

#### 2. The importance of personal clinical cases

In 8 out of 10 interviews, an example of unprecedented success of immunotherapy is reported, often described as a “miracle” (n=6). For 6 of the interviewees, such treatment responses justify that immunotherapy may be prescribed even for patients with an altered general condition. This underlines the importance of personal clinical cases both as a proof of efficacy and as an argument for administration in extreme situations.

### 3. Reflecting on the cost

The use of biomarkers is a main topic of discussion among physicians for three reasons: their results can modify prescription rules, their value is criticized, and they generate extra costs. All interviewees underline that a lot of effort still needs to be made to improve the fit between treatment indications and patient characteristics (the right treatment to the right patient); an alleged reason is also to avoid losing precious time for often highly symptomatic patients. Other than the treatment itself, the global cost of treatment should be considered which includes potential biomarkers, hospitalization fees, potential subsequent hospitalizations for adverse events, etc. “The problem of the cost of treatments should be interpreted on the whole course of treatment of a patient and not be restricted to the price of the flask”. Indeed, a good responder to immunotherapy will require less care underlining the necessity to develop tools to better identify good responders. The prospects of changes in packaging and the use of a fixed-dose are criticized by respondents who consider that patient would get a higher dose without being justified by pharmacokinetics and only benefiting the industry.

The role of the industry is spontaneously addressed by respondents. Three of them consider that the profits derived from these treatments are unjustified and immoral whilst seven others mention various reasons for the high prices observed such as the costs of research and innovation and, most importantly, how the system is built. “We live in a society that has decided to entrust the development of drugs almost entirely to lucrative companies and thereafter to have negotiations on the price of drugs. That is how the system works. If we want to change it, the State has to massively invest in public laboratories that work on drug development and produce cheaper drugs”.

This discussion is even more relevant considering the French Healthcare System and its universal coverage. This French particularity is viewed by respondents as a chance for both patients and physicians. When describing the French healthcare system, clinicians used the words “fantastic”, “marvelous”, “magic” and “exceptional”. However, there is a fear that its actual functioning is threatened and may not last mainly because of future political decisions. “It is a political choice; a government chooses to buy either an aircraft carrier or an innovative treatment for all”.

### 3 Discussions among colleagues

Cost is not a taboo subject since respondents declared to willingly exchange views on this issue with fellow physicians, pharmacists or hospital management. Discussions among physicians often stem from a particular situation such as when considering immunotherapy for a patient with a poor general condition or for a patient who has not been adherent in the past. Discussions with hospital pharmacists appear as central. For most interviewees, exchanges are fluent, pharmacists being “concerned but conciliatory” and prescriptions are not a problem when prescriptions are conform to clinical indications (guiding reimbursement conditions) or, in particular cases, when decisions are discussed ahead of a off-label prescription. Some physicians regret this oversee process and the absence of flexibility for certain off-label prescriptions.

Physicians are also sympathetic of pharmacists' concerns given the numerous new indications for costly innovative treatments. For some, the presence of a pharmacist at weekly pluridisciplinary meetings could help exchange new information. Discussions with hospital management are more delicate but also essential, ideally in anticipation of the arrival of innovation in everyday clinical practice. It can help unblock a conflicting situation, where there is no reimbursement, or mitigate a conflict between the prescriber and the pharmacist.

#### 4. The physician's role

All interviewees recall that the physician has a responsibility to his patient that implies to ensure the best of care by staying informed of the best available treatment options at a given time. Subsequently, the delay between clinical trial results and the approval by regulatory agencies, and consequently reimbursement, can be a source of frustration for physicians who feel they cannot provide the best of care to their patients in the interim. This underlines the differences between reference centers that can easily get access to innovative treatment via clinical trials and smaller centers for which addressing a patient for a clinical trial requires more effort.

All interviewees agree on the fact that the cost of a treatment does not have a direct impact on their prescriptions. There is however a nuance to this stance since it is specified that "price is secondary, until now", underlining the actual system's fragility. If the economic dimension is not reported as impacting on the decision-making process, physicians acknowledge a role to play in arbitration between involved parties.

Physicians are indeed often first to be informed about the innovations to come and therefore have a duty to pass this information to their colleagues, be their fellow physicians, pharmacists, or hospital managers. From a practical point of view, physicians are represented in every commission of the medication circuit. Some interviewees hold that physicians should get more actively involved in the drug innovation process in order to gain influence over the development of new drugs, e.g. to anticipate discussions on biomarkers, etc.

A proper understanding of the mechanisms of the medication circuit seems essential in order not to "let the industry fix its own prices". Physicians should also stay informed of clinical trials that are ongoing, as to offer inclusion to eligible patients, to warrant access to innovation for all patients, and to promote research.

Half of the interviewees (n=5) underline that questioning the place of innovative drugs in clinical practice and of their financial aspects are part of the role of University physicians (PU-PH). "We have an academic role to play, to think on how to make the drug that has become available cheaper and thus more accessible."

#### 5. Proposals

Given the numerous points raised, proposals were made to diminish the impact of the costs of new innovative drugs and thus to allow access to innovation for all patients.

According to the views expressed by the respondents, a first step would be to respect clinical indications as defined by the EMA or in the market authorization but also in national, European or international updated guidelines. Therefore, treatment protocols ought to be standardized to allow for homogeneous and coherent care practices. "More vigilance, more clinical rigor is needed."

Moreover, they suggest modifications in the way drugs are prescribed in real-life settings compared to clinical trials and guidelines. For example, rules would be useful for early stopping of immunotherapy in case of progression. This implies to better understand and define mechanisms of pseudo-progression, and to optimize the identification of responders.

Respondents also question the duration of treatment and the time spans in between injections for long responders. Usually in oncology, treatments are prescribed until progression or unacceptable toxicity. For long responders under immunotherapy, patients can be treated for months whilst having a complete response. Moreover, rechallenging immunotherapy at progression could be effective. Regarding the delay between injections, immunotherapy pharmacodynamics suggests that there may be prolonged effect, yet injections are planned every two to four weeks depending on the drug. Some physicians suggest delaying injections in case of persisting remission. Such initiatives at the individual level are a source of questioning among the scientific community but no data are currently too scarce to provide sufficient guidance.

Some physicians go even further and consider payment schemes, for example to pay for these treatments only in case of response (otherwise known as “payment for performance” or P4P). “We have changed the paradigm of lung cancer treatment, why not its funding method?”

#### 6. Innovation in France

When asking if the physician is worried about access to innovation for his current or future patients, half declare that they are worried whilst the other half considers that there are constraints but no worries to have. This applies only to patients benefiting of the universal social security coverage. Respondents report concerns for patients at the margin of the healthcare system, with no social security, who cannot afford the price of these treatments. Access to innovation is compared to other countries. Some respondents criticize the delay for getting pricing and reimbursement decisions in France compared to the United States but consider that this might be due to fiercer negotiations from the State.

### **Discussion -**

#### 1. Immunotherapy : a paradigm shift and unprecedented ray of hope

In Thoracic Oncology, immunotherapy constitutes a major shift and an unprecedented hope for metastatic patients (13). This paradigm shift is responsible for a profound change in how we treat cancer (14) which has modified clinical practice and raised numerous new challenges to physicians and healthcare systems. The message conveyed by media has largely contributed to spread the word of the revolution of immunotherapy to the greater public. However, these results need to be tempered in real-life settings since not all patients benefit from immunotherapy, which emphasizes the necessity to develop biomarkers in order to maximize the chances to identify the right treatment to the right patient at the right time (15).

In “The Structure of Scientific Revolutions” (16), Thomas Samuel Kuhn defines paradigm as a “universally recognized scientific achievement that for a time provides model problems and solutions to a community of practitioners”. Kuhn insists that, with a paradigm shift, our way of perceiving and understanding reality is modified. “Though the world does not change with a change of paradigm, the scientist afterward works in a different world”.

The fact that physicians use the term of “paradigm” is therefore important as it suggests a profound change in their way of thinking. This is reinforced by the rapidity with which (i.e. a few years) immunotherapy entered as a standard in clinical practice. This underscores the adaptability of physicians but also the fundamental duty for permanent updating of knowledge.

## 2. New challenges

Challenges raised by immunotherapy are numerous from a clinical point of view (17) but also have a direct impact on the adaptability of healthcare systems. From a clinical point of view, the radically different mode of action implies for physicians to be trained to prescribe these treatments and to closely monitor adverse side-effects. In terms of research, the rise of immunotherapies opens many new avenues, from clinical to fundamental research. How should immunotherapy treatment be positioned compared to other treatments? Is monotherapy sufficient? What are the most promising combinations? At which cost in both terms of side-effects and of financial consequences? Which delay in between injections? For how long in case of persistence complete response? Which biomarker should be used and when? All these questions are under investigation in multiples cancer types and reflect the uncertainties faced by physicians and regulators. In the view of the individual physician, these uncertainties are an additional challenge susceptible to impact on the relationship with his patient.

In terms of research, immunotherapy is responsible for a major influence on the design of clinical trials. Indeed, the success of immunotherapy has led to an unprecedented development of numerous treatment regimens with an urge for accelerated results. This has had a direct impact on clinical trials’ designs (18) mainly in terms of assessment of the response. Traditionally, overall survival has been the gold standard to assess clinical efficacy but many immune checkpoint inhibitors have recently gained approval based on alternative endpoints such as Progression Free Survival.

Moreover, some agents have been approved with results obtained from single-arm clinical trials, with the hope that these results will be further confirmed in larger phase III trials in order to accelerate the access of patients to treatment. Gawali et Al. (19) examined the results of such confirmatory trials for drugs that got along the FDA accelerated approval pathway; the authors found that only a fifth of these drugs demonstrated an improvement in overall survival. Caution should therefore be exercised when concluding on the clinical efficacy of those drugs, given the uncertainty surrounding mechanisms of action such as immune-mediated responses that influence efficacy on the long-term.

For healthcare systems, challenges include a new organization of oncology departments, management of hospital budgets as well as adapting the drug circuit to the massive arrival of costly innovative drugs.

## 3. Cancer care costs: a global issue, with varying patient awareness

Addressing the issue of costs implies to consider the conditions in which innovative oncological treatments are prescribed. Lack of proper access to cancer treatment and prevention have led to an ever-rising incidence and death rates in low and middle-income countries thus increasing inequities in cancer treatment outcomes compared to wealthier health systems (20). Access to clinical trials is also a major issue and remains scarce to patients; worldwide collaborations should be encouraged and further developed (21).

Conversely, the plurality of healthcare systems encourages considering global medico-economic evaluations with greater caution. In particular, cost-effectiveness assessments often suffer of great uncertainties, or held inconclusive, when the data are collected on small populations of patients, even on fewer patients representatives of the local populations, or when key economic data are not systematically collected.

The qualitative results in this study partly reflect the functioning of the French healthcare system built on a principle of solidarity, where cancer patients benefit full coverage for the treatment costs incurred by their “long duration disease” (affection de longue durée, ALD). In daily clinical practice, it is therefore rare to address costs issues with a patient and often considered inappropriate both by physicians and patients. On the contrary, in the United States, the costs of cancer care are a major issue since out-of-pocket payments are high (22) and it is estimated that 45% of patients discuss of the financial burden of their treatment (23–25). In the British National Health Service (NHS), the cost-effectiveness of drugs is a major criterion for the reimbursement of new innovative drugs. For example, the United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence explicitly considers the incremental cost-effectiveness ratio (with a threshold of approximately £50,000 per quality-adjusted life-year) when determining whether to recommend that the publicly funded National Health Service provide coverage for health care treatments and practices (26). Although the willingness to pay for innovative cancer drugs may actually be higher in the UK (27), no such reference thresholds exists in France and the cost-effectiveness of a drug is not a component in reimbursement decisions. Such differences between healthcare systems affect communication between physicians and patients but also awareness and debates about cancer treatment costs in the broader population.

#### 4. The physicians: whistleblowers?

Oncologists were the first to raise awareness on the issue of drug prices and fear that eligible patients may be ruled out of access to innovative treatments. In 2009, the American Society for Clinical Oncology (ASCO) developed an overview of the economic issues facing stakeholders in the cancer community called “Guidance Statement on the Cost of Cancer Care” (28). In 2014, the ASCO issued a statement on its concerns on the effect of rising drug prices on individuals affected by cancer (29). It stressed out that oncology professionals should define optimal care and provide a framework to assess the comparative value of cancer treatment options from a clinical perspective. There ought to be a real and consistent relationship between the value of a given drug and its costs to patients. Other statements from fellow oncology communities have regularly recalled their concerns (30). More recently, Spanish oncologists published “This is call to oncologists for action” which calls for a clearer stance on the issue (31). They argue that oncologists “should have a crucial and a preponderant role to establish the best way of guaranteeing an equal access to the latest oncology care” by means of changing practice behaviors, of championing regulatory changes and of taking part in drug pricing mechanisms. Saltz (32) points out that, as oncologists accept that they must consider toxicities versus benefits in their clinical decision-making, they must accept that it is their responsibility to consider financial toxicity on their patients as well.

## 5. Costs awareness and the physicians' role

In our study, all interviewed physicians were aware of the problem of the costs of innovative drugs; some were familiar with methods of medico-economic evaluations and anticancer drug circuits. Analyzing cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors is a difficult task (11) for both technical, medical and regulatory reasons. Assessment of cost-effectiveness is based on modelling however long-term data on the effectiveness of these still recent treatments are yet unknown; the definition of effectiveness is difficult to assess from a clinical point of view; and economic evaluations have to be carried out early in the regulatory process while key data are sometimes immature, or simply missing. Moreover, occasions to reevaluate the cost-effectiveness profile of drugs in the light of real-world data are scarce and, in a context of rapid innovations, of virtually no impact on pricing decisions. In addition, there may be scant occasions of structured dialogue between those in charge of medico-economic evaluations and oncologists, who are responsible for these treatments but arguably not sufficiently trained to appraise and criticize such these evaluations (33).

A recent American study (34), on almost 1000 physicians treating breast cancer patients including surgeons, radiation oncologists, and medical oncologists, suggests that medical oncologists show a higher awareness of the costs associated to cancer treatment. The experience of prescribing innovative costly drugs on a daily basis can be a plausible explanation for that, as well as the growing interest for medico-economic evaluations in the field of oncology. Addressing these issues more systematically with physicians and increasing their understanding of the issues related to costs-effectiveness analysis (35) may help setting a better dialogue and redefining the physicians' role both in the prescription of, and in the pricing and reimbursement decisions about, these innovative drugs.

## 6. Individual versus society: is there a choice to make?

Rising cancer costs have had a positive impact by urging the scientific community to address the definition of the "value" in healthcare (36,37) and how it ought to be measured. Value is defined as the relation between the costs of a cancer treatment and the gains in terms of patient health outcomes (37). From a collective perspective, a lower ratio shows a better value brought by the drug to the society; obviously from a manufacturer perspective, the relation should on the contrary be linear: the higher the value brought to patients, the higher the price should be. Such a discussion shows how ambivalent the concept of "value" is. The choice of outcomes variables is another possible conundrum: prolongation of life, quality of life, well-being, patient-centered outcomes? No obvious response exists as each choice rests on complex theoretical, and often axiological, backgrounds. A central difficulty is that the value an individual attaches to his health is an expression of a personal preference whereas discussions on the fair allocation of available resources are a collective matter. How can one reconcile the exigency of justice and fairness for all patients and the personal subjective preference of a patient whilst respecting its autonomy? Take the example of a patient who is arguably non-responder to an immunotherapy but who still want to take any chance of cure; this patient may over-value this therapeutic option but to whom is a physician's responsibility: the individual patient, society or both (38) ? Sulmasy (39) recalls that an oncologist's primary duty is to his patient although they may play an important role in practicing more rationally at the bedside and getting involved more pro-actively in the societal and political processes regarding the allocation of healthcare resources.

The popular imagery of health economics as focused on healthcare rationing does not help informed debates on these matters. From an economics' point of view, if a society is willing to pay high prices, and can afford it, this is not itself problematical. High cost-effectiveness ratios observed in immunotherapies are problematical because these are signaling that the financial efforts and resources consumption granted to some (or accepted by some) may not be granted to others (or accessible to others). Medico-economic results are not telling about savings but about fairness and equity, as well as about efficacy in the promotion of population health. Clinical prescriptions play a pivotal role in this collective endeavor. In terms of distributional justice, the physician's first role is to respect guidelines. This first step is essential to ensure a fair distribution depending on a patient's conditions, independently of the place or physician he is treated by. Moreover, if we consider that a clinician ought to make a fair choice, he ought to have all the information necessary to make that decision. Despite the numerous data available, managing the uncertainty is an additional challenge. Moreover, personal clinical cases seem to play an important motivational or heuristic role in immunotherapy prescriptions since examples of unexpected successes lead to reconsidering the paradigm, to question patient selection and to influence handling of future patients. Such a casuistry seems contrary to the Evidence-Based Medicine, and our results suggests that its role is reinforced with the emergence of new therapeutic strategies, where clinicians need to gain experience on their own patients to appraise the efficacy in real-life settings. A singular patient's story can therefore gain a (possibly biased) force of persuasion leading to diverge from a consensual attitude, particularly in situations where clinical uncertainty prevails (40). This does not reflect the complexity of the decision-making process but reminds us that there is a non-negligible impact of a physician's antecedent experiences in clinical decision-making.

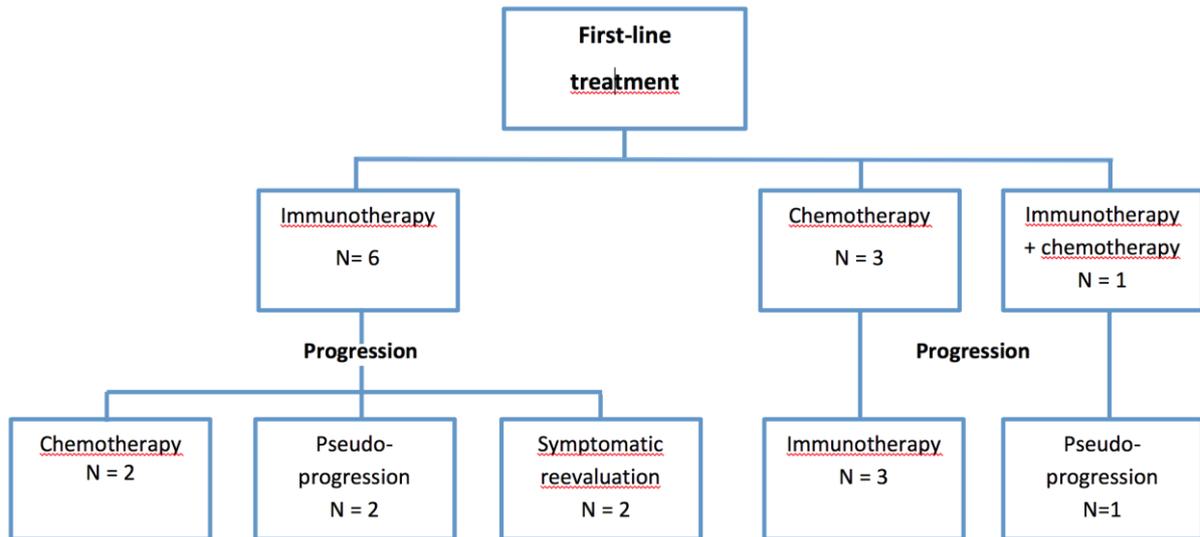
Another additional challenge for the oncologist is the diffusion of the media-coverage of the immunotherapy as a "revolution" (41) for the patients; this certainly understates its drawbacks and might have an impact on the clinical encounter between an oncologist's and his patient. Expert groups such as ASCO (42) and ESMO (43) have proposed tools to help define value and to facilitate discussions on treatment options with patients depending on this pre-defined value. These initiatives deserve to be addressed but do not account for the complexity of this issue which involves numerous actors and goes beyond the act of treatment decision-making by questioning fundamental issues among which distributive justice, the value of care and patient-oncologist relationship.

## **Conclusion –**

The occurrence of immunotherapy and more generally the instauration of precision treatment as a new paradigm for treating cancer patients have brought an unprecedented wind of change in oncology. In Thoracic Oncology, immunotherapy constitutes a dramatic shift and an unprecedented hope for metastatic patients. This paradigm shift is responsible for a profound change in how we treat cancer, has modified clinical practice, and raised numerous new challenges for physicians and healthcare systems. Given the necessary control of healthcare expenses, how can one conciliate both the best medical care for individuals while considering possible ramifications on the sustainability and fairness of the system as a whole? How can one make sure that an important expense made for a given group of patients will not be detrimental to other patient groups? The physician holds a singular place in this dynamics as he initiates the prescription, but this matter should also lead to a broader discussion involving all actors: patients, manufacturers, pharmacists, physicians, hospital managers, etc. More than ever, clinical practice should be harmonized, and a global effort should be made to increase chances for securing the allocation of the right treatments to the right patients at the right time; in the case of immunotherapy treatments, the development of effective biomarkers looks like a necessary step. All efforts should be made to anticipate the arrival of innovations in clinical practice. These considerations are of utmost importance in universal healthcare systems as in France, but systems based on individual coverage might be even more directly exposed to the consequences of a lack of anticipation and such a dialogue.

Figure Legend -

Figure 1. Option choices for the vignette case



## Appendix 1: Interview guide

### Part 1: Case vignette

Case vignette concerned the same patient but at two different time points in the course of treatment of the same patient: first-line treatment and reevaluation with possible treatment change.

#### 1.

You receive at your consultation Ms. R., a 70 years-old patient that you have known for a few years. She is treated in your institution for a stage II COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). She has diminished her tobacco consumption but has not managed to stop it completely. She managed a café/bar in her neighborhood till recently, she used to smoke up to two packs of cigarettes.

Her general practitioner had contacted you three weeks ago because she had lost 6 kgs in a month and had a persistent cough. Her general practitioner had prescribed a chest X-ray showing multiple pulmonary nodules. Following your previous consultation 3 weeks ago, you had planned a chest-abdomen-pelvis CT and a bronchoscopy rapidly.

The bronchoscopy was done without complications. A lesion of the right superior lobe was found and biopsied. Anatomopathological report is in favor of an adenocarcinoma of pulmonary origin TTF1+. There was no EGFR mutation or ALK translocation, PDL1 expression was evaluated at 50%. CT was in favor of a metastatic node, pulmonary and bone dissemination.

The patient is with her daughter, as usual. Her daughter is very worried since her mother has lost another 2 kgs since last month and feels really tired.

- *At this stage, what information can you deliver the patient and her daughter?*
- *Are you planning a treatment? If yes, which?*
- *Which are the important parameters to make your decision?*
- *When does the Multidisciplinary Reunion intervene in your decision-making process?*

#### 2.

You see your patient after 4 cycles of treatment; her daughter could not make it. She moves with a wheelchair, complains of an important fatigue that she links to her treatment and bone pains responsible for her walking problems. She plans on moving to her daughter's since she has trouble climbing the stairs.

The CT-scan shows a pejorative evolution of bone and node lesions as well as the appearance of liver and adrenal metastatic lesions.

Biology shows a correct renal function, cytotoxicity at 3 times the upper limit, cholestasis two times the upper limit and normal bilirubin levels.

- *Are you planning a treatment? If yes, which?*
- *Which are the main parameters in your decision making?*

Part 2 : open questions

- 1° In your daily clinical practice, how often do you prescribe immunotherapy?
- 2° How would you define the effect of immunotherapy in Thoracic Oncology?
- 3° How do you present immunotherapy to your patients?
- 4° Have you ever discussed of the cost of innovative drugs with other physicians?
- 5° Have you ever discussed of the cost of innovative drugs with pharmacists?
- 6° Have you ever discussed of the cost of innovative drugs with hospital management?
- 7° Have you ever mentioned the cost of a treatment with a patient?
- 8° Do you consider that current regulatory procedures in order to obtain the reimbursement of an innovative drug are sufficiently fast?
- 9° What is your opinion on weight-dosed or fixed dosing of immunotherapy?
- 10° Are you concerned about access to innovation for your current or future patients?

## Annex 2 : Results of the horizontal analysis

	Responses to the case vignette	Cost-related issues	Physician's role
1	1 <sup>st</sup> line: chemotherapy because rapidly evolving. 2 <sup>nd</sup> line: immunotherapy if improvement of general condition after symptom management.	Cost fixed by industry. Dangerous links with the industry. Importance of having a critical mind. Few discussions about cost in France. In the foreground in other countries such as USA. Price is secondary for now.	Proposals: earlier stops when non effective. Change of payment rules (ex : only for responders). Moral duty to respect prescription rules in the national healthcare system. No place for impulsive decisions: thoughtful prescriptions.
2	1st line: Systemic treatment. Palliative situation. Immunotherapy as a first choice. 2 <sup>nd</sup> line: pejorative evolution. Patients' will. CT-scan after clinical reevaluation.	Sens of hopelessness when the medication is approved without reimbursement. Unreasonable prices. Fears considering what is happening in other countries.	Physicians should take part in discussions in order for decisions not to be solely taken by administrative officers. Proposals : increase time in between injections
3	1 <sup>st</sup> line: today, immunotherapy. Tomorrow, association of immunotherapy and chemotherapy. 2 <sup>nd</sup> line: Management of symptoms. Supportive care.	Consider cost of treatment on the whole course of treatment. Incomprehensive of fixed doses. Pharmaceutical industries: lucrative societies. A magical healthcare system. Cost does not intervene, hopefully.	It is an academic physician's role to find solutions. Proposals: increase time in between injections, increase theoretical medico-economic knowledge, dedicated medico-economic programs.
4	1st line: systemic treatment. Two alternatives: two explanations. Multidisciplinary decision. Probably immunotherapy. 2 <sup>nd</sup> line: pejorative evolution. Stop immunotherapy, contact with the family, patient's will. Supportive care priority. Chemotherapy could work in 2 <sup>nd</sup> line.	Not the ideal treatment, it is not the end of chemotherapy. Optimal treatment, without considering the cost. Suboptimal selection of patients.	Differences between oncologists. Importance to be reasonable. No rush, discussion with colleagues and patients for thoughtful decisions.
5	1st line: systemic treatment. Immunotherapy. 2 <sup>nd</sup> line: pseudo progression. Continue for 2 further administrations if general condition remains stable.	Reimbursement delays due to regulatory procedures are unchangeable. Reimbursement of the association is not a priority, other treatment are possible. Association mainly for young patients.	Moral duty to respect the terms of the AMM. Studies are necessary for patients in poor general condition.

6	1st line : association 2 <sup>nd</sup> line : pseudo progression	A political question. Numerous economical and clinical issues mainly regarding doses, rhythm of injections and length of treatment.	Respect of the terms of the AMM. Coordination between actors. Promotion of clinical studies. Importance of evidence-based medicine.
7	1st line: importance of systemic treatment. Immunotherapy because PDL1 50% even if general condition is altered 2 <sup>nd</sup> : pseudo progression	Not a problem in his institution. Access to innovative drugs. Necessity of a more important vigilance. No impact on decision which is based on : guidelines, the patient's will, general condition, PDL1 status.	Respect of the terms of the AMM and pluridisciplinary decision. Patient's oncologist: main decision-maker.
8	1st line: systemic treatment. Discuss both because she will eventually have both. Chemotherapy first, weekly administration. 2 <sup>nd</sup> : pejorative evolution. Immunotherapy if general condition stable.	Secondary to efficacy Association of treatment = increase of cost and side-effects.	Always consider patient's general condition even if tolerance is better. Chemotherapy is still indicated and highly efficient for some patients.
9	1st line: immunotherapy. 2 <sup>nd</sup> line: pejorative evolution. Supportive care and chemotherapy if general condition improvement.	It is not the end of chemotherapy. There will always be patients who will not respond to immunotherapy.	Regulate immunotherapy prescriptions. Keep in mind its cost. Pharmaceutical industry needed for research.
10	1st line: chemotherapy because rapidly evolving, weekly administration for better tolerance 2 <sup>nd</sup> line: immunotherapy after symptomatic treatment and if general condition is improved.	Patient first. Temptation to propose immunotherapy even for patients with altered general condition »in case it works«. Same issue with TKIs but easier for administration since it is intravenously administered.	Literature monitoring. Update of recommendations. Inform hospital pharmacy and management of modifications. Give one's patients maximum chances.

## References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. nov 2018;68(6):394-424.
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. 1990;161.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. janv 2014;15(1):23-34.
4. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. juill 2013;499(7457):214-8.
5. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. janv 2000;100(1):57-70.
6. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immunology landscape. *Annals of Oncology*. janv 2018;29(1):84-91.
7. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 23 mars 2018;359(6382):1350-5.
8. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 oct 2018;29(Supplement\_4):iv192-237.
9. Assi HI, Kamphorst AO, Moukalled NM, Ramalingam SS. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: Immunotherapy in NSCLC. *Cancer*. 15 janv 2018;124(2):248-61.
10. Pajares y Sanchez C, Saout C. Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants: mandature 2015-2020 - séance du 25 janvier 2017. Paris: Conseil économique, social et environnemental; 6. 93 p. (Les avis du CESE).
11. Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB, Chang JY, Welsh JW, et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* [Internet]. déc 2018 [cité 6 déc 2018];6(1). Disponible sur: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-018-0442-7>
12. Finch J. The Vignette Technique in Survey Research. *Sociology*. févr 1987;21(1):105-14.
13. Lim SM, Hong MH, Kim HR. Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. *Immune Netw*. 2020;20(1):e10.
14. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun*. déc 2020;11(1):3801.
15. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. mars 2019;19(3):133-50.
16. Kuhn TS, Neurath O, Dewey J, Kuhn TS. *The Structure of scientific revolutions*. 2nd ed., enlarged. Chicago, Ill: Chicago Univ. Press; 1994. 210 p. (International encyclopedia of unified science Foundations of the unity of science).
17. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. janv 2020;52(1):17-35.

18. Aggarwal C, Borghaei H. Treatment Paradigms for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer at Academic Medical Centers: Involvement in Clinical Trial Endpoint Design. *The Oncol.* juin 2017;22(6):700-8.
19. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Intern Med.* 1 juill 2019;179(7):906.
20. Jones SB. Cancer in the developing world: a call to action. *BMJ.* 21 août 1999;319(7208):505-8.
21. Panda PK, Jalali R. Global Cancer Clinical Trials—Cooperation Between Investigators in High-Income Countries and Low- and Middle-Income Countries. *JAMA Oncol.* 1 juin 2018;4(6):765.
22. Chino F, Peppercorn JM, Rushing C, Kamal AH, Altomare I, Samsa G, et al. Out-of-Pocket Costs, Financial Distress, and Underinsurance in Cancer Care. *Out-of-Pocket Costs, Financial Distress, and Underinsurance in Cancer Care*. *Letters. JAMA Oncology.* 1 nov 2017;3(11):1582-4.
23. Hamel LM, Penner LA, Eggly S, Chapman R, Klamerus JF, Simon MS, et al. Do Patients and Oncologists Discuss the Cost of Cancer Treatment? An Observational Study of Clinical Interactions Between African American Patients and Their Oncologists. *JOP.* mars 2017;13(3):e249-58.
24. Bestvina CM, Zullig LL, Rushing C, Chino F, Samsa GP, Altomare I, et al. Patient-Oncologist Cost Communication, Financial Distress, and Medication Adherence. *JOP.* mai 2014;10(3):162-7.
25. Shankaran V, Ramsey S. Addressing the Financial Burden of Cancer Treatment: From Copay to Can't Pay. *JAMA Oncol.* 1 juin 2015;1(3):273.
26. Sorenson C, Drummond M, Chalkidou K. Comparative Effectiveness Research: The Experience of the National Institute for Health and Clinical Excellence. *JCO.* 1 déc 2012;30(34):4267-74.
27. Leigh S, Granby P. A Tale of Two Thresholds: A Framework for Prioritization within the Cancer Drugs Fund. *Value in Health.* juill 2016;19(5):567-76.
28. Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, Mulvey TM, Langdon RM, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Guidance Statement: The Cost of Cancer Care. *JCO.* 10 août 2009;27(23):3868-74.
29. ASCO. ASCO Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs.pdf. ASCO; 2014.
30. Mascret D. L'appel de 110 Cancérologues contre le coût des traitements. *Le Figaro.* 14 mars 2016; Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/14/24737-lappel-110-cancerologues-contre-cout-traitements>
31. Micó C, Berrocal A, Blasco A, Caballero C, Iranzo V, Lobo M, et al. This is a call to oncologists for action. *Clin Transl Oncol.* déc 2018;20(12):1493-501.
32. Saltz LB. The Value of Considering Cost, and the Cost of Not Considering Value. *JCO.* 1 mars 2016;34(7):659-60.
33. Fischer KA, Walling A, Wenger N, Glaspy J. Cost health literacy as a physician skill-set: the relationship between oncologist reported knowledge and engagement with patients on financial toxicity. *Support Care Cancer* [Internet]. 19 mars 2020 [cité 10 sept 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-020-05406-z>
34. Resnicow K, Patel MR, Mcleod MC, Katz SJ, Jagsi R. Physician attitudes about cost consciousness for breast cancer treatment: differences by cancer sub-specialty. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2019;173(1):31-6.
35. Zafar SY, Ubel PA, Tulskey JA, Pollak KI. Cost-Related Health Literacy: A Key Component of High-Quality Cancer Care. *JOP.* mai 2015;11(3):171-3.
36. Porter ME. What Is Value in Health Care? *N Engl J Med.* 23 déc 2010;363(26):2477-81.
37. Goulart BHL. Value: The Next Frontier in Cancer Care. *The Oncologist.* juin 2016;21(6):651-3.

38. Jagsi R, Sulmasy DP, Moy B. Value of Cancer Care: Ethical Considerations for the Practicing Oncologist. American Society of Clinical Oncology Educational Book. mai 2014;(34):e146-9.
39. Sulmasy D, Moy B. Debating the Oncologist's Role in Defining the Value of Cancer Care: Our Duty Is to Our Patients. JCO. 20 déc 2014;32(36):4039-41.
40. Newman TB. The power of stories over statistics. BMJ. 20 déc 2003;327(7429):1424-7.
41. Madden DL. From a Patient Advocate's Perspective: Does Cancer Immunotherapy Represent a Paradigm Shift? Curr Oncol Rep. janv 2018;20(1):8.
42. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. JCO. 20 août 2016;34(24):2925-34.
43. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Annals of Oncology. août 2015;26(8):1547-73.

# **La dimension économique a-t-elle une place dans la prescription des traitements antinéoplasiques en Oncologie Thoracique ?**

## **Résumé :**

Contexte : L'immunothérapie a révolutionné le traitement du cancer du poumon non à petites cellules métastatique. Ces progrès se sont fait au prix d'une augmentation des dépenses compte tenu du prix élevé de ces médicaments avec une crainte que de potentiels patients bénéficiaires de ces traitements innovants soient écartés. La réalité de contrôle des dépenses publiques impose donc de faire des choix : en considérant à la fois la qualité de vie que ces médicaments procurent mais également la charge financière qu'ils représentent pour la collectivité. La réalité économique actuelle impose d'oser aborder cette problématique avec les prescripteurs.

Méthodes: Cette étude qualitative interroge la place de la dimension économique dans la prescription des traitements antinéoplasiques dans le cadre de la prise en charge du poumon métastatique. Des entretiens semi-dirigés ont été réalisés auprès de dix oncologues thoraciques français et deux pharmaciens hospitaliers. Les entretiens comprenaient deux parties distinctes : une vignette clinique où les interrogés devaient effectuer un choix en première et deuxième ligne métastatique et une seconde partie comprenant des questions ouvertes.

Résultats: L'analyse des entretiens souligne que l'immunothérapie a changé le paradigme de traitement du cancer du poumon métastatique mais que des efforts sont encore nécessaires pour optimiser sa juste prescription en pratique clinique. La dimension économique est source de discussions entre médecins et pharmaciens. Les interrogés sont conscients de cette problématique et considèrent qu'il y a un devoir de respect des recommandations compte tenu de la gratuité des soins. Les prescripteurs estiment qu'ils se doivent de rester au minimum informés afin de pouvoir participer activement dans les arbitrages.

Conclusion: L'augmentation des prix des médicaments innovants en oncologie est une réalité qui invite à reconsidérer les systèmes de santé et de régulation du médicament afin de permettre un accès à l'innovation pour tous les patients éligibles au sein du système de santé français. Evoquer cette problématique avec les prescripteurs apporte des éléments de réflexion inédits quant au rôle du prescripteur.

## **Discipline :**

[Economie appliquée à la Santé / Éthique / Oncologie thoracique]

## **Mots clés :**

[Cancer du poumon / Immunothérapie / Innovation/Prix]