



**HAL**  
open science

# Molécules onéreuses anticancéreuses non inscrites sur la liste en sus et cancer du pancréas : mise en place et évaluation pharmaceutique d'une alternative thérapeutique

Ophélie Dubs

## ► To cite this version:

Ophélie Dubs. Molécules onéreuses anticancéreuses non inscrites sur la liste en sus et cancer du pancréas : mise en place et évaluation pharmaceutique d'une alternative thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03554502

**HAL Id: dumas-03554502**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03554502v1>**

Submitted on 3 Feb 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 14 octobre 2021

par **Mme DUBS Ophélie**

Née le 14/12/1992

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---oOo---

**TITRE :**

**MOLÉCULES ONÉREUSES ANTICANCÉREUSES NON INSCRITES  
SUR LA LISTE EN SUS ET CANCER DU PANCRÉAS :  
MISE EN PLACE ET ÉVALUATION PHARMACEUTIQUE  
D'UNE ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE**

---oOo---

**JURY :**

**Président :** Monsieur le Professeur Patrice VANELLE

**Membres :** Madame le Docteur Françoise DE CROZALS  
Madame le Docteur Julie COUSSIROU  
Monsieur le Professeur Pierre Antoine BONNET



## **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------



## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

## REMERCIEMENTS

*Aux membres du Jury :*

**A Monsieur le Professeur Patrice Vanelle,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger ce travail, je vous en remercie. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus grand respect.

**A Monsieur le Professeur Pierre Antoine Bonnet,**

Je suis honorée de vous compter parmi les membres de mon jury et vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour votre enseignement de qualité en chimie à la faculté de Pharmacie de Montpellier, dont je garde un bon souvenir.

**A Madame le Docteur Françoise De Crozals,**

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir proposé ce sujet qui m'a profondément intéressée. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, et pour cette expérience formidable d'un an au sein de votre équipe à l'Institut Sainte Catherine. Votre savoir et votre expérience en oncologie m'ont permis de développer des connaissances dans ce domaine passionnant, je vous en suis profondément reconnaissante.

**A Madame le Docteur Julie Coussirou,**

Je te remercie infiniment pour ta présence dans mon jury, cela me touche particulièrement. Un grand merci par ailleurs pour tes nombreux conseils tout au long de cette année ainsi que pour les connaissances et la rigueur que tu as pu m'apprendre. Tu as su partager et transmettre ton attrait pour l'oncologie et les essais cliniques. Ce fut réellement un plaisir de travailler avec toi. Je te souhaite une belle et grande carrière.

*Aux collègues pharmaciens, internes, préparateurs et les autres :*

**A l'équipe de la Pharmacie de l'Institut Sainte Catherine,**

Je vous remercie pour cette superbe année passée à vos côtés ! Je garde un excellent souvenir de cette ambiance familiale. Mention spéciale à de super pharmaciennes : Florence pour avoir pris soin de nous (on a tenu le rythme grâce à toi !) et pour ta bienveillance, Brigitte pour ta joie de vivre et ton humour, Nadine pour ta patience et ta gentillesse. Sans oublier toute l'équipe des prép's, Valérie, et mes co-internes plus que géniales : Irina, qui a su me booster pour ma thèse, et Natalina, qui a partagé avec moi cette grande étape de notre vie. Merci à vous deux pour ces bons moments, des soirées pizzas à « 5 Epi » aux pauses café.

**A l'équipe de la Pharmacie du CHA,**

Merci pour votre accueil durant ces 6 mois, et en particulier à l'équipe « d'en bas » pour ce super stage de DM... Je vous remercie également pour votre grand soutien dans le moment le plus difficile de ma vie.

**A l'équipe de la Pharmacie de l'Hôpital Saint Joseph,**

Merci pour ce stage d'été 2018, je garde de bons souvenirs d'une équipe adorable autant côté pharmaciens que préparateurs, tout comme de mes co-internes Chloé et Fanny avec qui j'ai pu partager tant de délicieuses crêpes et cappucinos !

**A l'équipe de la Pharmacie du CHITS,**

Un bel été passé à Toulon, merci aux pharmaciens, en particulier à Pétula de m'avoir fait partager sa passion pour les DM mais aussi pour les longues discussions philosophiques sur les robes de mariée et autres potins palpitants... Merci aussi à mes adorables co-internes Sandrine et Margaux, avec qui j'ai bien déliré pendant les séances d'aquabike !

**Aux autres équipes** avec lesquelles j'ai travaillé durant mon internat, et une pensée spéciale à mes tous premiers co-internes Tessa, Célia, Marine, Floriane, Mathilde, Méki... parce que les preps de gélules et la pêche aux sangsues n'avaient aucun secret pour nous (même si maintenant, on a probablement tout oublié...) ! Sans oublier ma co-équipière du prep', Eloïse.

**A tous les pharmaciens** que j'ai pu côtoyer pendant ces 4 années, pour m'avoir transmis leurs connaissances et leur savoir.

*A mes amis :*

**Aux Marseillais**, mes Kiffeuses Sophie et Mélanie : c'est toujours un bonheur de boire un verre avec vous sur le Vieux Port, et de randonner dans nos magnifiques calanques ; et que dire de notre super voyage. Merci de partager avec moi l'amour de Marseille et de l'OM... et d'avoir été là pendant toutes ces années d'études. Vous êtes de véritables amies et j'espère encore vivre de tels moments avec vous.

**Aux « Parisiennes » d'adoption**, Marick et Marie, et à Mélu, la voyageuse baroudeuse : la distance est là mais je suis toujours ravie de vous revoir. Merci pour ces bons moments vécus ensemble à la fac et à la cité U, et pour ces soirées que je ne saurais oublier...

**Aux « copains par alliance »** : Zouzou et Laëti les Montpelliérains bientôt Lozériens, Mehdi le parrain marseillais et sa femme Amel, Nico le futur voisin, Escame le « tchatcheur », Steven le supporter marseillais... merci pour votre bonne humeur et pour les instants de rigolade en votre compagnie.

*A ma belle-famille :*

**A mes beaux-parents Agnès et Joseph** : Je suis heureuse d'avoir été accueillie dans votre belle famille, et reconnaissante pour votre générosité et votre bienveillance en mon égard. Merci belle-maman pour vos petites attentions et vos bons petits plats de la mer et merci beau-papa, mon dentiste préféré, pour les « rendez-vous » en urgence, vous m'avez sauvée plusieurs fois !

**A Papi et Mamie Collioure** : merci pour votre gentillesse et pour vos attentions, c'est toujours un plaisir de venir vous voir dans cette jolie ville, j'espère encore vous voir en forme de longues années.

**A mes belles-sœurs et beaux-frères adorés** : à nos docteurs préférés Pitou et Stella pour les visites dans leur jolie maison et pour nos passionnantes discussions médicales (mais pas que), aux lorrains Ariane et Max pour leur super accueil à chaque venue dans « le Nord », et pour les conseils obstétricaux ou immobiliers, sans oublier leurs poupées... **mes nièces Apolline et Agathe**, qui nous inondent de bisous et de sourires.

**A Christophe et Stella** pour nous avoir transmis votre amour pour Marseille. Merci pour ces bons repas partagés ensemble. Je vous souhaite plein de bonheur avec la venue de votre petit Poulpito.

*A ma famille :*

**A ma Mamie :** merci pour ta grande générosité, tes gentils mots au téléphone, et pour les beaux tricots que tu fais si bien. Je pense souvent à toi malgré la distance.

**A mes oncles, tantes, cousins, petits cousins, d'Alsace et d'ailleurs :** merci pour les bons moments à chaque fois que l'on se voit, même si ça n'est pas aussi souvent que je le souhaiterais, les fêtes de famille sont remplies de joie et de bonne humeur. Mention spéciale à mon parrain pour son soutien durant mes années d'études.

**A mes grandes soeurs, neveux et nièces :** merci d'avoir fait en sorte que l'on puisse se revoir et se rapprocher, j'espère vous revoir bientôt.

**A mes petites sœurs chéries :** vous êtes ma fierté au quotidien, je vous remercie d'être là tous les jours. Quelle émotion de vous voir vous épanouir chacune dans votre vie.

**Cypria,** tu es devenue une super maman, je te remercie de m'avoir donné ce rôle privilégié de marraine, c'est un magnifique cadeau. **Jacobé,** tu me fais l'honneur de suivre mon chemin (promis, je n'ai pas fait exprès de convertir !), je suis sûre que tu feras une excellente pharmacienne. Et toi, ma petite **Tiphaine,** en plus d'être une talentueuse cuisinière et pâtissière, tu seras une merveilleuse marraine. Je suis fière de vous trois. **A mes adorables beaux-frères :** Cyril le jeune papa, merci de nous « prêter » Lucien et pour les discussions « philosophico-politiques ». Julien le cuisto italien, merci pour les débats automobiles et l'accès VIP au resto étoilé. Max le super DJ, merci pour ton humour sans faille et pour ta bonne humeur contagieuse.

**A mon neveu et filleul Lucien,** tu es si petit et tu nous apportes déjà tant d'amour et de bonheur avec ta petite bouille.

**A ma chère Maman :** un énorme merci pour ton soutien sans faille durant ces longues années, tu as toujours suivi avec intérêt ma scolarité et mes études, et j'espère aujourd'hui que tu es fière du chemin parcouru. Je te remercie infiniment pour l'amour que tu m'apportes au quotidien, et d'être toujours là pour nous dans toutes les circonstances, et avec autant de bienveillance.

**A mon cher Papa :** tu n'es pas là aujourd'hui à mon plus grand regret, mais j'ai la certitude que de là-haut tu es fier de moi. J'aurais tellement de choses à te dire, je ne pourrais jamais assez te remercier pour ces années privilégiées passées à tes côtés et pour toutes les valeurs que tu m'as transmises. C'est grâce à toi, et à Maman, que je suis celle que je suis devenue. Je n'aurais jamais cru pouvoir écrire une thèse dans ce domaine, mais tu m'as donné toute ta force. Cette thèse t'est dédiée.

**A mon Amour** : « accessoirement », nous aurons été camarades de promo, voisins d'examens et de repêches, puis co-internes, et bientôt confrères pharmaciens... Qui l'aurait cru et pourtant... tu m'as soutenue pendant ces longues années, on a commencé l'internat ensemble et on le termine main dans la main, c'était une évidence. Je ne saurais même pas exprimer à quel point ta présence m'a aidée et réconfortée durant ces années d'internat et pendant l'écriture de cette thèse. Je ne sais pas comment j'aurais fait sans toi... Merci mille fois pour ton soutien et ton amour, et d'avoir toujours été là dans les moments difficiles. Et enfin, merci de m'offrir le plus beau des cadeaux. Après toutes ces étapes, c'est un lien indescriptible qui nous unit... Je suis fière de toi et j'ai tellement hâte de partager avec toi le bonheur qui nous attend. Je t'aime infiniment.

**A toi, notre petit poussin** : tu n'es pas encore parmi nous mais tu nous combles déjà d'amour et de bonheur. Ta venue au monde est le plus merveilleux cadeau que nous puissions recevoir pour débiter notre nouvelle vie.

*L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>21</b>
<b>PARTIE I : PHARMACOÉCONOMIE DES ANTICANCÉREUX : AMM ET REMBOURSEMENT</b>	<b>23</b>
1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	23
2. Modalités de tarification et de financement	24
2.1. Fixation des prix et du taux de remboursement	24
2.2. Modalités de financement des établissements de santé	26
2.3. Cas des médicaments onéreux	27
3. Contexte économique des anticancéreux	28
4. Problématique des molécules onéreuses non inscrites sur la liste en SUS ou radiées	30
5. Application en oncologie : molécules onéreuses non inscrites sur la liste en SUS ou radiées	31
5.1. Exemple dans le mélanome : Ipilimumab (YERVOY®)	31
5.2. Exemple dans les cancers gastriques : Ramucirumab (CYRAMZA®)	32
5.3. Cas de l'adénocarcinome du pancréas : Irinotecan liposomal (ONIVYDE®) et Paclitaxel-albumine (ABRAXANE®)	32
<b>PARTIE II : LE CANCER DU PANCRÉAS</b>	<b>35</b>
1. Généralités	35
2. Epidémiologie	35
2.1. A l'échelle mondiale	35
2.2. A l'échelle nationale	35
3. Facteurs de risques	37
4. Types de tumeurs	38
4.1. Anatomie du pancréas	38
4.2. Physiologie du pancréas	38
4.3. Types histologiques et localisation des tumeurs	39
4.4. Classification tumorale	40
5. Diagnostic	42
5.1. Manifestations cliniques	42
5.2. Examens biologiques	44
5.3. Imagerie diagnostique	45
6. Prise en charge thérapeutique	46
6.1. Chirurgie	46
6.2. Radiothérapie	47



<b>6.3.</b>	<b>Chimiothérapie</b>	<b>48</b>
<b>6.4.</b>	<b>Stratégie thérapeutique</b>	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>Anticancéreux utilisés</b>	<b>50</b>
<b>7.1.</b>	<b>Antinéoplasiques conventionnels</b>	<b>50</b>
	• 5-Fluoro-uracile (5-FU) et Capécitabine (XELODA®)	50
	• Gemcitabine (GEMZAR®)	52
	• Oxaliplatine (ELOXATINE®)	53
	• Irinotecan (CAMPTO®)	53
	• Paclitaxel (TAXOL®)	54
<b>7.2.</b>	<b>Thérapies innovantes</b>	<b>54</b>
	• Erlotinib (TARCEVA®)	54
	• Olaparib (LYNPARZA®)	54
	• Irinotecan liposomal (ONIVYDE®)	55
	• Nab-Paclitaxel (ABRAXANE®)	56
<b>8.</b>	<b>Protocoles de chimiothérapie</b>	<b>57</b>
	• Gemcitabine en monothérapie	57
	• Gemcitabine - capécitabine (GEMCAP)	58
	• XELODA® + radiothérapie	58
	• LV5-FU2 simplifié	58
	• FOLFIRINOX	59
	• FOLFIRI	59
	• FOLFOX 4 simplifié	60
	• LV5-FU2 simplifié + nal-Iri (ONIVYDE®)	60
	• Nab-paclitaxel (ABRAXANE®) + Gemcitabine	60
	• Paclitaxel + Gemcitabine (Protocole utilisé à l'Institut Sainte Catherine)	61

## **PARTIE III : ÉTUDE OBSERVATIONNELLE : PROTOCOLE PACLITAXEL-GEMCITABINE A L'INSTITUT SAINTE CATHERINE** **64**

<b>1.</b>	<b>Introduction et contexte</b>	<b>64</b>
<b>2.</b>	<b>Matériels et méthodes</b>	<b>66</b>
<b>2.1.</b>	<b>Considérations éthiques</b>	<b>66</b>
<b>2.2.</b>	<b>Inclusion des patients</b>	<b>66</b>
<b>2.3.</b>	<b>Chimiothérapie</b>	<b>66</b>
<b>2.4.</b>	<b>Recueil des données</b>	<b>67</b>
<b>3.</b>	<b>Résultats</b>	<b>69</b>
<b>3.1.</b>	<b>Données générales et démographiques</b>	<b>69</b>
	• Données d'inclusion et nombre de patients	69
	• Sexe	69
	• Âge	70
	• Facteurs de risques	70
<b>3.2.</b>	<b>Données liées à la pathologie</b>	<b>71</b>
	• Localisation pancréatique primitive de l'adénocarcinome	71
	• Stade au diagnostic et localisations secondaires	71
<b>3.3.</b>	<b>Données liées à la chimiothérapie</b>	<b>72</b>
	• Place dans la stratégie thérapeutique	72
	• Nombre de cycles, de séances et durée sous traitement	73
	• Respect des intercures	75
	• Réductions posologiques	77
	• Dose-intensité	78
	• Effets indésirables et toxicités de la chimiothérapie	79

•	État général avant et après chimiothérapie	81
•	Motifs d'arrêt du traitement	82
•	Survie globale (SG) et survie sans progression (SSP)	83
<b>4.</b>	<b>Discussion</b>	<b>84</b>
4.1.	Considérations financières	84
4.2.	Comparaison aux données de la littérature : protocole Nab-paclitaxel – Gemcitabine et Gemcitabine en monothérapie	85
4.3.	Limites de l'étude	88
<b>5.</b>	<b>Conclusion de l'étude : Pertinence pharmaceutique du protocole et place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>89</b>
	<b>CONCLUSION : PLACE DU PHARMACIEN EN ONCOLOGIE ET DANS LA GESTION DES MOLECULES ONEREUSES</b>	<b>92</b>
	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>95</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>101</b>
	Annexe 1 : Protocole PACLITAXEL-GEMCITABINE à l'Institut Sainte Catherine	101
	Annexe 2 : Table de conversion entre le score OMS et l'échelle de Karnofsky	102
	<b>RÉSUMÉ</b>	<b>105</b>

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

### Figures :

Figure 1 : Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement et fixation du prix.....	25
Figure 2 : Répartition des dépenses entre anticancéreux et autres médicaments de la liste en sus en 2019 en milieu hospitalier (secteur Médecine, Chirurgie, Obstétrique MCO) .....	28
Figure 3 : Evolution des dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier (secteur MCO) entre 2010 et 2019 .....	29
Figure 4 : Répartition des dépenses selon la catégorie d'anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier (secteur MCO) .....	30
Figure 5 : Évolution de la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge pour quelques localisations cancéreuses entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010 chez les hommes et chez les femmes en France .....	36
Figure 6 : Schéma anatomique du pancréas .....	38
Figure 7 : Schéma explicatif de l'intervention de Whipple.....	47
Figure 8 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le cas d'un cancer résécable .....	49
Figure 9 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le cas d'un cancer localement avancé.....	49
Figure 10 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le cas d'un cancer métastatique.....	50
Figure 11 : Syndrome main-pied.....	51
Figure 12 : Métabolisme du 5-FU et rôle de la DPD dans la détoxification du 5-FU .....	51
Figure 13 : Estimation de la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier.....	83
Figure 14 : Estimation de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier.....	83

## **Tableaux :**

Tableau 1 : Les différents types de cancers pancréatiques exocrines .....	40
Tableau 2 : Les différents types de cancers pancréatiques endocrines .....	40
Tableau 3 : Classification TNM et modifications par rapport à la version précédente .....	41
Tableau 4 : Résultats d'efficacité et de survie obtenus dans l'étude MPACT .....	57
Tableau 5 : Présence et nombre de facteurs de risques .....	70
Tableau 6 : Type de facteurs de risques observés .....	70
Tableau 7 : Localisation pancréatique primitive de l'adénocarcinome.....	71
Tableau 8 : Stade d'extension au diagnostic et localisation des sites métastatiques.....	72
Tableau 9 : Protocole précédant la chimiothérapie actuelle.....	72
Tableau 10 : Nombre de cycles de chimiothérapie initiés.....	73
Tableau 11: Nombre de cycles de entièrement administrés.....	74
Tableau 12 : Respect de l'intercure C1-C2 et motif de décalage le cas échéant.....	75
Tableau 13 : Respect de l'intercure C2-C3 et motif de décalage le cas échéant.....	76
Tableau 14 : Respect de l'intercure C3-C4 et motif de décalage le cas échéant.....	76
Tableau 15 : Respect de l'intercure C4-C5 et motif de décalage le cas échéant.....	76
Tableau 16 : Réduction des doses de Gemcitabine et Paclitaxel au Jour 1 pour les 5 premières cures .....	77
Tableau 17 : Dose intensité moyenne de Paclitaxel et Gemcitabine pour les 5 premières cures .....	78
Tableau 18 : Effets indésirables par cycle, exprimés en effectif et pourcentage .....	80
Tableau 19 : Nombre de patients ayant bénéficié de facteurs de croissance, de fer injectable et de transfusions.....	81
Tableau 20 : Score OMS de Performance Status à l'initiation et à l'arrêt de la chimiothérapie .....	82
Tableau 21 : Comparaison des coûts du protocole Nab-paclitaxel - Gemcitabine versus Paclitaxel-Gemcitabine .....	84

## LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

5-FU : 5-Fluorouracile  
ADK : Adénocarcinome  
ADN : Acide Désoxyribonucléique  
AGEO : Association des Gastro-Entérologues Oncologues  
ALAT : Alanine aminotransférase  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ARN : Acide Ribonucléique  
ASAT : Aspartate Aminotransférases  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
CA 19-9 : Antigène carbohydate 19-9  
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules  
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé  
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer  
CRPE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique  
CT : Commission de la Transparence  
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events  
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4  
DPC : Duodéno-Pancréatectomie Céphalique  
DPD : Dihydropyrimidine pésyhydrogénase  
DPT : Duodénopancréatectomie totale  
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group  
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor  
EMA : European Medicine Agency  
ESMO : European Society for Medical Oncology  
FDR : Facteur De Risque  
FFCD : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive  
GHM : Groupe Homogène de Malades  
GHS : Groupe Homogène de Séjour  
HAS : Haute Autorité de Santé  
ICAP : Institut du Cancer Avignon Provence

IMC : Indice de Masse Corporelle  
INCa : Institut National du Cancer  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
ISC : Institut Sainte Catherine  
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase  
IV : Intraveineuse  
JO : Journal Officiel  
LV : Leucovorine (acide folinique)  
MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique  
MO : Molécules Onéreuses  
NEM : Néoplasie Endocrinienne Multiple  
PAL : Phosphatases alcalines  
PD-1 : Programmed cell Death protein 1  
PMSI : Programme de médicalisation des Systèmes d'Information  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
SMR : Service Médical Rendu  
SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie  
T2A : Tarification à l'activité  
TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne  
TIPMP : Tumeurs Intra-canaliaires Papillaires et Mucineuses  
TNM : Tumeur Nodule Métastase  
UE : Union Européenne  
UGT 1A1 : Uridine diphosphate Glucuronosyltransférase 1A1  
UNCAM : Union nationale des caisses de l'Assurance Maladie UNCAM  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

## INTRODUCTION

Le cancer est actuellement la deuxième cause de mortalité dans le monde, causant près de 10 millions de décès par an. En France, depuis 2004, le cancer est devenu la première cause de décès dans la population générale : il s'agit de la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Selon l'Institut National du Cancer (INCa), on estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancer pour l'année 2018 en France métropolitaine, 204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme. [1] Pour la majorité des pathologies cancéreuses, l'incidence est stable voire en augmentation, en lien avec des progrès diagnostiques et des dépistages systématiques, mais la mortalité tend à diminuer (- 2% chez l'homme et -0,7% chez la femme entre 2010 et 2018).

Le cancer du pancréas est un réel enjeu de santé publique, en raison d'un pronostic péjoratif et une mortalité élevée avec une survie à 5 ans médiocre, de l'ordre de 10%. Il représente actuellement la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans les pays industrialisés, mais pourrait se hisser au deuxième rang dans les années 2030-2040.

Ce pronostic s'explique par le diagnostic tardif de la maladie cancéreuse à un stade souvent très avancé, voire déjà métastatique, dû à une symptomatologie parfois latente ou peu spécifique ; mais aussi par le manque de progrès thérapeutique majeur en oncologie digestive. En effet, les standards de traitement sont des chimiothérapies conventionnelles, associées ou non à la radiothérapie, traduisant un manque de développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie en comparaison à d'autres cancers. Par ailleurs, la guérison complète est quasi impossible car conditionnée par une résection chirurgicale totale, intervention complexe et technique, rarement réalisable à un stade avancé. Ces éléments diagnostiques et thérapeutiques limitent considérablement les possibilités curatives.

Dans cette thèse, nous verrons que les seules innovations dans l'adénocarcinome du pancréas portent sur des molécules onéreuses peu utilisées en regard d'un rapport bénéfice/coût limité, avec des problématiques de remboursement, ce qui incite les oncologues à se tourner vers des protocoles de chimiothérapie classiques.

Nous allons donc aborder le statut pharmaco-économique des anticancéreux en général, puis nous détaillerons les éléments diagnostiques et thérapeutiques du cancer du pancréas. Enfin, nous discuterons d'une alternative thérapeutique utilisée au sein de l'Institut Sainte Catherine au travers d'une étude observationnelle portant sur une bi-chimiothérapie.

**PARTIE I :**  
**PHARMACOÉCONOMIE DES ANTICANCÉREUX :**  
**AMM ET REMBOURSEMENT**



# **PARTIE I : PHARMACOÉCONOMIE DES ANTICANCÉREUX : AMM ET REMBOURSEMENT**

## **1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**

Pour être sur le marché français, tout nouveau médicament doit passer par l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), préalable à sa commercialisation. Cette dernière peut être accordée soit au niveau national par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), organisme public national référent qui assure l'évaluation, le contrôle, la surveillance et la sécurité des médicaments et produits de santé ; soit par l'Agence Européenne des Médicaments « European Medicine Agency » (EMA) qui est son homologue européen.

La délivrance d'une AMM est basée sur la balance bénéfice/risque du produit, résultant notamment :

- De la preuve de son efficacité vis-à-vis de l'indication, de la population cible et de la posologie usuelle recommandée
- Des effets indésirables recueillis lors des phases de développement pré-cliniques et cliniques
- De la qualité chimique, biologique ou microbiologique du principe actif et du médicament final

L'AMM a une durée de validité initiale de 5 ans et peut être par la suite renouvelée sans limitation de durée, sauf si l'ANSM ou l'EMA décide, pour des raisons notamment de pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans. Il existe 4 procédures d'obtention d'AMM : 3 procédures européennes (procédure centralisée, procédure décentralisée et procédure de reconnaissance mutuelle) qui permettent la commercialisation dans tous les Etats membres de l'UE ; et une procédure nationale où l'AMM n'est évaluée que pour un pays donné, et ainsi délivrée par l'autorité nationale compétente. Pour les thérapies innovantes et pour les médicaments permettant de traiter certaines pathologies comme le cancer, la procédure européenne centralisée est obligatoire. L'AMM est alors automatiquement valable dans tous les états membres de l'UE. [2]

## **2. Modalités de tarification et de financement**

### **2.1. Fixation des prix et du taux de remboursement**

Après avoir obtenu son AMM, la deuxième étape de l'accès au marché d'un médicament est la fixation du prix et du niveau de prise en charge par l'Assurance Maladie. Pour cela, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) émet un avis scientifique et médico-technique du médicament en prenant en compte sa place dans la stratégie thérapeutique. Cette expertise est basée sur une évaluation du « Service Médical Rendu » (SMR) et de l'« Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR) qui comportent tous deux plusieurs niveaux. L'avis de la CT est par la suite transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), organisme interministériel sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Le CEPS est chargé de la fixation du prix des spécialités remboursables. Le prix fixé après négociation avec l'industriel est signé dans une convention et est valable 5 ans.

En ce qui concerne la décision d'inscription au remboursement, elle est du ressort des ministères chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, et elle est publiée au Journal Officiel (JO). Le taux de remboursement est lui fixé par l'Union nationale des caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM). [3]

A noter qu'en France, il existe deux listes d'inscription au remboursement : une liste pour les médicaments accessibles « en ville », c'est-à-dire dans les pharmacies d'officine), et une pour les médicaments disponibles dans les « collectivités », c'est-à-dire dans les établissements de santé.

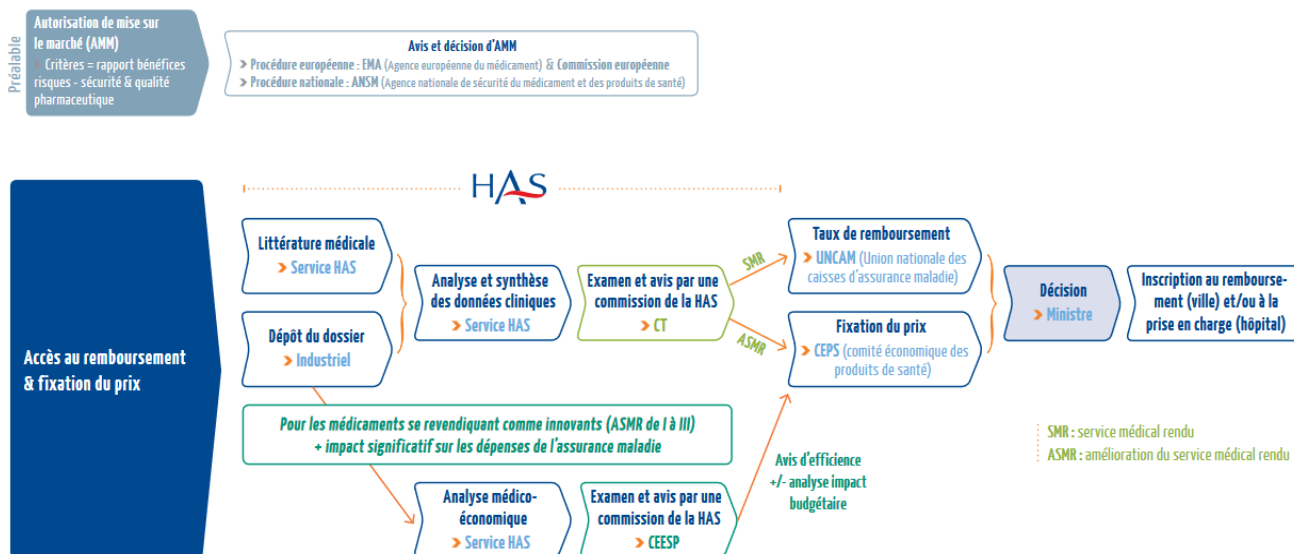


Figure 1 : Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement et fixation du prix [4]

Le processus d'accès d'un médicament au marché peut être long, en général de plusieurs mois. La Directive Européenne 2001/83/CE a fixé à 180 jours, le délai pouvant séparer la demande d'inscription et la publication effective au JO. [5]

- **Service Médical Rendu (SMR)**

Le Service Médical Rendu (SMR) détermine si la prise en charge du médicament par la collectivité nationale est légitime. Ce jugement prend en compte d'une part la gravité de la pathologie, et d'autre part des données relatives au médicament dans l'indication donnée, à savoir :

- l'efficacité du médicament et ses effets indésirables (gravité, fréquence...)
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement
- sa place dans la stratégie thérapeutique
- son intérêt en santé publique : incidence, prévalence et morbi-mortalité de la pathologie, besoin médical...

Il existe quatre niveaux de SMR : important, modéré, faible et insuffisant. Ces niveaux déterminent le taux de remboursement pouvant être obtenu dans une indication donnée.

Par exemple, un service médical rendu important dans une pathologie grave assure un remboursement de 65%. En revanche, un niveau de SMR insuffisant, entraîne un non remboursement du médicament. De ce fait, un même médicament, par exemple un

anticancéreux, peut être remboursé dans une indication c'est-à-dire dans un cancer mais non remboursé dans un autre cancer.

- **Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)**

L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) définit si le médicament apporte un progrès thérapeutique et une valeur ajoutée en termes d'efficacité et de tolérance, en comparaison aux traitements disponibles sur le marché pour la même indication. Cette cotation intervient dans la fixation du prix et aide les sociétés savantes dans l'élaboration des consensus de stratégies thérapeutiques. Cinq niveaux d'ASMR existent :

- Niveau 1 : progrès thérapeutique majeur
- Niveau 2 : progrès thérapeutique important
- Niveau 3 : progrès thérapeutique modéré
- Niveau 4 : progrès thérapeutique mineur
- Niveau 5 : absence de progrès thérapeutique [6]

## **2.2. Modalités de financement des établissements de santé**

Jusqu'en 2003, les établissements de santé étaient soumis à un système de financement en fonction de leur cadre juridique, selon qu'ils soient d'intérêt public, privé à but non lucratif ou privé à but lucratif. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, la loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la Sécurité Sociale pour 2004 impose un mode de financement unique applicable à tous les établissements de santé. Il s'agit de la tarification à l'activité (T2A), qui a pour but d'harmoniser les modalités de tarification et de remboursement, et de lier le financement des établissements de santé à l'activité produite. [7] Elle s'applique aux activités de Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO) aussi bien dans les établissements de santé publics que privés. L'enveloppe des ressources attribuée aux établissements est calculée en fonction de l'activité produite. Le tarif de chaque activité est fixe, et défini chaque année par le ministère de la santé via le système des « groupements de séjour ». Le Programme de médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) est un dispositif du système de santé français permettant la réduction des inégalités de ressources entre les établissements de santé. Ce programme fournit des informations quantifiées et standardisées, et permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un « Groupe Homogène de Malades » (GHM) auquel est associé un ou plusieurs « Groupe(s) Homogène(s) de Séjour » (GHS). Le GHS correspond ainsi à un tarif forfaitaire

« tout compris » que les établissements de santé facturent à l'Assurance Maladie, pour les prestations d'hospitalisations réalisées dans le cadre d'un séjour d'hospitalisation. [8] Cela signifie que les médicaments et dispositifs médicaux prescrits au cours d'un séjour sont compris dans ces tarifs, de la même manière que l'ensemble des autres charges liées à la prise en charge du patient.

### **2.3. Cas des médicaments onéreux**

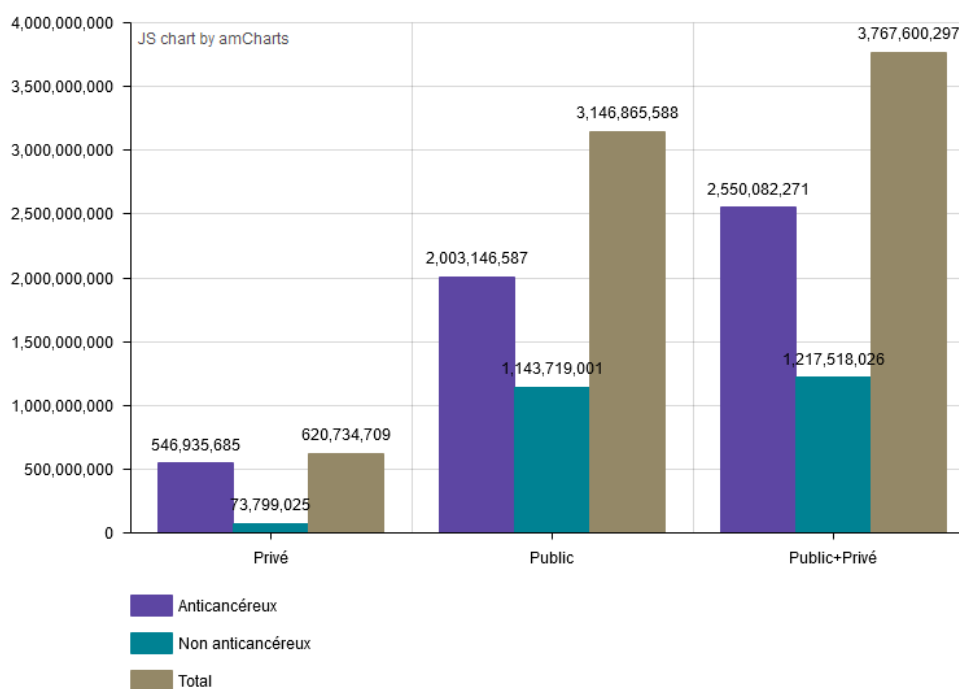
La limite de ce forfait « tout compris », est que certains traitements coûteux, qualifiés comme « molécules onéreuses » (MO), sont incompatibles avec les tarifs des séjours dans lesquels ils sont utilisés. C'est souvent le cas en oncologie, où le prix de certaines molécules de chimiothérapie avoisine voire dans certains cas dépasse largement le montant du GHS. Pour pallier ce problème, un mode de financement a été mis en place, permettant une facturation de ces médicaments « en sus » du GHS. L'inscription ou la radiation d'un produit sur cette liste particulière dite « en sus » fait l'objet d'une publication au JO sous forme d'Arrêté. Le décret n°2016-349 du 24 mars 2016 précise la procédure d'inscription, de refus d'inscription et de radiation de la liste en sus ainsi que les critères d'inscription des spécialités sur cette liste. [9] L'inscription d'une ou plusieurs indications AMM d'un médicament se fait selon les critères suivants :

- Administration de la spécialité majoritairement au cours de séjours d'hospitalisation
- Obtention d'un SMR important et un ASMR majeur (niveau I), important (niveau II) ou modéré (niveau III). Exceptionnellement, l'ASMR peut être mineur (niveau IV) si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence d'alternative thérapeutique, ou inexistant (niveau V) lorsque des comparateurs sont inscrits sur la liste en sus (par exemple dans le cas d'inscription d'un nouveau biosimilaire si le princeps est inscrit sur la liste en sus)
- Coût du produit incompatible avec les tarifs des séjours concernés : il dépasse 30% du montant du GHS

La liste en sus permet ainsi l'accès à l'innovation thérapeutique, mais elle nécessite un caractère dynamique, impliquant une réévaluation fréquente de son contenu afin de faire face aux contraintes budgétaires.

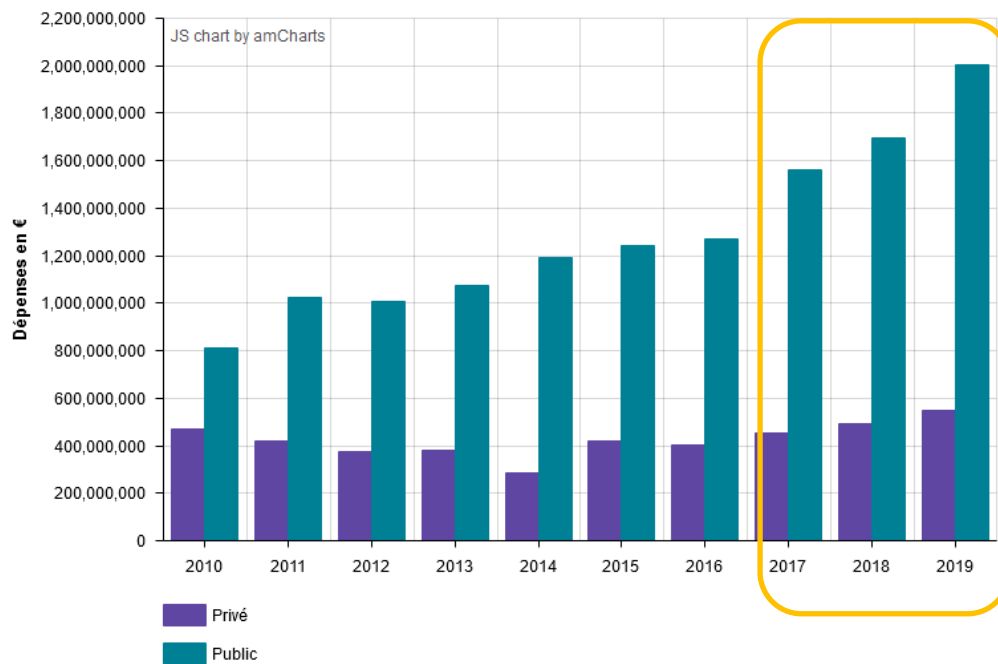
### 3. Contexte économique des anticancéreux

En France, l'augmentation de l'incidence des cancers implique une augmentation des intentions de traitement ayant pour conséquence un accroissement d'activité des chimiothérapies ; aussi bien dans le domaine hospitalier qu'en ville, avec un développement particulier des thérapies par voie orale. De ce fait, et en raison de molécules de plus en plus innovantes, les dépenses liées aux anticancéreux sont en constante augmentation. En 2019, le montant total de la liste en sus pour les établissements des secteurs privé et public avoisine les 3,8 milliards d'euros, dont les deux tiers (68%) sont consacrés aux médicaments anticancéreux, représentant 2,55 milliards d'euros (Md€). On observe une disparité selon le secteur, puisque la part des anticancéreux dans le montant total de la liste en sus est plus élevée dans le secteur privé (88 %) que dans le secteur public (64 %). (Figure 2).



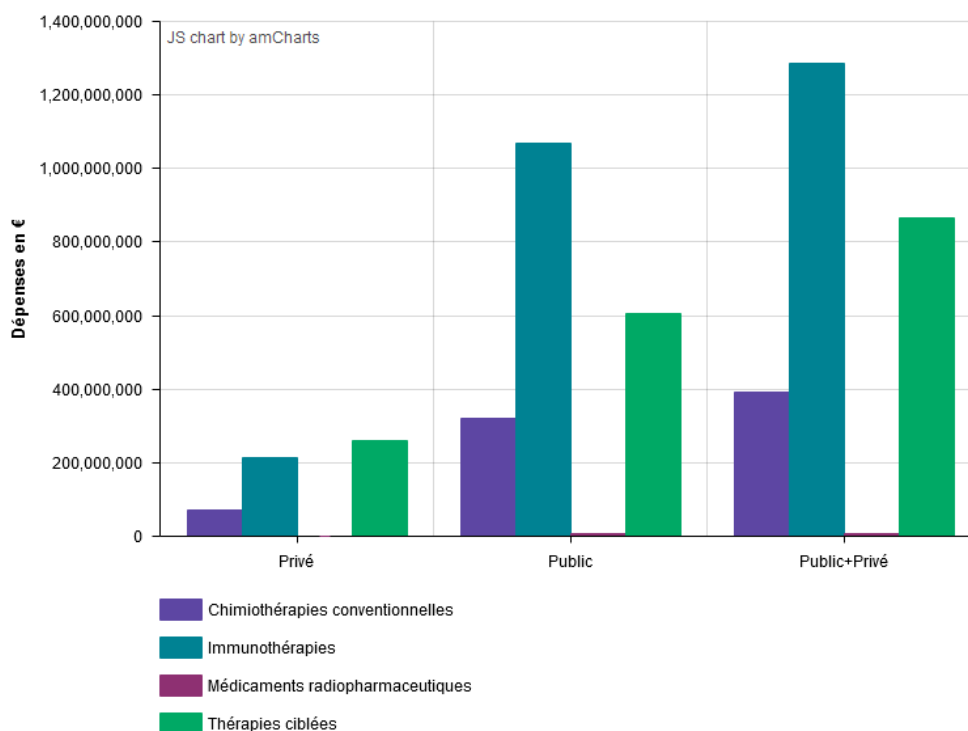
*Figure 2 : Répartition des dépenses entre anticancéreux et autres médicaments de la liste en sus en 2019 en milieu hospitalier (secteur Médecine, Chirurgie, Obstétrique MCO) [10]*

Cette évolution des dépenses en oncologie est particulièrement marquée depuis 2017. Entre 2017 et 2019, le montant consacré aux molécules anticancéreuses a augmenté de 28% dans le secteur public et 20% dans le secteur privé. (Figure 3)



*Figure 3 : Evolution des dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier (secteur MCO) entre 2010 et 2019 [10]*

En ce qui concerne les catégories d'anticancéreux, le premier poste de dépenses dans la liste en sus correspond aux thérapies innovantes. Tous secteurs confondus, les immunothérapies sont en tête du montant total consacré aux anticancéreux de la liste en sus, correspondant à 50% du montant consacré aux anticancéreux de la liste en sus, soit 1,3 Md€. Elles sont également le premier poste de dépense dans le secteur public, alors que les thérapies ciblées sont en tête des dépenses dans le privé. (Figure 4)



*Figure 4 : Répartition des dépenses selon la catégorie d'anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier (secteur MCO) [10]*

#### **4. Problématique des molécules onéreuses non inscrites sur la liste en SUS ou radiées**

Comme nous l'avons vu, l'inscription à cette liste en sus est conditionnée à des critères stricts, compte tenu des enjeux budgétaires auxquels doivent faire face les autorités sanitaires. Ainsi, il existe de nombreux médicaments onéreux de chimiothérapie qui ne peuvent prétendre à l'inscription dans la liste en sus, car bien qu'ils soient coûteux, leur prix ne dépasse pas 30% du montant des GHS. Une autre raison courante de refus d'inscription sur la liste en sus est l'obtention d'une ASMR mineure malgré un SMR important. Cela peut paraître contradictoire, mais signifie que la spécialité présente une valeur ajoutée et un progrès thérapeutique mineurs malgré un intérêt pour la collectivité au regard de la pathologie pour laquelle elle est indiquée. Dans le secteur de l'oncologie et des thérapies innovantes, on constate l'arrivée de nouvelles AMM de médicaments dont une ou plusieurs indications n'est pas dans la liste en sus, ou des molécules avec des indications précédemment remboursées puis radiées de la liste en sus après réévaluation. La problématique concerne l'impact financier sur les établissements de santé, qui doivent alors établir des stratégies budgétaires quant à l'utilisation de ces spécialités. Là encore, la politique des établissements est disparate en fonction des secteurs, avec plusieurs options :



- Soit le choix thérapeutique est entièrement laissé libre au prescripteur, après information des enjeux financiers liés à l'utilisation de cette thérapeutique
- Soit il existe un consensus d'établissement qui fixe une règle de non-prescription des molécules onéreuses, avec une possibilité de prescription au cas par cas selon certaines exceptions (par exemple, dans le cas d'un patient jeune en l'absence d'alternative thérapeutique...). Dans ce cas, la demande de prise en charge par l'établissement doit être documentée sur le plan clinique et scientifique, et faire suite à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) avec participation notamment du médecin ou oncologue référent et du pharmacien responsable du budget.

Dans tous les cas, chaque établissement de santé met en place un suivi des molécules onéreuses et de leurs indications afin d'apprécier l'impact financier sur le budget annuel. [11]

## **5. Application en oncologie : molécules onéreuses non inscrites sur la liste en SUS ou radiées**

### **5.1. Exemple dans le mélanome : Ipilimumab (YERVOY®)**

Ipilimumab (YERVOY®) :

Il s'agit d'une immunothérapie, appartenant à la classe des anticorps monoclonaux anti CTLA-4. Yervoy® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Cette spécialité était inscrite sur la liste en sus mais a été radiée à compter de mars 2018 par l'Arrêté du 20 novembre 2017 [12], suite à une réévaluation par la CT à la demande du CEPS. Malgré l'AMM en monothérapie, le SMR a été requalifié d'insuffisant en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et l'ASMR inexistant [13]. La seule indication de YERVOY® inscrite sur la liste en sus est : « En association à nivolumab, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez les patients ayant un score ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. ». Les propositions de première ligne de traitement du mélanome avancé ou métastatique par la Société Française de Dermatologie incluent pourtant une bithérapie d'immunothérapie associant de l'Ipilimumab au Nivolumab, un anticorps anti-PD1, quel que soit le statut de l'oncogène B-RAF. Le tarif de responsabilité d'un flacon de 200 mg, soit la

dose nécessaire pour une injection, est de 11480 euros (pour un patient de 67 kilos à raison de 3mg/kg), avec un schéma d'administration toutes les 3 semaines.

## **5.2. Exemple dans les cancers gastriques : Ramucirumab (CYRAMZA®)**

Ramucirumab (CYRAMZA®) :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain dont l'action bloque spécifiquement le récepteur du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) de type 2. Cette thérapie ciblée est indiquée dans le traitement du cancer gastrique avancé ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne en deuxième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine. Il est recommandé par la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) et la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) car il a montré une efficacité dans deux études de phase III en deuxième ligne thérapeutique, mais le SMR a été considéré comme insuffisant pour envisager un remboursement en sus du GHS, avec une absence d'ASMR. [14] Le coût d'une injection est supérieur à 1000€, avec une administration toutes les 2 semaines.

## **5.3. Cas de l'adénocarcinome du pancréas : Irinotecan liposomal (ONIVYDE®) et Paclitaxel-albumine (ABRAXANE®)**

Irinotecan liposomal (ONIVYDE®) : ONIVYDE® a l'AMM en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. Il présente un SMR important mais une absence d'ASMR et ne peut donc bénéficier de l'inscription sur la liste en sus. [15]

Nous détaillerons dans la deuxième partie le mécanisme d'action de cette molécule ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique.

Paclitaxel-albumine (ABRAXANE®) :

ABRAXANE® a l'AMM en association avec la gemcitabine, dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique. Le SMR apporté par l'ABRAXANE® a été jugé important, avec une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à la gemcitabine en monothérapie, entraînant une absence de remboursement en sus du GHS. [16]

Dans la deuxième partie, portant sur le cancer du pancréas, nous nous intéresserons plus particulièrement à cette spécialité. Nous détaillerons le mécanisme d'action de cet anticancéreux et les études d'enregistrement et nous aborderons en particulier sa position dans la stratégie thérapeutique. D'après les sociétés savantes FFCD et SFNGE, cette spécialité fait partie des protocoles de chimiothérapie recommandés et ayant fait leur preuve dans le traitement du cancer du pancréas, mais l'absence de remboursement via la liste en sus conduit les spécialistes à utiliser des alternatives thérapeutiques.

**PARTIE II :**  
**LE CANCER DU PANCRÉAS**

## **PARTIE II : LE CANCER DU PANCRÉAS**

### **1. Généralités**

Le cancer du pancréas est causé par une prolifération anormale et anarchique d'un des types de cellules du pancréas aboutissant à une masse appelée tumeur maligne. Il regroupe plusieurs types de carcinomes dont le plus courant est l'adénocarcinome (ADK) pancréatique. Bien qu'il fasse partie des cancers relativement rares, cette pathologie constitue une préoccupation importante en oncologie, en raison de l'augmentation de son incidence - c'est-à-dire du nombre de nouveaux cas - au cours de ces trois dernières décennies. Son pronostic reste très sombre malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques réalisés.

### **2. Epidémiologie**

#### **2.1. A l'échelle mondiale**

D'après le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), en 2020 le nombre de nouveaux cas de cancer du pancréas au niveau mondial était de 495 773 tous sexes et âges confondus, soit 2,6%, le classant au 13<sup>ème</sup> rang des cancers ayant l'incidence la plus élevée.

Concernant la mortalité, il se classe au 7<sup>ème</sup> rang avec 466 003 décès par an en 2020 dans le Monde. La prévalence sur 5 ans, définissant le nombre de sujets vivants ayant été diagnostiqués au cours des 5 dernières années est évaluée à 379 958. [17]

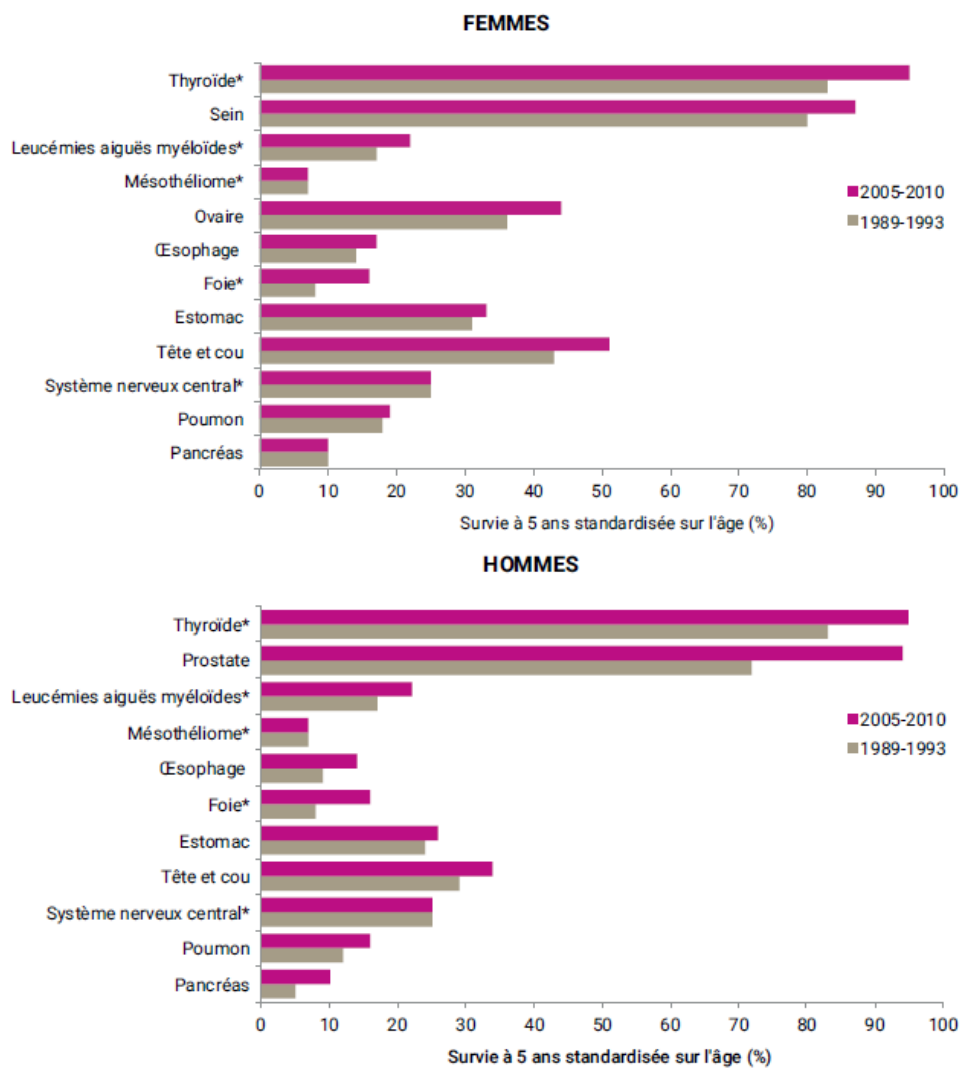
L'incidence a augmenté de 248% depuis les années 1980, et l'adénocarcinome du pancréas pourrait devenir la deuxième cause de mortalité par cancer dans les années 2030-2040. [18]

#### **2.2. A l'échelle nationale**

En France, l'incidence est en hausse et l'augmentation est plus marquée chez les femmes. Elle a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes entre 1982 et 2012 [19], et on note une augmentation de 2,7 % par an chez l'homme et de 3,8 % chez la femme entre 1990 et 2018. [20] En 2018, le nombre de nouveaux cas est porté à 6883 par an chez la femme et 7301 nouveaux cas par an chez l'homme.

La mortalité en 2018 était de 5790 décès chez les hommes et 5666 chez les femmes. Parmi les tumeurs solides de mauvais pronostic, il se classe au 2<sup>ème</sup> rang chez la femme des cancers ayant la mortalité la plus élevée (derrière le poumon) et au 3<sup>ème</sup> rang chez l'homme (derrière le

poumon, et le foie). Le cancer du pancréas fait malheureusement partie des cancers dont la mortalité stagne contrairement à la majorité des autres pathologies malignes où l'on a observé une diminution de la mortalité ces dernières décennies : chez les femmes, la survie à 5 ans standardisée sur l'âge n'a montré aucune amélioration entre 1989-1993 et 2005-2010 (10% de survie à 5 ans). Chez les hommes elle est passée de 5% sur la période 1989-1993 à 10% sur 2005-2010 [21]. On constate également que cette survie à 5 ans est parmi les plus faibles en comparaison à d'autres localisations cancéreuses (*Figure 1*).



*Figure 5 : Évolution de la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge pour quelques localisations cancéreuses entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010 chez les hommes et chez les femmes en France [21]*

### **3. Facteurs de risques**

Parmi les facteurs de risques, de nombreux sont suspectés mais peu ont un niveau de preuves suffisant. Le principal, exogène, est le tabagisme : d'après Silverman et al., les fumeurs de cigarettes présenteraient un risque accru de 70 % de développer un cancer du pancréas par rapport aux non-fumeurs, et ce risque serait d'autant plus important chez les fumeurs sur le long terme (c-à-d supérieur ou égal à 40 ans) [22].

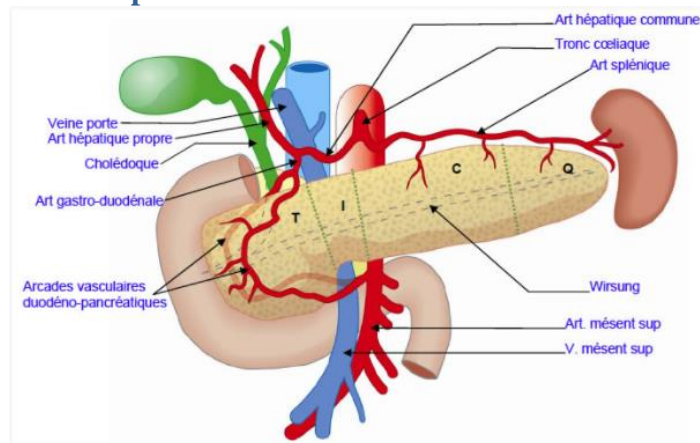
Le diabète, notamment de type 2 a été identifié comme un facteur de risque endogène. Selon une méta-analyse de Qiwen Ben et al., portant sur 35 études, le diabète était associé à un risque accru de carcinome du pancréas avec un risque relatif moyen de 1,94 soit près de 2 fois plus de risque chez les sujets diabétiques [23]. En pratique clinique, il est malgré tout difficile de savoir si le diabète est un facteur de risque ou une manifestation clinique avant-coureuse : il précède souvent les signes cliniques spécifiques du cancer du pancréas. D'après Mizuno et al., le diabète est un indice diagnostique ayant également une valeur pronostique : son étude montre que les patients ayant été diagnostiqués sur un diabète ont une meilleure espérance de vie que ceux ayant été diagnostiqués sur des seuls signes cliniques, avec une médiane de survie de 20,2 mois contre 10,2 mois. [24]

Dans une moindre mesure, les sociétés savantes citent les antécédents familiaux comme facteur de susceptibilité génétique (5 à 10% des cas), ou les antécédents personnels de pancréatite chronique. Récemment, l'alcool a été évoqué comme facteur de risque de survenue de cancer du pancréas mais avec des preuves limitées. Il s'agirait d'un mécanisme indirect, via le développement d'une inflammation pancréatique locale qui peut aboutir à une pancréatite chronique.

Enfin, les chercheurs se dirigent vers de nouvelles causes comme l'apparition d'aliments transformés riches en glucides, lipides et additifs depuis l'industrialisation alimentaire, ou l'exposition aux toxiques industriels notamment certains insecticides ; ce qui pourrait expliquer cette augmentation notable de l'incidence dans les pays industrialisés.

## 4. Types de tumeurs

### 4.1. Anatomie du pancréas



*Figure 6 : Schéma anatomique du pancréas [25]*

Le pancréas est un organe abdominal de forme allongée, situé en position rétro-péritonéale, à l'arrière de l'estomac, mesurant environ 15 cm de long sur 3 cm de large pour un poids de 80 grammes. Sa situation, proche de gros vaisseaux et d'autres organes et conduits du système digestif, explique la difficulté et la technicité des gestes opératoires d'exérèse. Il est notamment en rapport avec le foie, la rate, le duodénum, l'aorte, le canal cholédoque...

On distingue quatre parties :

- La tête : partie la plus large, située sous le foie et accolée au duodénum, traversée par le cholédoque.
- L'isthme : segment le plus étroit, situé entre la tête et le corps
- Le corps : partie la plus longue, située en oblique vers le haut et la gauche, en rapport avec l'aorte et le rein gauche.
- La queue : portion qui termine l'extrémité gauche du pancréas, à proximité de la rate

Il est traversé par le canal pancréatique de Wirsung qui débute au niveau de la queue du pancréas et draine les sucs digestifs fabriqués par le pancréas pour les déverser dans le duodénum.

### 4.2. Physiologie du pancréas

Le pancréas participe au système digestif et au système endocrinien. C'est une grosse glande mixte, à fonction exocrine et endocrine.

Le tissu endocrine représente environ 1 % de l'organe : il a pour rôle de synthétiser et sécréter des hormones ayant pour fonction principale de réguler le métabolisme des glucides. Cette



régulation se fait via le glucagon, hormone hyperglycémisante produite par les cellules alpha des îlots de Langerhans, et l'insuline, hormone hypoglycémisante produite par les cellules bêta. Plus minoritaires, les cellules delta sécrètent la somatostatine qui agit notamment sur le péristaltisme intestinal et inhibe la synthèse de glucagon et d'insuline, et les cellules F ou PP sécrètent le polypeptide pancréatique qui a un rôle de régulation de la sécrétion exocrine d'enzymes digestives.

Le pancréas exocrine représente 90 % du tissu pancréatique : il est formé de deux types cellulaires, les cellules acineuses et les cellules canalaire excrétrices. La fonction exocrine est assurée via la synthèse, par les cellules acineuses, d'enzymes pancréatiques utiles au système digestif. Parmi ces enzymes, contenues dans le suc pancréatique, on trouve des lipases, des amylases, des protéases...sous forme de pro-enzymes qui seront activées par les sucs gastriques. Les cellules canalaire ont pour fonction de sécréter des électrolytes comme le bicarbonate, afin de réguler le pH du suc pancréatique, qui atteint le duodénum par l'intermédiaire du canal de Wirsung. Le pancréas déverse quotidiennement dans le duodénum environ un litre de suc pancréatique. [26]

### **4.3. Types histologiques et localisation des tumeurs**

En raison de la diversité de son histologie et de toutes ses fonctions physiologiques, la typologie des tumeurs du pancréas est variée, avec des pronostics, présentations cliniques et degrés de malignité divers. Le cancer du pancréas est le plus souvent d'origine exocrine (90%), majoritairement représenté par les adénocarcinomes pancréatiques (85%). Les 5% restants regroupent notamment les cystadénomes mucineux ou séreux, les tumeurs kystiques, les tumeurs intra-canalaire papillaires et mucineuses (TIPMP). Seulement 10 % des néoplasies pancréatiques sont d'origine endocrines. Parmi elles, on distingue des tumeurs fonctionnelles comme l'insulinome, le glucagonome, la Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM)...

Enfin, les métastases pancréatiques, très rares, sont des localisations secondaires de tumeurs pour la plupart rénales, pulmonaires, colorectales, ou exceptionnellement de cancers mammaires ou mélanomes cutanés, d'après une étude multicentrique de Moussa et al. [27]

On peut voir, selon les tableaux 1 et 2, que les symptômes cliniques peuvent être variés, en lien avec la ou les fonction(s) atteinte(s), et que chaque sous-type tumoral peut se retrouver localisé dans une partie précise ou toute partie du pancréas. Concernant la fréquence de localisation, 70 à 80 % sont des cancers de la tête du pancréas. [28]

	Types de cancer	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène
E X O C R I N E	Adénocarcinome canalaire	Douleurs abdominales, ictère, anorexie, dépression, altération de l'état général	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatiques
	Cystadénocarcinome mucineux ou séreux	Douleurs abdominales et dorsales, vomissements, diarrhées	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatiques
	Tumeurs acinaires	Douleurs abdominales, jaunisse, perte de poids, anémie, diarrhées	Ensemble du pancréas	Variable
	Tumeurs pseudopapillaires et kystiques	Douleurs abdominales et dorsales, perte de poids	Ensemble du pancréas	Variable
	Tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse (TIPMP)	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte de poids, jaunisse	Principalement dans la tête du pancréas	Variable
	Carcinome épidermoïde	Douleurs abdominales et dorsales, fatigue, douleurs abdominales, nausées, vomissements	Ensemble du pancréas	Variable
	Pancréatoblastome	Douleurs abdominales, nausées, vomissements	Principalement dans la tête du pancréas	Généralement bénignes

*Tableau 1 : Les différents types de cancers pancréatiques exocrines [29]*

	Types de cancer	Peptide sécrété	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène
E N D O C R I N E	Gastrinome	Hypersécrétion de gastrine	Ulcères, douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids, vomissements	Tête du pancréas, duodénum	Très souvent malignes
	Glucagonome	Hypersécrétion de glucagon	Eruption cutanée, diabète, dépression, confusion	Corps, queue du pancréas	Variable
	Insulinome	Hypersécrétion d'insuline	Hypoglycémie, confusion, tremblements, céphalées	Ensemble du pancréas	Généralement bénignes
	Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM) ou syndrome de Wermer	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatiques	Fatigue, faiblesse ou douleur musculaire, constipation, calculs rénaux, ostéoporose précoce	Ensemble du pancréas, Glandes parathyroïdes	Peuvent être malignes dans le pancréas
	Somatostatine	Hypersécrétion de somatostatine	Diabète, douleurs abdominales, diarrhées, ballonnements, lithiase biliaire, perte de poids	Ensemble du pancréas, ampoule de Vater	Variable
	VIPome	Hypersécrétion de VIP	Diarrhée, perte de poids, hypokaliémie, vomissements, douleurs abdominales	Corps, queue du pancréas	Généralement malignes
	Tumeur endocrine non fonctionnelle	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatiques	Douleurs abdominales, altération de l'état général	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatiques

*Tableau 2 : Les différents types de cancers pancréatiques endocrines [29]*

#### 4.4. Classification tumorale

##### - Classification TNM

La classification internationale « TNM » basée sur l'extension anatomique tumorale peut être appliquée. La plus récente version publiée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) est celle de 2017. La classification se fait selon trois critères associés dans la nomenclature :

**T** pour « Tumeur » : traduit le volume tumoral et l'extension locale de la tumeur primitive, avec une cotation allant de T0 (en cas d'absence de localisation de la tumeur primitive) à T4 pour les grosses tumeurs ;

**N** pour « Nodule » : décrit la présence ou l'absence d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale, en fonction de leur éventuelle localisation, avec des valeurs de N0 à N3 ;

**M** pour « Métastase » : la présence ou l'absence d'atteinte métastatique à distance, avec deux valeurs, 0 (si absence) et 1 (si présence).

La notation Tx ou Nx ou Mx est utilisée si le paramètre n'a pas été évalué ou n'a pas pu être évalué précisément.

La classification TNM prend en compte deux systèmes : une classification clinique (cTNM) qui se base sur l'évaluation clinique et le bilan d'imagerie avant traitement, et une classification histopathologique (pTNM) qui résulte de l'analyse histopathologique après résection chirurgicale. On utilise le descripteur y lorsque l'on réévalue le TNM après un traitement de chimiothérapie ou de radiochimiothérapie avant l'intervention chirurgicale.

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension	Modifications par rapport à la 7 <sup>ème</sup> classification*
<b>T1</b>	<b>Tumeur ≤ 2 cm</b> T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm	
<b>T2</b>	<b>Tumeur &gt; 2 et ≤ 4 cm</b>	<b>Basée sur la taille et non pas sur l'invasion extra-pancréatique (avantage : plus objective, meilleure corrélation avec la survie)</b>
<b>T3</b>	<b>Tumeur &gt; 4 cm</b>	
<b>T4</b>	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de résécabilité
Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)	
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
<b>N1</b>	<b>1 à 3 ganglions régionaux métastatiques</b>	<b>Distinction N1/N2.</b>
<b>N2</b>	<b>≥ 4 ganglions régionaux métastatiques</b>	
Catégorie M	Métastases à distance (pas de changement)	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance	
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance	

\*En italique : les modifications par rapport à l'édition précédente.

Tableau 3 : Classification TNM et modifications par rapport à la version précédente [18]

### - **Qualité de la résection**

Cette donnée précisée après exérèse chirurgicale est importante pour le pronostic, bien qu'elle ne fasse pas partie de la classification TNM.

R0 : résection complète macroscopiquement et microscopiquement (marges saines)

R1 : marges positives inférieures à 1 millimètre en microscopie

R2 : présence d'un résidu observable macroscopiquement

### - **Grade**

La classification par grade, moins utilisée, est fondée sur la différence d'aspect des cellules tumorales par rapport aux cellules normales du pancréas et sur la vitesse à laquelle elles évoluent. Concernant le cancer du pancréas, le grade de la tumeur va de 1 à 4.

Grade 1 : cellules ressemblant aux cellules pancréatiques normales.

Grade 2 : cellules ressemblant modérément aux cellules pancréatiques normales.

Grade 3 : cellules peu ressemblantes aux cellules pancréatiques normales.

Grade 4 : cellules différentes des cellules pancréatiques. [30]

## 5. **Diagnostic**

### 5.1. **Manifestations cliniques**

Le type et la chronologie d'apparition des signes cliniques dépendent entre autres de la localisation de la tumeur et du stade au diagnostic, avec une présentation souvent non spécifique et qui peut être hétérogène [31]. L'adénocarcinome localisé dans la tête du pancréas entraînerait une manifestation symptomatique plus précoce que ceux situés dans le corps et la queue du pancréas ; raison pour laquelle ces derniers sont diagnostiqués plus tardivement.

Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont :

- Une altération de l'état général avec asthénie associée à une anorexie et/ou un amaigrissement avec perte de poids importante dans un intervalle de temps court
- Un ictère cutanéomuqueux lié à l'obstruction des voies biliaires en localisation céphalique
- Des douleurs abdominales qui représentent la plainte la plus fréquente (Modollel et al.) [32]. Elles sont en général intenses, non soulagées par des antalgiques classiques et peuvent irradier dans la zone postérieure ou dorsale.

La présentation clinique n'associe pas nécessairement tous ces symptômes, mais la présence de plusieurs de ces signes à l'examen clinique oriente le médecin vers un trouble d'origine digestive qui va amener à la réalisation d'examens complémentaires. Il peut exister des signes plus fonctionnels comme un diabète :

- Soit inaugural, d'apparition récente : il s'agit d'un diabète sucré secondaire à la tumeur pancréatique de type « IIIc » ou « pancréatogénique » [33]. Le type IIIc regroupe les diabètes fonctionnels secondaires à des pathologies liées au pancréas, qu'elles soient d'origine paranéoplasiques [34] ou bien dues à une fibrose, une pancréatite chronique, une hémochromatose etc...). D'après l'étude de N Ewald et al., sur 172 patients, l'adénocarcinome du pancréas est la deuxième cause de diabète de type IIIc (14 patients soit 8%), derrière la pancréatite chronique (135 patients soit 78%) [35].
- Soit ancien, dans ce cas il s'agit d'un facteur de risque et la manifestation la plus courante est une décompensation d'un diabète de type II.

Incontestablement, il y a un lien étroit entre diabète et cancer du pancréas. L'étude de Yuan et al. démontre que le diabète accompagné de perte de poids est associé à un risque accru de développer un cancer pancréatique, d'autant plus s'il était d'apparition récente [36]. Selon Chari et al., le diabète pourrait être un marqueur précoce : sur une population de diabétiques âgés de 50 ans et plus, quasiment 1% (0,85%) des sujets ont reçu un diagnostic de cancer du pancréas dans les 3 ans suivant l'apparition des premiers signes cliniques du diabète et la plupart d'entre eux (56%) ont eu leur diagnostic de cancer du pancréas dans les 6 mois suivant l'apparition de ces premiers symptômes de diabète. [37]

Il existe d'autres modes de découvertes, moins fréquents : pancréatites aiguës (la pancréatite chronique étant plutôt un facteur de risque), occlusion intestinale, hémorragie digestive, diarrhées, ascites... ou bien la survenue d'une maladie thrombo-embolique, souvent associée aux pathologies cancéreuses.

## 5.2. Examens biologiques

Le bilan biologique de routine ne permet pas d'orientation spécifique, il met simplement en évidence des défaillances d'organe digestif, comme par exemple des troubles hépato-biliaires, une insuffisance hépato-cellulaire, via une augmentation des transaminases ASAT et ALAT, une cholestase signée par une élévation de la bilirubine et/ou des PAL, un désordre glycémique...

Associés à l'anamnèse et à l'examen clinique, les examens biologiques permettent d'orienter l'oncologue et précèdent d'autres examens complémentaires, en particulier d'imagerie.

Les oncologues peuvent aussi avoir recours à un marqueur tumoral plus spécifique : l'antigène carbohydre 19-9 (CA 19-9). C'est une petite protéine exprimée à la surface des cellules cancéreuses, qui se retrouve dans le sang lorsqu'il est libéré par celles-ci. Sa sensibilité et sa spécificité sont de l'ordre de 80%, d'après une méta-analyse de Huang et al. sur 11 études [38]. Il peut donc aider au diagnostic mais ne peut se suffire à lui-même pour un dépistage de l'adénocarcinome du pancréas, d'autant plus qu'on le retrouve physiologiquement, en petite quantité, dans le pancréas ou la vésicule biliaire des sujets sains, ou en quantité plus importante dans d'autres affections digestives (pancréatites, cirrhoses...) et dans d'autres cancers (estomac, voies biliaires...). On constate également une élévation chez les patients diabétiques avec des taux moyens de CA 19-9 de  $46,0 \pm 22,4$  U/mL chez les patients diabétiques alors qu'ils étaient de  $9,97 \pm 7,1$  U/mL chez les non diabétiques (Oya Uygur-Bayramiçli et al.) [39].

Par ailleurs, aucune étude ne permet d'affirmer que le dosage systématique du CA 19-9 permettrait de dépister l'adénocarcinome pancréatique à un stade utile, c'est-à-dire opérable [40]. Il existe aussi de faux négatifs chez des individus qui ne produisent pas de marqueur. En revanche, lorsque le diagnostic est posé, il apporte une information sur le pronostic en présageant de la résecabilité d'une tumeur : lorsqu'il est positif, et relativement faible (inférieur à 300 UI/ml) cela oriente le chirurgien et l'oncologue vers une tumeur plutôt résecable, alors que s'il est élevé (supérieur à 500 UI/ml) cela témoigne d'une grosse tumeur, localement avancée ou métastatique.

La valeur du CA 19-9 est normale lorsqu'elle est inférieure à 37 U/ml. [41]

En conclusion, ce marqueur antigénique a davantage sa place dans le suivi thérapeutique puisque sa diminution après chirurgie ou traitement spécifique témoigne d'un bon contrôle de la maladie.

### 5.3. Imagerie diagnostique

Les examens d'imagerie sont indispensables au diagnostic et succèdent en général aux examens cliniques et biologiques.

#### - Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)

Réalisé à l'aide d'un produit de contraste iodé, ce scanner permet de visualiser le thorax, l'abdomen et la zone pelvienne. Il est l'examen de référence pour évaluer la localisation de la tumeur, son stade, et apprécier la résecabilité chirurgicale. Les adénocarcinomes du pancréas sont visibles par leur caractère hypodense en phase artérielle et isodense en phase portale. Le radiologue doit préciser les caractères anatomo-morphologiques de la tumeur : localisation, taille, aspect avant et après injection du produit de contraste iodé, présence ou absence de sténoses ou dilatations canalaire ou biliaires, aspects vasculaires, présence ou non d'extension aux zones extra-hépatiques telles que des atteintes hépatiques, péritonéales...

Les sociétés savantes recommandent des conditions d'examens et des comptes-rendus standardisés.

#### - Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

C'est une technique moins utilisée en raison de son coût, mais elle n'en demeure pas moins sensible et spécifique que le scanner TAP. Elle peut s'utiliser en complément en cas de lésions mal visibles ou trop petites, afin de visualiser les possibles métastases infra-centimétriques, notamment hépatiques. En revanche, l'IRM abdominale qui peut constituer un bilan d'extension, ne dispense pas d'un scanner thoracique.

#### - Echo-endoscopie digestive

Il s'agit d'une technique associée à la réalisation de prélèvements cytologiques ou histologiques. Même si la TDM constitue l'examen de première ligne à réaliser pour le diagnostic et le bilan d'extension, l'écho-endoscopie est utilisée en cas de doute diagnostique ou de nécessité d'obtenir une histologie de la lésion [42] ; par exemple lorsque les autres examens n'ont pas permis de déterminer la nature de la masse et que l'on veut établir un diagnostic différentiel avec d'autres origines ou avec une « simple » pancréatite, ou encore s'il y a nécessité de réaliser un geste par cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique

(CRPE), technique utilisée pour examiner et traiter les situations pathologiques de l'arbre biliaire, des canaux pancréatiques, et de la vésicule biliaire. [43]

#### - **Biopsie**

Les biopsies, à visée diagnostique, permettent d'apporter une preuve histologique et ainsi une preuve de malignité. Son indication se limite à des cas précis : diagnostic différentiel d'une lésion bénigne ; tumeur sans métastase facilement accessible par voie transpariétale ou tumeur potentiellement résécable si un traitement néoadjuvant est envisagé. [18]

## 6. Prise en charge thérapeutique

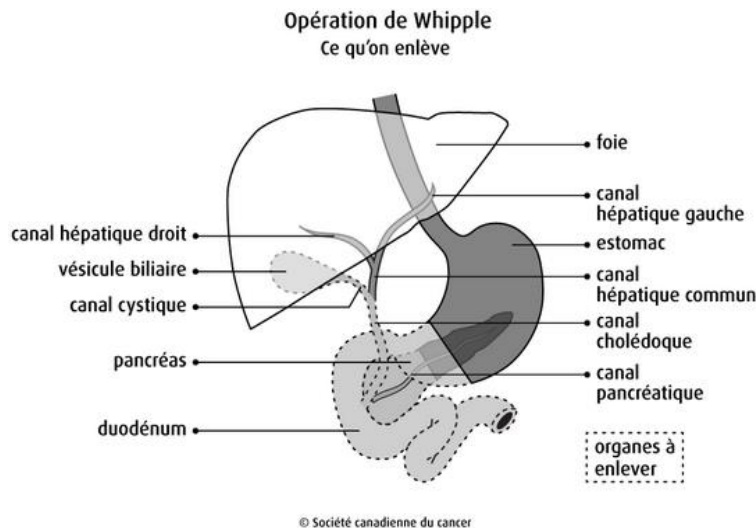
### 6.1. Chirurgie

La prise en charge chirurgicale curative est réservée aux cas où l'adénocarcinome est localisé et résécable, bien qu'on puisse avoir recours également à la chirurgie palliative, dont le but est d'atténuer les symptômes et soulager le patient.

Le type d'exérèse est déterminé par la localisation de la masse tumorale, d'où la multitude de techniques chirurgicales :

- La **Duodéno-Pancréatectomie céphalique** (ou DPC), encore appelée **intervention de Whipple** est le geste le plus souvent réalisé. Elle consiste en l'ablation du duodénum et de la partie droite du pancréas. C'est l'intervention de référence pour les ADK de la tête du pancréas. La résection comprend la tête du pancréas, la partie terminale de l'estomac, une partie du jéjunum, le canal cholédoque, le canal pancréatique et la vésicule biliaire (*Figure 3*) et elle nécessite une phase de reconstruction, pour relier entre-deux les différents organes qui ont été réséqués afin de rétablir la continuité du tube digestif. Cette chirurgie, lourde et d'une grande technicité, doit être réalisée dans un centre expert et nécessite une période d'hospitalisation en soins intensifs puis une convalescence. [44]





*Figure 7 : Schéma explicatif de l'intervention de Whipple [44]*

- La **Pancréatectomie gauche** est l'exérèse de l'extrémité distale, indiquée dans les tumeurs de la queue du pancréas. Il peut y avoir une épargne de la rate qui l'entoure, mais s'il y a nécessité d'enlever celle-ci en raison de ganglions disséminés, on parle de Spléno pancréatectomie gauche.
- La **Pancréatectomie centrale** consiste en l'ablation d'une partie au niveau du corps du pancréas. La queue du pancréas est alors reliée à l'estomac par suture pour permettre le déversement de ses sécrétions dans l'intestin.
- La **Duodéno pancréatectomie totale (DPT)** est l'ablation du duodénum et du pancréas en totalité. C'est une intervention rare, très complexe avec des suites difficiles et entraînant un handicap sévère. [45] Elle peut être indiquée en cas de cancer ou de lésion étendue tout le long du pancréas.

## 6.2. Radiothérapie

La place de la radiothérapie est mal définie dans les tumeurs localement avancées, et il n'y a pas de consensus défini par les sociétés savantes. Elle doit donc être discutée au cas par cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Elle peut être utilisée comme traitement de consolidation après une chimiothérapie adjuvante mais est le plus souvent associée à une administration de chimiothérapie radiosensibilisante (radiochimiothérapie).

La radiochimiothérapie postopératoire permettrait d'améliorer la probabilité de survie des patients, notamment après une résection tumorale incomplète. D'après Xiaomao Shi et al, la radiochimiothérapie était associée à une amélioration de la survie globale par rapport à la chimiothérapie adjuvante seule, chez les patients ayant subi une résection chirurgicale [46].

Elle a aussi un intérêt en situation néo-adjuvante pour les tumeurs borderline, à la limite de la résécabilité. Une chimioradiothérapie chez les patients stables traités antérieurement par chimiothérapie première, permet de diminuer le taux de rechute locale (F. Huguet et al., 2014) [47].

En situation métastatique, la radiothérapie n'est pas indiquée : lorsqu'elle est utilisée, il s'agit d'une radiothérapie palliative, à visée antalgique, afin de traiter d'éventuelles métastases osseuses douloureuses. Dans ce cas, les rayons sont focalisés sur la zone algique.

### **6.3. Chimiothérapie**

Le principe de la chimiothérapie anticancéreuse est de détruire, de manière non spécifique, les cellules cancéreuses et/ou empêcher leur multiplication. Les traitements sont administrés sous forme de protocoles, associant des cytotoxiques synergiques pris par voie orale ou injectable, seuls ou en association avec la radiothérapie (radiochimiothérapie).

Lorsque la tumeur n'est pas opérable, la chimiothérapie est administrée en première intention, avec des réévaluations périodiques par imagerie, au bout d'un certain nombre de cures. Si la tumeur est résécable d'emblée, la chimiothérapie a sa place en post-opératoire, c'est-à-dire en situation adjuvante, afin d'éliminer les cellules résiduelles. Dans ce cas, elle est indiquée chez tous les patients opérés, quel que soit le stade pTNM, et elle doit commencer dans un délai rapide après la chirurgie, au plus tard dans les 3 mois.

Enfin, dans certains cas, la tumeur est opérable mais trop importante dans un premier temps : on réalise alors une chimiothérapie pré-opératoire afin de réduire la taille de la tumeur avant d'aller à l'intervention ; elle est dite néo-adjuvante.

### **6.4. Stratégie thérapeutique**

La décision de la stratégie thérapeutique doit être réalisée en RCP et doit impliquer à minima le chirurgien, le radiothérapeute et l'oncologue. Les sociétés savantes proposent des arbres décisionnels de choix thérapeutique en fonction du caractère local, résécable, localement avancé ou métastatique.

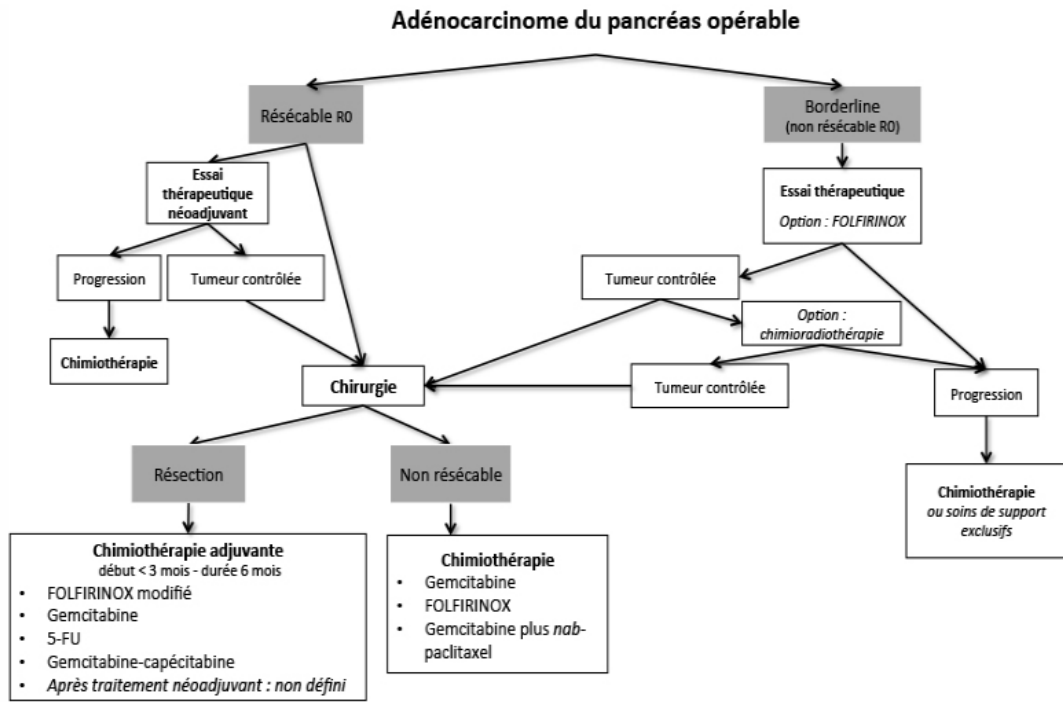


Figure 8 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le cas d'un cancer résécable [18]

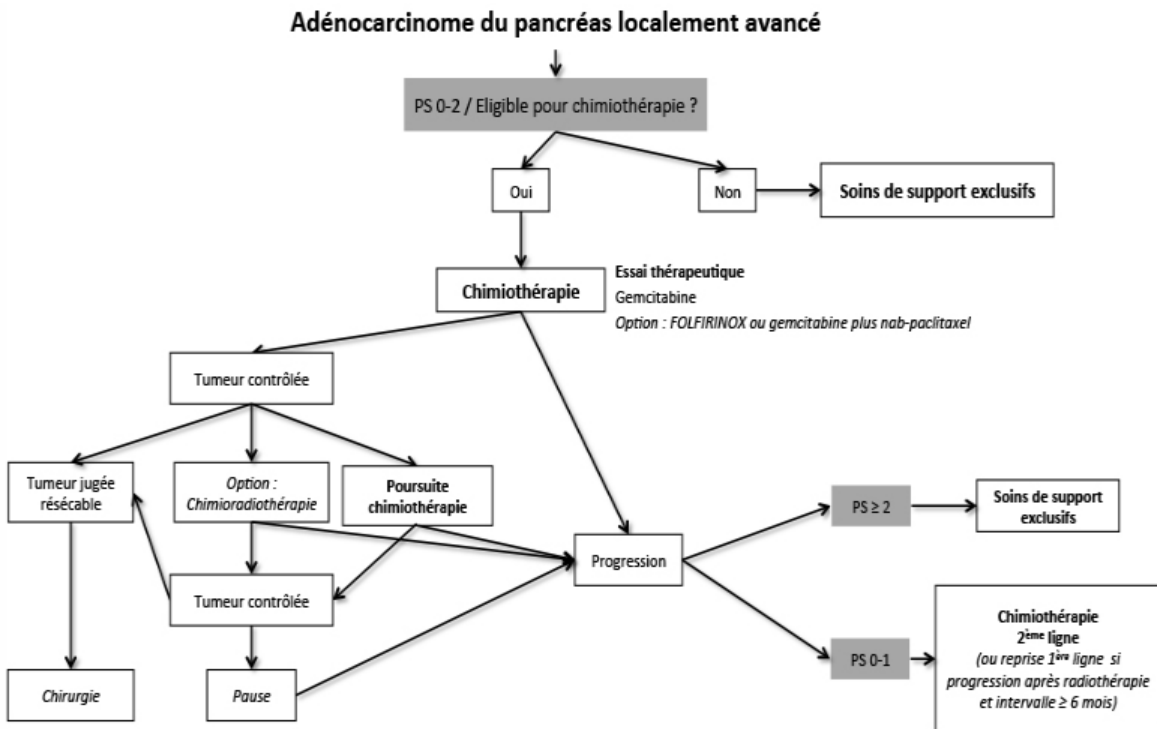


Figure 9 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le cas d'un cancer localement avancé [18]

## Adénocarcinome du pancréas métastatique

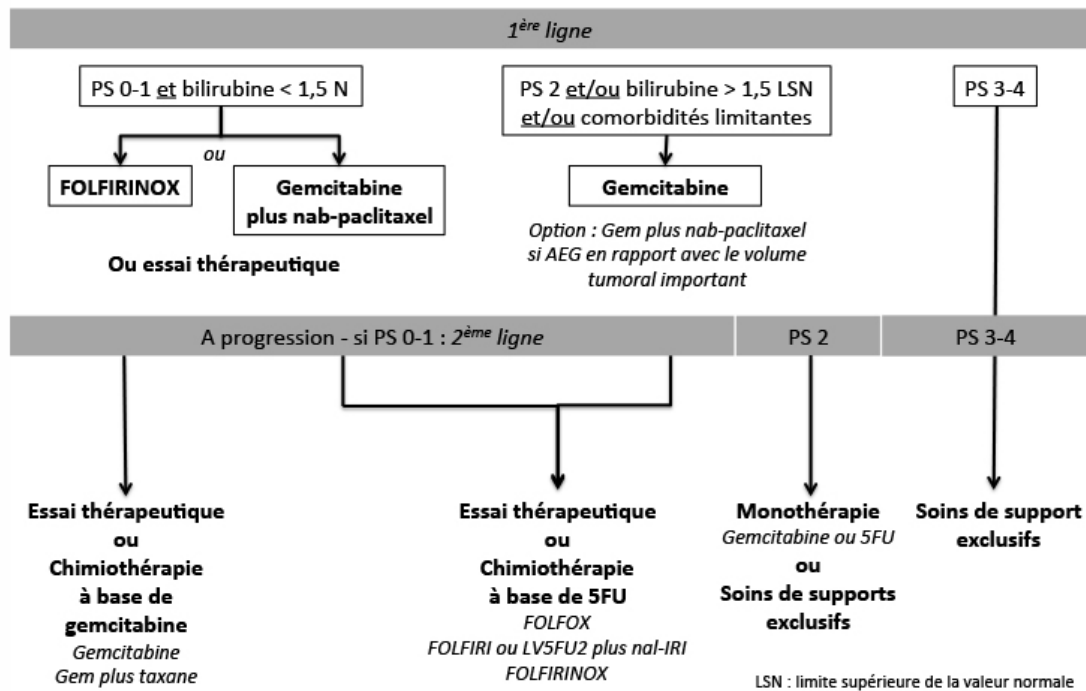


Figure 10 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le cas d'un cancer métastatique [18]

## 7. Anticancéreux utilisés

### 7.1. Antinéoplasiques conventionnels

Dans le cancer du pancréas comme dans la plupart des cancers digestifs, les molécules cytotoxiques conventionnelles sont encore majoritairement utilisées. Elles s'utilisent toutes par voie injectable excepté la capécitabine.

- **5-Fluoro-uracile (5-FU) et Capécitabine (XELODA®)**

Le 5-FU est un antimétabolite, de la classe des fluoropyrimidines, inhibiteur de la synthèse d'ADN. Il s'utilise en association à l'acide folinique sous forme de folinate de calcium, qui est un modulateur biochimique du 5-FU. Le 5-FU inhibe la thymidylate synthase (TS), une enzyme clé impliquée dans la biosynthèse des bases pyrimidiques. Le folinate de calcium favorise l'inhibition de la TS en augmentant le pool de folate intracellulaire, stabilisant ainsi le complexe 5FU-TS ayant pour effet une augmentation de l'activité cytotoxique. [48] L'administration se fait par voie intraveineuse (IV), de manière séquentielle, avec un bolus intraveineux direct suivi

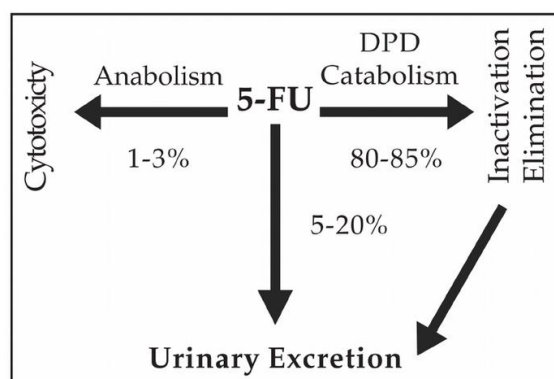
d'une perfusion continue. Cette molécule a longtemps été utilisée en monothérapie dans le cancer du pancréas, jusque dans les années 1990.

La capécitabine (XELODA®) est une prodrogue de 5-fluorouracile utilisée par voie orale. Les principales toxicités de ces produits sont d'ordre hématologique (anémie, neutropénie, thrombopénie), digestif (nausées, diarrhées, vomissements) et cutanéomuqueux (aphtes, sécheresse cutanée excessive, érythème palmo-plantaire plus communément appelé « syndrome main pied »).



*Figure 11 : Syndrome main-pied [49]*

D'un point de vue réglementaire, les pharmaciens doivent être vigilants sur les prescriptions premières de 5-FU ou de XELODA®. En effet, les fluoropyrimidines sont en majeure partie catabolisées dans l'organisme par une enzyme, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).



*Figure 12 : Métabolisme du 5-FU et rôle de la DPD dans la détoxification du 5-FU [50]*

Il existe chez certains individus une maladie récessive caractérisée par un déficit enzymatique, complet ou partiel en DPD. Bien que rare (entre 0.05 et 0.1% pour un déficit complet, et entre 3 et 8% pour un déficit partiel), ce défaut métabolique expose les patients à une toxicité létale

s'ils sont traités 5-FU ou de la Capécitabine. Selon des recommandations de la HAS et de l'INCa [51], il est indispensable lors de toute instauration par chimiothérapie incluant ces molécules, de réaliser un dosage à la recherche d'un déficit en DPD, par l'intermédiaire de la mesure dans le sang du taux d'uracile (uracilémie). Ce dosage a été rendu obligatoire récemment (point d'information ANSM du 29/04/2019). De plus, l'oncologue prescripteur doit mentionner sur la prescription la mention réglementaire que le résultat de l'uracilémie a été pris en compte, et le pharmacien doit s'assurer de l'absence de déficit avant de préparer la chimiothérapie ou dispenser la capécitabine [52]. Dans le cas d'un déficit partiel, on peut réaliser un génotypage du gène de la DPD. Les antinéoplasiques fluoropyrimidiques ne sont pas formellement contre-indiqués dans ce cas mais nécessitent une diminution de dose de 25 à 50% de la dose standard, en fonction de scores de phénotypage basés sur l'activité des allèles [53].

- ***Gemcitabine (GEMZAR®)***

C'est un antimétabolite, analogue pyrimidique de la désoxycytidine, qui inhibe la synthèse de l'ADN en bloquant la phase S du cycle cellulaire. Il s'incorpore dans les bases de l'ADN et l'ARN tumoral à la place de la cytidine. C'est une prodrogue lipophile qui nécessite une transformation en métabolites actifs par phosphorylation intracellulaire, dont le principal est la gemcitabine triphosphate. En 1997, la gemcitabine a remplacé l'utilisation du 5-FU grâce aux résultats positifs d'une étude randomisée, en simple aveugle, comparant la réponse clinique et la survie des patients traités par 5-FU à la posologie de 600 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire, versus celles des patients traités par gemcitabine à 1000 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire, pendant 7 cycles suivis d'une semaine de pause, puis 3 semaines sur 4. Il y a eu un bénéfice clinique pour 23,8 % des patients traités par gemcitabine contre 4,8 % des patients traités par 5-FU et une augmentation non négligeable du taux de survie : 5,65 mois pour les patients traités par gemcitabine contre 4,41 mois sous 5-FU et un taux de survie à 12 mois de 18% dans le groupe gemcitabine contre 2% dans le groupe 5-FU. [54]

Par la suite, des études ont été faites en association avec d'autres agents conventionnels. Avec la capécitabine (protocole GEM-CAP), on note une amélioration du taux de réponse objective par rapport à la gemcitabine seule (19,1 % contre 12,4 %). [55] Avec l'oxaliplatine (protocole GEMOX), il y a également une augmentation du taux de réponse par rapport à la gemcitabine en monothérapie (26,8% contre 17,3%), mais l'allongement de la médiane de survie globale ne s'est pas montré significatif. [56]

Les effets indésirables principaux de la gemcitabine sont hématologiques, digestifs (nausées, vomissements), hépatiques (augmentation des transaminases) et pulmonaires (dyspnée, pneumopathie...).

- ***Oxaliplatine (ELOXATINE®)***

Elle fait partie des sels de platine, appartenant à la classe des agents alkylants. Cet antinéoplasique inhibe la réplication de l'ADN par formation de lésions ou adduits, sous la forme de ponts intrabrins, liaisons covalentes irréversibles entre deux résidus guanines. Parmi les effets indésirables, les plus fréquents sont les neuropathies périphériques, la toxicité auditive, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), et la toxicité hématologique. Dans le cancer du pancréas, l'oxaliplatine est utilisée en association au 5FU - acide folinique dans le protocole FOLFOX, en association avec le 5FU - acide folinique + irinotecan dans le protocole FOLFIRINOX, et plus rarement en association à la gemcitabine dans l'association GEMOX.

- ***Irinotecan (CAMPTO®)***

C'est un dérivé hémi-synthétique de la camptothécine, qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I, induisant des cassures de l'ADN sous forme de lésions simple-brin, qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et donc la phase S du cycle cellulaire. L'irinotecan est une pro-drogue métabolisée par la carboxylestérase, en un métabolite, le SN-38, beaucoup plus actif et davantage cytotoxique.

Le mécanisme d'élimination de cette drogue est la glucurono-conjugaison, via une enzyme hépatique, l'UGT 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1), qui présente un polymorphisme génétique. Lorsque les gènes codant pour cette enzyme présentent une mutation, cela entraîne une diminution de l'activité de l'UGT 1A1, et donc un ralentissement de l'élimination du SN-38, ayant pour conséquence une exacerbation de la toxicité de l'irinotecan. [57] L'analyse pharmacogénétique n'est pas recommandée en routine, mais cette mutation est à rechercher en cas de survenue de toxicités post-chimiothérapies importantes.

En effet, l'irinotecan présente une toxicité digestive particulière caractérisée par des diarrhées importantes pouvant être profuses, associées ou non à des nausées et vomissements ; mais également des effets indésirables neurologiques et hématologiques.

- ***Paclitaxel (TAXOL®)***

Il fait partie de la classe des taxanes, c'est un poison du fuseau mitotique qui agit durant l'interphase, par inhibition des microtubules, conduisant à l'inhibition de la division cellulaire. Dans l'adénocarcinome du pancréas, la véritable indication du paclitaxel est sous sa forme liée à l'albumine : c'est le Nab-paclitaxel que nous détaillerons dans le paragraphe suivant. Les principaux effets indésirables des taxanes sont les nausées, vomissements, les neuropathies périphériques, et les troubles hématologiques.

## **7.2. Thérapies innovantes**

- ***Erlotinib (TARCEVA®)***

L'erlotinib est une thérapie ciblée utilisée par voie orale, de la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Il agit en inhibant la tyrosine kinase du récepteur EGFR surexprimé dans les cellules cancéreuses, et empêche ainsi les signaux de transduction aboutissant notamment à la croissance et la prolifération des cellules tumorales. Sa première indication a été obtenue en 2005 dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) chez les patients ne présentant pas de mutation activatrice d'EGFR. L'Erlotinib a obtenu une extension d'AMM en 2007, pour l'indication cancer du pancréas métastatique, en association à la gemcitabine. [58] L'efficacité et la tolérance de l'association en première ligne ont été évaluées dans l'étude randomisée de Moore et al., en double aveugle, comparant l'association Gemcitabine-Erlotinib versus Gemcitabine en monothérapie, chez 569 patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Sur le critère principal de survie globale, la médiane était de 6,24 mois dans le groupe bithérapie contre 5,91 mois dans le groupe monothérapie par gemcitabine soit un gain de survie de 10 jours. L'amélioration en terme de survie globale reste donc médiocre, avec par ailleurs une augmentation de la fréquence des effets indésirables, principalement cutanéomuqueux, digestifs et infectieux. [59] La Commission de la Transparence a donc évalué le SMR insuffisant, avec un rapport efficacité/effets indésirables faible. [60]

- ***Olaparib (LYNPARZA®)***

L'olaparib est une thérapie ciblée de la classe des inhibiteurs de Poly(ADP-Ribose) Polymérase (PARP). Les PARP sont des enzymes impliquées dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN, et sont liées aux protéines BRCA (Breast Cancer 1) codées par les gènes BRCA1 et



BRCA 2, qui régulent quant à elles les réparations des cassures double brin. Les mutations des gènes BRCA1 et 2 ont été décrites d'abord dans le sein et l'ovaire. Ces deux voies de réparation sont complémentaires l'une de l'autre. En effet, si la voie BRCA est déficiente (par mutation de ses gènes), la voie PARP prend le relai pour effectuer les réparations de l'ADN, alors que si le système PARP est également bloqué, la réparation de l'ADN est empêchée entraînant une instabilité génétique des cellules. Ainsi, les inhibiteurs de PARP comme l'Olaparib, agissent en synergie avec le défaut de fonction du système BRCA induit par les mutations des gènes BRCA, entraînant une mort cellulaire par apoptose. [61] Cette molécule, qui a obtenu à l'origine son AMM dans le cancer de l'ovaire puis du sein, a obtenu une extension d'indication dans le cancer du pancréas en juillet 2020 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte puis dans le cadre du dispositif post-ATU.

L'Olaparib est donc indiqué chez les patients avec mutations des gènes BRCA1 ou 2. Sa place dans la stratégie thérapeutique est en traitement d'entretien ou maintenance de l'ADK du pancréas métastatique dont la maladie n'a pas progressé après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne. Cette indication fait suite à l'étude de phase III « POLO », qui a mis en évidence une survie médiane sans progression plus longue sous Olaparib (7,4 mois) contre 3,8 mois dans le groupe placebo, sans différence concernant la survie globale. Le critère principal était la SSP, s'agissant d'un traitement de maintenance. [62] La limite de cette thérapie ciblée est que les mutations de ces gènes concernent un petit sous-groupe de patients (de l'ordre de 5 à 8% selon les sources, 7,5% dans l'étude POLO). De plus, en situation métastatique de l'ADK du pancréas, les sociétés savantes recommandent la poursuite de la chimiothérapie de première ligne tant que possible jusqu'à progression. Ce traitement est donc une option pour un nombre très limité de patients.

Les effets indésirables principaux sont une asthénie, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), une perte d'appétit et des troubles hématologiques. [63]

- ***Irinotecan liposomal (ONIVYDE®)***

L'irinotecan encapsulé dans un nanoliposome, sous forme pegylée, est commercialisé sous le nom de spécialité ONIVYDE®, dont l'AMM a été obtenue en 2016. L'indication est en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement à base de gemcitabine. L'octroi de l'AMM est basé sur l'étude NAPOLI-1, de phase III, randomisée, ayant comparé le nal-irinotécan seul ou en association

au LV-5FU par rapport au LV-5FU chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique ayant progressé après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. Cette étude a été réalisée en ouvert sur 417 patients, avec évaluation de la SSP par l'investigateur et non de manière indépendante. Le gain de survie globale obtenu est faible, il est de 1,9 mois pour l'ajout du nal-Iri au LV-5FU. De plus, le profil de tolérance est médiocre : en monothérapie, 87,1% des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) lié au traitement et 91,5% en association au LV-5FU, contre 69,4% avec LF-5FU seul. Ce constat concerne particulièrement les EIs importants, de grade 3 ou plus, soit 51,7% dans le groupe monothérapie, 53,8% pour l'association, contre seulement 17,9% pour le LV-5FU seul. Il s'agissait principalement de toxicités d'ordre gastro-intestinal et hématologique. [64]

En raison de ces éléments, l'ONIVYDE® a été classé de niveau V concernant l'ASMR, soit un gain inexistant pour la santé publique. [65] Il n'est donc pas utilisé en routine.

- ***Nab-Paclitaxel (ABRAXANE®)***

La principale innovation dans le cancer du pancréas porte sur cette forme particulière de taxane caractérisée par une liaison à l'albumine sous forme de nanoparticules, permettant une meilleure pénétration intracellulaire du cytotoxique au sein de la cellule tumorale. Il s'agit du Nab-paclitaxel commercialisé sous la spécialité ABRAXANE®, et récemment sous une forme générique PAZENIR®, qui a obtenu son AMM en 2019. La première AMM Européenne de l'ABRAXANE® a été quant à elle obtenue en 2008, dans l'indication du cancer du sein métastatique, en monothérapie, chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastatique, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué. [66]

L'extension d'indication dans l'adénocarcinome du pancréas a été obtenue en décembre 2013. ABRAXANE® a désormais l'AMM, en association avec la gemcitabine, dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes. [16] Dans cette indication, il a démontré un gain de survie globale de 1,8 mois (soit 8,5 mois versus 6,7 mois) par rapport la gemcitabine en monothérapie administrée selon le schéma hebdomadaire classique, chez des patients avec un adénocarcinome du pancréas métastatique. Ces données ont été obtenues dans l'étude d'enregistrement MPACT de phase III multicentrique randomisée, portant sur 861 patients comparant le Nab-paclitaxel en combinaison à la gemcitabine au traitement standard de gemcitabine en monothérapie.

Cette association entraîne davantage de toxicité, avec une augmentation des taux de

neuropathies périphériques et de myélosuppression [67].

	<b>Nab-Paclitaxel + Gemcitabine (N=431)</b>	<b>Gemcitabine seule (N=430)</b>	<b>P value</b>
<b>Survie globale (OS) - mois</b>	8,5	6,7	<0.001
<b>Survie sans progression (PFS) - mois</b>	5,5	3,7	<0.001
<b>Taux de survie à 1 an (%)</b>	35 %	22 %	<0.001
<b>Taux de survie à 2 ans (%)</b>	9 %	4 %	0.02
<b>Taux de réponse globale (ORR)</b>	23 %	7 %	<0.001

*Tableau 4 : Résultats d'efficacité et de survie obtenus dans l'étude MPACT [67]*

Suite à cette étude, le SMR a été jugé important dans cette indication, mais l'ASMR est de niveau IV, traduisant un progrès thérapeutique qualifié de mineur par la HAS par rapport à la gemcitabine seule. [68]

De ce fait, il n'a jamais pu bénéficier d'une inscription dans la liste des spécialités remboursables en sus des forfaits d'hospitalisation, ce qui ne permet pas un remboursement satisfaisant en regard du caractère onéreux du produit. Nous détaillerons son coût et sa place effective dans la stratégie thérapeutique dans la troisième partie.

## **8. Protocoles de chimiothérapie**

En dépit d'un nombre de molécules restreint, les protocoles thérapeutiques utilisés dans le cancer du pancréas sont peu nombreux. Les principales chimiothérapies utilisées en routine sont les suivantes :

- ***Gemcitabine en monothérapie***

La gemcitabine en monothérapie a une AMM dans l'indication d'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique. En pratique, elle peut être utilisée en chimiothérapie adjuvante après la chirurgie des tumeurs opérables. En situation métastatique, les oncologues l'utilisent préférentiellement chez les patients fragiles en première ligne ou deuxième ligne, les patients en bon état général (score OMS 0 et 1) étant aptes à recevoir à minima une bichimiothérapie. Elle est prescrite également à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne métastatique si l'état général du patient permet une nouvelle ligne de chimiothérapie.

Posologie : 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min.

Fréquence d'administration : en fonction de la stratégie thérapeutique, toutes les semaines 3 semaines/4 soit J1-J8-J15 sur des cycles de 21 jours ou 7 semaines/8 pour le premier cycle puis 3 semaines/4.

- ***Gemcitabine - capécitabine (GEMCAP)***

Cette association n'a pas d'indication dans le cadre d'une AMM mais c'est une option thérapeutique possible en situation néo-adjuvante, suite à l'étude multicentrique ESPAC-4, qui a montré un bénéfice de l'association Gemcitabine – Capécitabine comparativement à la gemcitabine en monothérapie, chez les patients opérés d'un ADK du pancréas (survie globale de 28 mois versus 25,5 mois). [69]

Schéma thérapeutique : Gemcitabine à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min, associé à Capécitabine 1660 mg/m<sup>2</sup>/j par voie orale en deux prises par jour.

Fréquence d'administration : Gemcitabine administrée toutes les semaines 3 semaines sur 4, et Capécitabine pris pendant 21 jours suivis d'une semaine de pause.

- ***XELODA® + radiothérapie***

La capécitabine (XELODA®) n'a pas d'AMM dans le cancer du pancréas. Cependant, elle peut être utilisée en chimio-radiothérapie, par exemple en situation pré-opératoire après chimiothérapie d'induction pour les tumeurs borderline ou faisant suite à une chimiothérapie systémique. Il ne s'agit donc pas d'une indication à proprement parler du XELODA mais de recommandations et consensus d'expert.

Posologie : 1650 mg/m<sup>2</sup> par jour, en 2 prises espacées de 12h, pendant toute la durée de radiothérapie et uniquement les jours de radiothérapie (généralement du lundi au vendredi)

- ***LV5-FU2 simplifié***

Association de 5-FU et Leucovorine, utilisée en adjuvant ou dans les formes avancées

Schéma thérapeutique : acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (correspondant à 200 mg/m<sup>2</sup> de la forme lévofolinate de calcium plus couramment utilisée) en perfusion de 2 heures, puis administration d'un bolus IV de 5-FU à 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min, suivi d'une perfusion continue de 5-FU à 2400 mg/m<sup>2</sup>, administré sur 46h, généralement à l'aide d'un infuseur portable.

Fréquence d'administration : cycles de 14 jours.

- **FOLFIRINOX**

Poly-chimiothérapie associant Lévofolinate de calcium-5-FU + Irinotecan + Oxaliplatine.

Schéma thérapeutique : Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h, puis acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou lévofolinate de calcium 200 mg/m<sup>2</sup>), puis après 30 min l'irinotécan est administré à 180 mg/m<sup>2</sup> en 90 minutes, pour finir par le bolus de 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup>, suivi du 5-FU à 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans un infuseur.

Fréquence d'administration : tous les 14 jours.

Chez des patients fragiles et/ou en cas de mauvaise tolérance du 5-FU, on peut avoir recours au protocole FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX), reprenant exactement le même schéma thérapeutique mais sans administration du bolus de 5-FU.

Le FOLFIRINOX constitue actuellement le protocole de référence dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, grâce à l'essai de phase II-III randomisé ACCORD 11 PRODIGE 4 dont les résultats ont été publiés en 2011 par Conroy et al. dans le NEJM. Il visait à comparer la polychimiothérapie FOLFIRINOX à une chimiothérapie par gemcitabine, jusqu'alors traitement de référence, en première ligne métastatique, sur une cohorte de 342 patients de 18 à 76 ans. Les résultats obtenus ont été prometteurs, avec une survie globale médiane de 11,1 mois dans le groupe FOLFIRINOX contre 6,8 mois dans le groupe gemcitabine, et une survie médiane sans progression quasiment doublée, de 6,4 mois contre 3,3 mois en faveur de la polychimiothérapie. Concernant la tolérance, cette dernière était pourvoyeuse de plus d'évènements indésirables, particulièrement des neutropénies (45,7% versus 21%) y compris neutropénies fébriles (5,4% versus 1,2%). Cependant, la qualité de vie à 6 mois était en faveur du FOLFIRINOX : seuls 31% des patients ont subi une dégradation définitive de leur qualité de vie, contre 66% dans le groupe gemcitabine. [70]

Cet article a permis aux sociétés savantes d'établir un consensus sur l'utilisation préférentielle du FOLFIRINOX en première ligne métastatique du cancer du pancréas, s'agissant d'un des seuls traitements ayant montré une augmentation notable et significative du taux de survie tout en ayant un impact positif sur la qualité de vie des patients.

- **FOLFIRI**

Association de Lévofolinate de calcium-5-FU + Irinotécan, qui peut être utilisée en maintenance à la suite du FOLFIRINOX ou en alternative en cas d'antécédent de toxicité à

l'oxaliplatine, ou de contre-indication à l'oxaliplatine, par exemple une surdité chez un patient âgé.

Schéma thérapeutique : Irinotécan à la dose de 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 90 min administré lors du jour 1 du LV5-FU2 simplifié.

Fréquence d'administration : tous les 14 jours.

- ***FOLFOX 4 simplifié***

Association de Lévéfolinate de calcium-5-FU + Oxaliplatine, qui peut être utilisée à la suite ou en alternative au FOLFIRINOX en cas d'antécédent de toxicité ou de contre-indication à l'irinotecan, notamment digestive (diarrhées chroniques ou antécédents de diarrhées induites par l'irinotecan).

Schéma thérapeutique : Oxaliplatine à la dose de 85 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 h administré lors du jour 1 du LV5-FU2 simplifié.

Fréquence d'administration : tous les 14 jours.

Toutes ces associations comportant de l'Irinotecan et/ou de l'Oxaliplatine associé(s) au 5-FU et au Lévéfolinate de calcium ont initialement une indication dans les cancers colorectaux dans le cadre de l'AMM, et ne sont pas à l'origine indiqués dans le cancer du pancréas bien qu'ils fassent actuellement partie de standards thérapeutiques.

- ***LV5-FU2 simplifié + nal-Iri (ONIVYDE®)***

Cette association correspond à l'indication d'AMM de l'Irinotecan liposomal ONIVYDE®, mais elle est très peu utilisée en routine en raison du caractère onéreux de l'ONIVYDE® et de l'absence de remboursement sur la liste en sus du GHS, auxquels s'ajoutent les problématiques de toxicité digestive.

Schéma thérapeutique : Irinotécan nanoliposomal (nal-IRI) à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 90 minutes, suivi d'un LV5-FU2 simplifié

Fréquence d'administration : tous les 14 jours.

- ***Nab-paclitaxel (ABRAXANE®) + Gemcitabine***

Schéma thérapeutique : nab-paclitaxel à la dose de 125 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30-40 min, puis gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min.

Fréquence d'administration : hebdomadaire, 3 semaines sur 4 (J1, J8 et J15, pause à J21)

L'ABRAXANE® ayant obtenu son AMM en première ligne, il s'agit d'un standard théorique de première ligne métastatique, bien que le protocole soit peu utilisé en routine en raison du coût élevé de l'ABRAXANE® et de l'absence d'inscription dans la liste en sus, comme nous l'avons vu précédemment.

Étant donné que le FOLFIRINOX a également démontré son efficacité en première ligne depuis de nombreuses années et qu'il présente un coût bien moindre, une des possibilités des oncologues est de choisir le FOLFIRINOX en première ligne, conformément aux recommandations des sociétés savantes, et d'utiliser le Gemcitabine-ABRAXANE® en deuxième ligne chez des patients en bon état général.

Dans une étude prospective multicentrique française de l'Association des Gastro-Entérologues Oncologues (AGEO), cette stratégie thérapeutique a donné des résultats prometteurs avec des survies globales et sans progression quasiment équivalentes à celles retrouvées en première ligne métastatique. L'étude a été réalisée sur 57 patients dans 12 centres français entre 2013 et 2014. Les patients, âgés de 35 à 92 ans (pour un âge moyen de 60 ans), avaient un indice OMS compris entre 0 et 2 et avaient tous reçus le protocole FOLFIRINOX en première ligne métastatique. Ils étaient traités selon le protocole recommandé en première ligne pour cette association, à savoir Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> et Nab-Paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> trois semaines sur quatre.

Le taux de réponse objective était de 18,5%. À partir de cette ligne de traitement, la médiane de SSP était de 5,1 mois et la médiane de SG de 8,8 mois. 69% des patients étaient vivants à 6 mois et 15% à 12 mois. À partir de la première ligne de traitement, la médiane de SG était de 18 mois avec 82% des patients vivants à 12 mois et 71% des patients vivants à 24 mois.

Concernant la tolérance, la moitié des patients environ a eu une diminution de dose, au moins momentanée, d'un ou des deux produits (49% Gemcitabine ; 54% Nab-Paclitaxel) en raison des toxicités, principalement neuropathie périphérique, désordres hématologiques (neutropénie et thrombopénie) et asthénie. [71]

- ***Paclitaxel + Gemcitabine (Protocole utilisé à l'Institut Sainte Catherine)***

Schéma thérapeutique : paclitaxel à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 heure, puis gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min.

Fréquence d'administration : hebdomadaire, 3 semaines sur 4 (J1, J8 et J15, pause à J21)

C'est une variante, beaucoup moins onéreuse, du protocole Nab-paclitaxel + Gemcitabine.

La principale différence est l'utilisation de la forme classique du Paclitaxel au lieu de la forme Nab-paclitaxel liée à l'albumine.

Nous allons voir dans la troisième partie de cette thèse, qu'il s'agit d'une alternative thérapeutique possible chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, utilisée dans notre établissement généralement en deuxième ligne métastatique après le protocole FOLFIRINOX.



**PARTIE III :**

**ÉTUDE OBSERVATIONNELLE :**

**PROTOCOLE PACLITAXEL-GEMCITABINE  
A L'INSTITUT SAINTE CATHERINE**

# **PARTIE III : ÉTUDE OBSERVATIONNELLE : PROTOCOLE PACLITAXEL-GEMCITABINE A L'INSTITUT SAINTE CATHERINE**

## **1. Introduction et contexte**

L'Institut Sainte Catherine (ISC) récemment renommé Institut du Cancer Avignon Provence (ICAP), est un Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC) spécialisé dans le dépistage et le traitement des pathologies cancéreuses. Ces dernières sont essentiellement des tumeurs solides, dont une grande partie sont des tumeurs digestives. Les patients concernés par ces cancers sont suivis au sein de l'ISC par des médecins oncologues dont certains sont radiothérapeutes.

À l'image de la tendance nationale, les oncologues et oncologues radiothérapeutes de l'ISC sont confrontés à de nombreux cas chaque année de patients atteints de cancers du pancréas. Leur stratégie thérapeutique est basée sur les recommandations des sociétés savantes (FFCD, SNFGE...) mais ils accordent une grande importance aux essais thérapeutiques disponibles, qui sont en nombre important dans l'établissement notamment dans le domaine digestif.

Selon les recommandations, le protocole le plus largement prescrit dans l'adénocarcinome du pancréas avancé ou métastatique est le FOLFIRINOX, principalement en première ligne. La prescription de Gemcitabine en monothérapie, qui était d'actualité dans les anciennes recommandations, est encore utilisée dans une moindre mesure, chez les patients très fragiles ne pouvant bénéficier d'une polychimiothérapie.

En deuxième ligne métastatique, il n'est pas envisageable pour l'établissement de prendre en charge le protocole associant le Nab-paclitaxel à la gemcitabine, recommandé par les sociétés savantes. La raison principale de cette décision est l'impact budgétaire trop important pour une efficacité limitée, dans un contexte non lucratif, avec une politique d'établissement qui vise à traiter tous les patients sans distinction.

Une des solutions qui s'offraient alors aux oncologues était d'inclure les patients dans un essai thérapeutique qui permettait d'avoir accès au Nab-paclitaxel (ABRAXANE®), puisqu'il était fourni par le promoteur dans le cadre de l'étude. Cette étude appelée « GRASPANC 2018-01 »

est un essai clinique de phase III, randomisé, visant à évaluer un composé enzymatique, l'Eryaspase, en association avec une chimiothérapie par rapport à une chimiothérapie seule comme traitement de deuxième ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique.

Les patients recevaient donc dans les deux bras la « chimiothérapie standard », à savoir soit un traitement à base de FOLFIRI avec Irinotecan liposomal (ONIVYDE®), ou soit le protocole Gemcitabine + Nab-paclitaxel, et le bras expérimental recevait en plus l'Eryaspase.

Au vu des résultats de l'étude NAPOLI-1 [64], qui approuvait l'ONIVYDE® en association au LV-5FU après un traitement par gemcitabine, et selon les recommandations des sociétés savantes, les patients qui avaient eu une première ligne par gemcitabine recevaient le FOLFIRI avec Irinotecan liposomal, et ceux qui avaient eu une première ligne par FOLFIRINOX recevaient le Nab-paclitaxel associé à la Gemcitabine. La grande majorité des patients inclus à l'ISC étaient dans ce second cas, ce qui leur permettait de bénéficier de l'ABRAXANE®.

Malheureusement, cet essai clinique ouvert en septembre 2018 a été fermé aux inclusions courant 2020, ce qui a mis fin aux possibilités pour de nouveaux patients d'avoir accès au Nab-paclitaxel à titre gratuit au sein de l'établissement.

Par conséquent, en début d'année 2020, les oncologues digestifs de l'ISC ont établi un consensus d'utilisation du Paclitaxel sous sa forme classique associé à la Gemcitabine (protocole Paclitaxel-Gemcitabine), comme alternative thérapeutique à l'utilisation de l'ABRAXANE®-Gemcitabine pour les patients en progression à la suite de la polychimiothérapie par FOLFIRINOX.

Ainsi, les patients de l'ISC reçoivent depuis début 2020 le protocole Paclitaxel-Gemcitabine, dont la place dans la stratégie thérapeutique est assimilée à celle du Nab-Paclitaxel-Gemcitabine dans l'essai GRASPANC.

L'objectif de cette étude observationnelle est d'apporter un regard pharmaceutique à ce protocole alternatif de chimiothérapie, par une évaluation de la pertinence pharmaceutique et de la tolérance globale de cette association, au travers de l'analyse de la durée sous traitement, de la concordance des cycles et de la dose-intensité reçue par les patients.

## **2. Matériels et méthodes**

### **2.1. Considérations éthiques**

S'agissant d'un travail exclusivement observationnel avec un regard et un point de vue pharmaceutique, cette étude n'a aucun objectif interventionnel, c'est-à-dire qu'elle n'a pas pour but de modifier la stratégie thérapeutique des patients traités. Le document contenant le recueil des données a été anonymisé et la protection du fichier a été assurée via un cryptage par mot de passe. De plus, le livret d'accueil de l'Institut Sainte Catherine informe les patients que les données de leur dossier médical sont susceptibles d'être relevées et analysées à des fins d'études, sauf mention d'avis contraire de leur part. Enfin, les données et informations relevées sont liées à la pratique médicale et pharmaceutique : données épidémiologiques, antécédents médicaux, médicaments prescrits, analyses biologiques...

### **2.2. Inclusion des patients**

Tous les patients atteints du cancer du pancréas traités dans notre Institut par l'association Paclitaxel-Gemcitabine ont été inclus. La liste des patients concernés a été extraite du logiciel de prescription pharmaceutique ONCO®, via le module de statistiques « liste des patients inclus dans un protocole ».

Ce protocole de chimiothérapie ayant été mis en place début 2020, notre période d'extraction des patients inclus commence au 1<sup>er</sup> janvier 2020 et s'arrête au 30 juin 2021.

Étant donné la faible quantité de patients dans ce protocole, au vu des autres options thérapeutiques possibles pour les patients plus fragilisés (par exemple gemcitabine en monothérapie), nous avons choisi d'étudier tous les patients, vivants et décédés, qu'ils aient arrêté le traitement ou qu'ils soient toujours en cours de chimiothérapie.

Cette étude pharmaceutique est donc à la fois prospective et rétrospective, monocentrique et observationnelle.

### **2.3. Chimiothérapie**

Dans le logiciel de prescription, le protocole est intitulé « IV / PACLITAXEL J1,8,15 + GEMCITABINE J1,8,15 CYCLE DE 28J ». Il a été créé en mars 2020 par un des pharmaciens de l'ISC à la demande des oncologues et radiothérapeutes du secteur Digestif. Son utilisation

est exclusivement dans l'adénocarcinome du pancréas, en situation avancée ou métastatique. Les patients éligibles doivent présenter un état général correct afin d'être aptes à recevoir une bi-chimiothérapie dans le cadre d'une deuxième ligne. Systématiquement, la décision stratégique est validée en RCP avant le début du traitement, surtout dans ce contexte de consensus sans véritable indication thérapeutique.

Le protocole consiste en l'administration par injection de Paclitaxel à la posologie de 80 mg/m<sup>2</sup> en perfusion sur 1h, suivie d'une injection de Gemcitabine en 30 minutes à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup>, tous les jours 1, 15 et 21 sur des cycles de 28 jours, soit une administration hebdomadaire 3 semaines sur 4.

Il prévoit également l'administration de prémédications à base d'anti-histaminiques (famotidine et dexchlorphéniramine), d'un anti-émétique classique (ondansetron) et d'un corticostéroïde (dexaméthasone), ce dernier étant utilisé en prophylaxie anti-émétique.

Le protocole détaillé est présenté en Annexe 1.

## **2.4. Recueil des données**

Nous avons recueilli dans le logiciel de prescription ONCO® des données liées au patient, à la pathologie cancéreuse ainsi qu'à la chimiothérapie.

Pour les patients en cours, les données ont été relevées jusqu'au 17 septembre 2021.

- Données démographiques et liées au patient :
  - Sexe
  - Date de naissance et âge
  - Date de décès si patient décédé
  - Taille et poids permettant le calcul de l'IMC et la surface corporelle (SC)
  - Score OMS à l'initiation et à l'arrêt du traitement
  - Antécédents personnels et médicaux :

Les antécédents personnels et médicaux relevés sont ceux qui nous semblaient pouvoir être en lien avec la pathologie, d'après la bibliographie. Les facteurs de risques avérés ou suspectés dans la littérature ont été décrits dans la deuxième partie, nous avons relevé parmi eux : les antécédents de diabète, la consommation tabagique, la consommation d'alcool, les antécédents personnels ou familiaux de cancers et l'exposition à des toxiques.

- Données liées à la pathologie :
  - Date du diagnostic
  - Localisation anatomique de l'adénocarcinome
  - Stade au diagnostic : métastatique, localement avancé ou non métastatique
  - Nombre de sites métastatiques
  - Localisation des sites métastatiques
- Données liées au traitement :
  - Médecin prescripteur de la chimiothérapie
  - Ligne de traitement pour laquelle le protocole Paclitaxel-Gemcitabine est prescrit
  - Protocole(s) de chimiothérapie(s) réalisé(s) antérieurement
  - Présence ou absence de protocole(s) réalisé(s) à la suite du Paclitaxel-Gemcitabine, et le cas échéant nom du ou des protocoles ultérieurs
  - Date de l'initiation de la chimiothérapie (C1J1)
  - Date de la dernière injection
  - Nombre de cycles initiés et nombre de cycles entièrement réalisés
  - Nombre de séances de chimiothérapie
  - Durée sous traitement
  - Données posologiques pour chaque cure : doses théoriques prévues de Paclitaxel et Gemcitabine, doses effectivement reçues par cycle, réductions de posologie
  - Respect ou non des intervalles entre chaque cycle (intercycles), motif(s) de décalage des cycles le cas échéant (intercycle considéré comme non respecté si dépassement de plus de 4 jours de la date théorique de reprise).
  - Données de tolérance cliniques et biologiques et effets indésirables après chaque cure, pour les 5 premières cures :

Les effets indésirables cliniques étaient ceux notés dans le dossier patient par l'oncologue : troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements), affections cutanéomuqueuses (alopécies, aphtes, éruptions cutanées), manifestations d'altération de l'état général (asthénie, anorexie/dénutrition), douleurs articulaires, neuropathies périphériques, épisode infectieux et réaction à la perfusion.

Nous n'avons pas relevé les désordres hépato-biliaires ni les signes biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire car il est extrêmement difficile d'évaluer la causalité entre ces manifestations et la chimiothérapie, bien que la toxicité hépatique de la

gemcitabine soit connue et décrite. En effet, la pathologie elle-même entraîne souvent une augmentation des transaminases, des gamma-GT, des PAL, voire une cholestase. Comme nous avons pu le voir dans la deuxième partie, la maladie est souvent à minima localement avancé avec engagement des voies hépatiques et biliaires, voire d'emblée métastatique avec un tropisme hépatique.

Les toxicités hématologiques ont été relevées sur le dossier patient et/ou sur les bilans biologiques.

Les différentes toxicités ont été gradées selon la classification commune internationale CTCAE version 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). [72]

- Analyse de survie :

La Survie globale (SG), délai entre l'initiation de la chimiothérapie et le décès du patient, et la Survie Sans Progression (SSP), délai entre l'initiation de la chimiothérapie et la progression de la maladie, ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

### **3. Résultats**

#### **3.1. Données générales et démographiques**

- Données d'inclusion et nombre de patients

Le premier patient ayant reçu ce protocole a eu sa première injection le 23 mars 2020, et le dernier patient compris dans la période de notre étude a débuté la chimiothérapie le 21 juin 2021 (cut-off d'inclusion au 30 juin 2021). Au total, 30 patients ont été inclus dans notre étude sur une période de 15 mois, soit une instauration à raison de 2 patients par mois, suivis par 6 oncologues prescripteurs.

Sur les 30 patients, 22 patients sont décédés (73,3%) et 8 patients sont vivants. 6 d'entre eux sont encore en cours de traitement par Paclitaxel-Gemcitabine ce qui représente sur l'effectif de notre population 20% de patients en cours dans ce protocole.

- Sexe

19 patients (63,3%) sont de sexe masculin et 11 (36,7%) de sexe féminin soit un sex-ratio de 1,73.

- Âge

Au diagnostic d'adénocarcinome du pancréas, nos patients étaient âgés de 49 à 81 ans, avec un âge moyen de 67,7 ans, et un âge médian de 68,5 ans.

A l'initiation de la chimiothérapie par Paclitaxel-Gemcitabine, nos patients étaient âgés de 50 à 83 ans, avec un âge moyen de 68,9 ans et un âge médian de 71 ans.

- Facteurs de risques

La grande majorité des patients soit 25 patients (83,3%) avaient au moins un facteur de risque (FDR), et 13 patients (43,3%) en avaient au moins 2. Un seul patient cumulait 4 FDR.

Nombre de FDR	Nombre de patients (n = 30)	Proportion (n= 30)
<b>Absence de FDR</b>	5	16,7 %
<b>Présence d'un FDR ou plus</b>	25	83,3 %
<b>Présence de 2 FDR ou plus</b>	13	43,3 %
<b>Présence de 3 FDR ou plus</b>	8	26,7 %
<b>Présence de 4 FDR ou plus</b>	1	3,3 %

*Tableau 5 : Présence et nombre de facteurs de risques*

Facteurs de risques	Nombre de patients (n = 30)	Proportion (n = 30)
<b>Diabète</b>	<b>15</b>	<b>50,0 %</b>
<b>Antécédent de cancer familial</b>	<b>11</b>	<b>36,7 %</b>
1 cancer familial	7	23,3 %
2 cancers familiaux	2	6,7 %
3 cancers familiaux	1	3,3 %
4 cancers familiaux	1	3,3 %
<b>Antécédent personnel de cancer</b>	<b>2</b>	<b>6,7 %</b>
Cancer de la vessie	1	3,3 %
Cancer ORL	1	3,3 %
<b>Alcoolisme</b>	<b>8</b>	<b>26,7 %</b>
Occasionnel	7	23,3 %
Chronique	1	3,3 %
<b>Tabagisme</b>	<b>10</b>	<b>33,3 %</b>
<b>Exposition pesticides/insecticides</b>	<b>1</b>	<b>3,3 %</b>

*Tableau 6 : Type de facteurs de risques observés*



Le FDR le plus représenté était le diabète (50% des patients), suivi de la présence d'au moins un antécédent de cancer familial (36,7% des patients) puis du tabagisme qui concernait un tiers des patients. La consommation alcoolique figure en 4ème position des FDR (26,7% des patients), et elle est dans la majorité des cas occasionnelle. 2 patients avaient un antécédent personnel de cancer et un patient avait été exposé aux pesticides et insecticides.

### 3.2. Données liées à la pathologie

- Localisation pancréatique primitive de l'adénocarcinome

La grande majorité des patients (93,3%) avaient une localisation anatomique primitive unique, principalement au niveau du corps du pancréas (11 patients soit 36,7%) ou de la tête (10 patients soit 33,3%). 2 patients avaient une localisation primitive mixte.

<b>Localisation anatomique primitive</b>	<b>Nombre de patients (n = 30)</b>	<b>Proportion (n = 30)</b>
<b>Localisation unique</b>	<b>28</b>	<b>93,3 %</b>
<i>Corps du pancréas</i>	<i>11</i>	<i>36,7 %</i>
<i>Tête du pancréas</i>	<i>10</i>	<i>33,3 %</i>
<i>Queue du pancréas</i>	<i>7</i>	<i>23,3 %</i>
<b>Localisation mixte</b>	<b>2</b>	<b>6,7 %</b>
<i>Tête+corps</i>	<i>1</i>	<i>3,3 %</i>
<i>Corps+queue</i>	<i>1</i>	<i>3,3 %</i>

*Tableau 7 : Localisation pancréatique primitive de l'adénocarcinome*

- Stade au diagnostic et localisations secondaires

En ce qui concerne le stade d'extension de l'adénocarcinome, la plupart des patients (21 soit 70%) avaient un cancer déjà métastatique au diagnostic ou au moins localement avancé.

Les localisations secondaires les plus fréquemment retrouvées dans le bilan d'extension étaient les métastases hépatiques : presque 80% des patients au stade métastatique avaient des métastases au niveau du foie.

Stade au diagnostic	Nombre de patients (n = 30)	Proportion (n = 30)
Non métastatique	9	30,0%
Localement avancé	8	26,7%
Métastatique	13	43,3%
Sites métastatiques	Nombre de patients (n = 13)	Proportion (n = 13)
Foie	10	76,9%
Péritoine	1	7,7%
Poumon	1	7,7%
Os	1	7,7%

*Tableau 8 : Stade d'extension au diagnostic et localisation des sites métastatiques*

### 3.3. Données liées à la chimiothérapie

- Place dans la stratégie thérapeutique

En ce qui concerne la place dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire la ligne de traitement : pour 17 patients (56,7%) ce protocole a été prescrit en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique, pour 10 patients (33,3%) il s'agit stricto sensu d'une 1<sup>ère</sup> ligne métastatique après un protocole en situation localement avancée. Ce cas s'apparente également à une 2<sup>ème</sup> ligne métastatique puisque les traitements de référence sont identiques selon les recommandations des sociétés savantes (*cf algorithmes de stratégies thérapeutiques dans la partie II*). Pour 3 patients ce protocole intervient en 3<sup>ème</sup> ligne métastatique.

Concernant le protocole précédant la chimiothérapie actuelle, 90% des patients ont eu une polychimiothérapie à base de FOLFIRINOX et 10% des patients ont eu d'autres protocoles :

Protocole antérieur	Nombre de patients (n = 30)	Proportion (n = 30)
FOLFIRINOX (LV5FU-Irinotecan-Oxaliplatine)	27	90,0%
CAMPTO® (Irinotecan monothérapie)	1	3,3%
GEMOX (Gemcitabine-Oxaliplatine)	1	3,3%
GEMCAP (Gemcitabine-Capécitabine)	1	3,3%

*Tableau 9 : Protocole précédant la chimiothérapie actuelle*

Enfin, à propos des traitements ultérieurs : sur les 24 patients n'étant plus en cours de protocole par Paclitaxel-Gemcitabine, la majorité des patients (79% soit 19 patients) n'ont pas eu de

protocole de chimiothérapie par la suite. 5 patients sur 24 (21%), ont pu bénéficier de protocole(s) ultérieur(s) : 2 patients en ont eu un seul et 3 patients ont pu en avoir 2.

Les protocoles ultérieurs utilisés dans le cadre d'une nouvelle ligne ou en traitement de maintenance ont été les suivants :

- CAMPTO® (Irinotecan monothérapie)
- GEMZAR® (Gemcitabine monothérapie)
- FOLFIRI (LV5FU-Irinotecan)
- FOLFOX (LV5FU-Oxaliplatine)
- CARBO-LV5FU (Carboplatine-LV5FU)
- GEMOX (Gemcitabine-Oxaliplatine)

- Nombre de cycles, de séances et durée sous traitement

Nous rappelons tout d'abord que 6 patients sont en cours de traitement. Sur les 6 patients encore en cours, 5 ont dépassé le cycle 5 et 1 patient se trouvait en intercure entre le C3 et le C4.

Au total sur la période de l'étude, 116 cycles de chimiothérapie ont été initiés et 46 cycles entièrement administrés (c'est-à-dire pour lesquels l'administration a bien eu lieu au J1, J8 et J15 pour les deux molécules), soit 39,6% de cycles complets sur la totalité des patients.

Sur 348 séances théoriques (3 séances par cycle), il y a eu 261 séances de chimiothérapie avec au moins une injection de Paclitaxel ou Gemcitabine, soit 75%. 25% des séances ont donc été annulées.

Nombre de cycles initiés	Nombre de patients (n=30)	Proportion (n=30)	Nombre de cycles initiés	Nombre de patients (n=30)	Proportion (n=30)
1	7	23,3 %	3 cycles ou moins	20	66,7 %
2	5	16,7 %			
3	8	26,7 %			
4	2	6,7 %	entre 4 et 6 cycles	6	20,0 %
5	1	3,3 %			
6	3	10,0 %			
7	1	3,3 %	7 cycles ou plus	4	13,3 %
9	1	3,3 %			
14	2	6,7 %			
<b>116</b>	<b>30</b>	<b>100,0 %</b>	<b>116</b>	<b>30</b>	<b>100,0 %</b>

**MOYENNE cycles initiés = 3,9**

**MEDIANE cycles initiés = 3**

*Tableau 10 : Nombre de cycles de chimiothérapie initiés*

Nombre de cycles complets	Nombre de patients (n=30)	Proportion (n=30)	Nombre de cycles complets	Nombre de patients (n=30)	Proportion (n=30)
0	11	36,7 %	3 cycles ou moins	26	86,7 %
1	8	26,7 %			
2	5	16,7 %			
3	2	6,7 %			
4	2	6,7 %	entre 4 et 7 cycles	4	13,3 %
7	2	6,7 %			
<b>46</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>	<b>46</b>	<b>30</b>	<b>100,0 %</b>

**MOYENNE cycles complets = 1,5**

**MEDIANE cycles complets = 1**

*Tableau 11: Nombre de cycles de entièrement administrés*

Deux tiers des patients ont débuté 3 cycles de chimiothérapie ou moins, et 86,7% des patients ont eu 3 cycles complets ou moins. A noter que 2 patients en étaient à leur 14<sup>ème</sup> cycle débuté et ils étaient encore en cours de traitement lors de l'arrêt du relevé de données.

Si l'on se concentre sur les 5 premiers cycles de traitement :

- 7 patients sur 30 (23,3%) n'ont débuté qu'un seul cycle de traitement
- 23 patients sur 30 (76,7%) ont pu commencer un cycle 2
- 18 patients sur 30 (60%) ont pu commencer un cycle 3
- 10 patients sur 29 (34,5%) ont pu commencer un cycle 4
- Seulement 8 patients sur 29 (27,6%) ont pu commencer un cycle 5

NB : un patient en cours de traitement n'a pas été pris en compte dans le calcul pour le cycle 4 et le cycle 5 car à la date d'arrêt du recueil de données, il venait de terminer son 3<sup>ème</sup> cycle et n'avait pas encore commencé le cycle 4.

Enfin, considérons la durée sous traitement c'est-à-dire l'intervalle entre la date de la première séance et la date de la dernière séance réalisée. Si l'on prend en compte les patients en cours de traitement, la durée moyenne sous traitement est de 101 jours et la médiane 68 jours. Si on écarte les patients en cours, la durée moyenne tombe à 65 jours et la médiane à 49 jours.

- Respect des intercures

Une intercure ou un intercycle se définit par l'intervalle de durée entre 2 cycles de chimiothérapie. Dans notre protocole, les administrations de Paclitaxel et Gemcitabine se font tous les jours 1, 8 et 15 sur des cycles de 28 jours, soit une intercure de 14 jours théoriques.

Sur les 5 premiers cycles, la conformité des intercures dépend des cycles :

- Pour les intercures C1- C2 et C2-C3, il y a eu un décalage de cycle pour la plupart des patients (respectivement 52,2% et 72,2%).
- Pour les intercures C3-C4 et C4-C5, l'intervalle de temps est au contraire respecté pour la majorité des patients (respectivement 80% et 62,5%).

Les motifs de non-conformité des intercycles ont été principalement la survenue de toxicité hématologique, plus précisément la présence d'au moins une cytopénie (parmi anémie, neutropénie ou thrombopénie) ou la survenue d'évènements intercurrents entre deux cycles comme des soins de support (mise en place de prothèse biliaire, de nutrition entérale) ou encore un syndrome infectieux. On peut noter également que les bilans d'imagerie pour réévaluation du traitement oncologique ainsi que des altérations de l'état général ont entraîné des allongements d'intercure pour certains cycles.

<b>Respect intercycle C1-C2</b>	<b>Nombre de patients (n = 23)</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>OUI</b>	<b>11</b>	<b>47,8 %</b>
<b>NON</b>	<b>12</b>	<b>52,2 %</b>
<b>Toxicité hématologique</b>	<b>8</b>	<b>66,7 %</b>
<i>Anémie</i>	3	
<i>Neutropénie</i>	3	
<i>Thrombopénie</i>	4	
<b>Evènement intercurrent</b>	<b>4</b>	<b>33,3 %</b>
<i>Œdème membres inf</i>	1	
<i>Syndrome infectieux</i>	2	
<i>MEP prothèse biliaire</i>	1	

Tableau 12 : Respect de l'intercure C1-C2 et motif de décalage le cas échéant

Respect intercycle C2-C3	Nombre de patients (n = 18)	Pourcentage
<b>OUI</b>	<b>5</b>	<b>27,8 %</b>
<b>NON</b>	<b>13</b>	<b>72,2 %</b>
<b>Toxicité hématologique</b>	<b>6</b>	<b>46,2 %</b>
<i>Anémie</i>	0	
<i>Neutropénie</i>	3	
<i>Thrombopénie</i>	3	
<b>Evènement intercurrent</b>	<b>2</b>	<b>15,4 %</b>
<i>MEP prothèse biliaire</i>	1	
<i>MEP nutrition entérale</i>	1	
<b>AEG / asthénie</b>	<b>3</b>	<b>23,1 %</b>
<b>Scanner et réévaluation</b>	<b>2</b>	<b>15,4 %</b>

*Tableau 13 : Respect de l'intercure C2-C3 et motif de décalage le cas échéant*

Respect intercycle C3-C4	Nombre de patients (n = 10)	Pourcentage
<b>OUI</b>	<b>8</b>	<b>80,0 %</b>
<b>NON</b>	<b>2</b>	<b>20,0 %</b>
<b>Toxicité hématologique</b>	<b>1</b>	<b>50,0 %</b>
<i>Anémie</i>	0	
<i>Neutropénie</i>	0	
<i>Thrombopénie</i>	1	
<b>Evènement intercurrent</b>	<b>1</b>	<b>50,0 %</b>
<i>Syndrome infectieux</i>	1	

*Tableau 14 : Respect de l'intercure C3-C4 et motif de décalage le cas échéant*

Respect intercycle C4-C5	Nombre de patients (n = 8)	Pourcentage
<b>OUI</b>	<b>5</b>	<b>62,5 %</b>
<b>NON</b>	<b>3</b>	<b>37,5 %</b>
<b>Toxicité hémato</b>	<b>1</b>	<b>33,3 %</b>
<i>Anémie</i>	0	
<i>Neutropénie</i>	0	
<i>Thrombopénie</i>	1	
<b>Evènement intercurrent</b>	<b>1</b>	<b>33,3 %</b>
<i>Syndrome infectieux</i>	1	
<b>Scanner et réévaluation</b>	<b>1</b>	<b>33,3 %</b>

*Tableau 15: Respect de l'intercure C4-C5 et motif de décalage le cas échéant*

- Réductions posologiques

Les prescripteurs ont effectué des réductions posologiques dès la première séance de chimiothérapie chez certains patients. Pour un tiers d'entre eux, la posologie de Gemcitabine a été réduite au C1J1 et pour 46,7% d'entre eux il y a eu une réduction sur la dose de Paclitaxel au C1J1.

On constate également que sur les deux premiers cycles, les prescripteurs ont fait davantage de concessions de doses sur le Paclitaxel, alors que sur les cycles 3 et 4 les réductions de doses s'équilibrent entre les deux molécules. Au cycle 5, la diminution posologique a au contraire concerné plus de patients pour la Gemcitabine que pour le Paclitaxel.

Réduction initiale des doses de Gemcitabine (C1J1)	Nombre de patients (n = 30)	Pourcentage	Réduction initiale des doses de Paclitaxel (C1J1)	Nombre de patients (n = 30)	Pourcentage
OUI	10	33,3 %	OUI	14	46,7 %
NON	20	66,7 %	NON	16	53,3 %
Réduction des doses de Gemcitabine (C2J1)	Nombre de patients (n = 23)	Pourcentage	Réduction des doses de Paclitaxel (C2J1)	Nombre de patients (n = 23)	Pourcentage
OUI	16	69,6 %	OUI	18	78,3 %
NON	7	30,4 %	NON	5	21,7 %
Réduction des doses de Gemcitabine (C3J1)	Nombre de patients (n = 18)	Pourcentage	Réduction des doses de Paclitaxel (C3J1)	Nombre de patients (n = 18)	Pourcentage
OUI	15	83,3 %	OUI	15	83,3 %
NON	3	16,7 %	NON	3	16,7 %
Réduction des doses de Gemcitabine (C4J1)	Nombre de patients (n = 10)	Pourcentage	Réduction des doses de Paclitaxel (C4J1)	Nombre de patients (n = 10)	Pourcentage
OUI	8	80 %	OUI	8	80 %
NON	2	20 %	NON	2	20 %
Réduction des doses de Gemcitabine (C5J1)	Nombre de patients (n = 8)	Pourcentage	Réduction des doses de Paclitaxel (C5J1)	Nombre de patients (n = 8)	Pourcentage
OUI	5	62,50%	OUI	4	50%
NON	3	37,50%	NON	4	50%

*Tableau 16 : Réduction des doses de Gemcitabine et Paclitaxel au Jour 1 pour les 5 premières cures*

De plus, si l'on regarde à partir de quel cycle a été faite la première réduction de dose au Jour 1 pour au moins une molécule, 80% des patients ont eu une concession posologique dès les deux premiers cycles :

- Pour 16 patients (53,3%) la première réduction posologique intervient au C1
- Pour 8 patients (26,7%) elle intervient au C2
- Pour 3 patients (10%) elle intervient au C3
- Pour un seul patient elle intervient au C4
- Enfin, les 2 patients n'ayant jamais eu de réduction de dose n'ont eu qu'un seul cycle de chimiothérapie

- Dose-intensité

Au-delà des réductions de doses aux jours 1 des cycles, nous avons regardé pour les 5 premiers cycles la dose-intensité reçue par nos patients. Celle-ci se traduit par le ratio entre la dose effectivement reçue par le patient et la dose théorique individuelle, liée à la surface corporelle. Pour rappel, la dose théorique par cure est de 80 mg/m<sup>2</sup> pour le Paclitaxel et 1000 mg/m<sup>2</sup> pour la Gemcitabine multiplié par 3 injections (1, J8, J15). La dose-intensité prend donc en compte deux paramètres supplémentaires : elle tient compte des réductions de doses survenant au J8 et au J15 et des annulations de séances au sein d'un cycle (par exemple, administration du J1 et du J8 uniquement, ou du J1 et du J15).

En ce qui concerne la dose intensité moyenne (pourcentage moyen de dose reçue sur la dose théorique rapporté au nombre de patients ayant initié le cycle), elle se situe autour de 60-70%. En moyenne, les patients ont reçu, selon les cycles, entre 58 et 65% de la dose théorique pour la Gemcitabine et entre 61 et 70% de la dose théorique pour le Paclitaxel.

Cycle	Dose intensité moyenne GEMCITABINE	Dose intensité moyenne PACLITAXEL	(Rappel : nombre de patients ayant débuté le cycle)
Cycle 1	65,3 %	63,6 %	(30)
Cycle 2	61,1 %	61,4 %	(23)
Cycle 3	60,4 %	65,8 %	(18)
Cycle 4	58,4 %	69,2 %	(10)
Cycle 5	64,2 %	70,6 %	(8)

*Tableau 17 : Dose intensité moyenne de Paclitaxel et Gemcitabine pour les 5 premières cures*



- Effets indésirables et toxicités de la chimiothérapie

Les principaux effets indésirables relevés par les oncologues étaient : les désordres hématologiques se manifestant par une ou plusieurs cytopénies, les troubles digestifs, les manifestations d'altération de l'état général ainsi que les neuropathies périphériques. La fréquence des effets indésirables semble cependant hétérogène selon les cycles.

Les cytopénies hématologiques les plus fréquemment observées sont les anémies, suivies des thrombopénies et des neutropénies. Sur tous les cycles, la majorité des anémies sont de grade 1, mais cette tendance ne semble pas s'appliquer aux lignées polynucléaires et plaquettaires, pour lesquelles on observe davantage de grades 2 et 3. Les neutropénies sont le seul trouble hématologique où l'on a relevé des cytopénies de grade 4.

A propos des effets indésirables cliniques, l'asthénie ou la perte d'appétit avec ou sans dénutrition semble plus décrite sur les premiers cycles, ou est plus systématiquement relevée par les oncologues. Les troubles digestifs les plus majoritaires sont les nausées et les douleurs abdominales comprenant les douleurs épigastriques. Les différentes affections cutanéomuqueuses et des phanères ont une fréquence hétérogène selon les cures mais l'alopécie semble être l'effet indésirable le plus courant.

Les neuropathies périphériques étaient le seul effet indésirable clinique pour lequel la toxicité était toujours gradée, et il y a eu exclusivement des neuropathies de grade 1 ou 2.

Enfin, il y a eu quelques réactions à la perfusion qui se sont manifestées par des œdèmes à l'injection ou des sensations de malaise, mais il n'était pas toujours précisé l'imputabilité à l'une ou l'autre molécule. Lorsque cela était mentionné dans le compte-rendu, les réactions à la perfusion étaient attribuables au Paclitaxel.

Effets indésirables	Cycle 1 (n = 30)	Cycle 2 (n = 23)	Cycle 3 (n = 18)	Cycle 4 (n = 10)	Cycle 5 (n = 8)
<b>Désordres hématologiques</b>					
<b>Anémie</b>	<b>16 (53,3%)</b>	<b>15 (65,2%)</b>	<b>10 (55,6%)</b>	<b>6 (60%)</b>	<b>5 (62,5%)</b>
Grade 1	11 (36,7%)	9 (39,1%)	4 (22,2%)	3 (30%)	5 (62,5%)
Grade 2	4 (13,3%)	6 (26,1%)	5 (27,8%)	2 (20%)	0
Grade 3	1 (3,3%)	0	1 (5,6%)	1 (10%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0
<b>Neutropénie</b>	<b>7 (23,3%)</b>	<b>8 (34,8%)</b>	<b>3 (16,7%)</b>	<b>3 (30%)</b>	<b>5 (62,5%)</b>
Grade 1	1 (3,3%)	2 (8,7%)	2 (11,1%)	1 (10%)	0
Grade 2	2 (6,7%)	4 (17,4%)	0	2 (20%)	3 (37,5%)
Grade 3	3 (10%)	2 (8,7%)	0	0	1 (12,5%)
Grade 4	1 (3,3%)	0	1 (5,6%)	0	1 (12,5%)
<b>Thrombopénie</b>	<b>14 (46,7%)</b>	<b>3 (13%)</b>	<b>5 (27,8%)</b>	<b>3 (30%)</b>	<b>3 (37,5%)</b>
Grade 1	6 (20%)	1 (4,3%)	3 (16,7%)	0	1 (12,5%)
Grade 2	5 (16,7%)	0	0	2 (20%)	0
Grade 3	3 (10%)	2 (8,7%)	2 (11,1%)	1 (10%)	2 (25%)
Grade 4	0	0	0	0	0
<b>Thrombocytose</b>	<b>2 (6,7%)</b>	<b>2 (8,7%)</b>	<b>1 (5,6%)</b>	<b>1 (10%)</b>	<b>1 (12,5%)</b>
<b>Altération de l'état général</b>					
<b>Asthénie</b>	<b>14 (46,7%)</b>	<b>8 (34,8%)</b>	<b>5 (27,8%)</b>	<b>2 (20%)</b>	<b>2 (25%)</b>
<b>Anorexie / dénutrition</b>	<b>9 (30%)</b>	<b>6 (26,1%)</b>	<b>5 (27,8%)</b>	<b>1 (10%)</b>	<b>0</b>
<b>Troubles digestifs</b>					
<b>Nausées</b>	<b>9 (30%)</b>	<b>5 (21,7%)</b>	<b>3 (16,7%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Diarrhées</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>2 (8,7%)</b>	<b>1 (5,6%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Vomissements</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (5,6%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Constipation</b>	<b>4 (13,3%)</b>	<b>2 (8,7%)</b>	<b>2 (11,1%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Douleurs abdominales</b>	<b>10 (33,3%)</b>	<b>6 (26,1%)</b>	<b>4 (22,2%)</b>	<b>1 (10%)</b>	<b>0</b>
<b>Affections cutanéomuqueuses et des phanères</b>					
<b>Eruption cutanée</b>	<b>1 (3,3%)</b>	<b>0</b>	<b>2 (11,1%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Alopécie</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (12,5%)</b>
<b>Folliculite</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,3%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Aphtes</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,3%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (12,5%)</b>
<b>Neuropathies périphériques</b>	<b>6 (20%)</b>	<b>4 (17,4%)</b>	<b>1 (5,6%)</b>	<b>1 (10%)</b>	<b>1 (12,5%)</b>
Grade 1-2	6 (20%)	4 (17,4%)	1 (5,6%)	1 (10%)	1 (12,5%)
Grade 3-4	0	0	0	0	0
<b>Douleurs articulaires</b>	<b>2 (6,7%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (5,6%)</b>	<b>1 (10%)</b>	<b>1 (12,5%)</b>
<b>Episode ou syndrome infectieux</b>	<b>4 (13,3%)</b>	<b>2 (8,7%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Réaction à la perfusion</b>	<b>2 (6,7%)</b>	<b>4 (17,4%)</b>	<b>2 (11,1%)</b>	<b>1 (10%)</b>	<b>0</b>
<b>Paclitaxel</b>	<b>1 (3,3%)</b>	<b>1 (4,3%)</b>	<b>1 (5,6%)</b>	<b>?</b>	<b>0</b>
<b>Gemcitabine</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>0</b>

Tableau 18 : Effets indésirables par cycle, exprimés en effectif et pourcentage

Pour prévenir ou corriger les toxicités hématologiques, les oncologues ont été amenés à prescrire des injections de fer, de facteurs de croissance de la lignée érythropoïétique (EPO) voire des transfusions pour les patients anémiques ; et des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) pour les patients en neutropénie. Les administrations d'EPO ou de G-CSF étaient prescrits en prophylaxie chez les patients à risque de cytopénie, ou en curatif conformément aux indications. Les injections de fer sous forme de carboxymaltose ferrique (Ferinject®) ont été prescrites en cas d'anémie microcytaire par carence martiale objectivée par un coefficient de saturation de la transferrine (CST) bas (le taux de ferritine n'étant pas interprétable en contexte oncologique car souvent très élevé en raison du syndrome inflammatoire sous-jacent). Les transfusions étaient réservées aux cas d'anémies sévères ou lorsque le Ferinject® ou l'EPO étaient insuffisants.

	<b>Cycle 1 (n=30)</b>	<b>Cycle 2 (n=23)</b>	<b>Cycle 3 (n=18)</b>	<b>Cycle 4 (n=10)</b>	<b>Cycle 5 (n=8)</b>
<b>G-CSF</b>	9 (30%)	7 (30,4%)	5 (27,8%)	5 (50%)	5 (62,5%)
<b>EPO</b>	3 (10%)	3 (13%)	1 (5,6%)	1 (10%)	1 (12,5%)
<b>Transfusion</b>	6 (20%)	2 (8,7%)	3 (16,7%)	1 (10%)	1 (12,5%)
<b>Ferinject®</b>	2 (6,7%)	1 (4,3%)	1 (5,6%)	0	0

*Tableau 19 : Nombre de patients ayant bénéficié de facteurs de croissance, de fer injectable et de transfusions*

- État général avant et après chimiothérapie

#### **Score OMS :**

Nous avons relevé les scores OMS ou « Performance status » définis par les oncologues à l'initiation de la chimiothérapie et à l'arrêt du traitement, traduisant l'état général du patient avant et après traitement. Les patients pour lesquels le score n'a pas été évalué à l'arrêt de la chimiothérapie, et les patients en cours de traitement n'ont pas été pris en compte, soit un total de 21 patients interprétables.

À noter que les oncologues ont défini pour certains patients des scores intermédiaires « 0-1 » ou « 1-2 » mais ces scores n'existent pas stricto sensu, selon la classification OMS. [73]

On constate que la majorité des patients sont OMS 1 à l'initiation de la chimiothérapie (c'est-à-dire avec une activité physique légèrement diminuée mais capables de travailler), alors que la plupart des patients sont OMS 2 à l'arrêt de la chimiothérapie, c'est-à-dire dans l'incapacité de travailler et partiellement alités :

- A l'initiation, 76% des patients ont un score OMS compris entre 0 et 1 et 9,5% des patients ont un OMS égal à 2.
- A l'arrêt du traitement, 33% des patients ont un score OMS compris entre 0 et 1 et 43% des patients ont un OMS 2

Score OMS à l'initiation	Nombre de patients (n = 21)	Pourcentage	Score OMS à l'arrêt du traitement	Nombre de patients (n = 21)	Pourcentage
0	3	14,3 %	0	1	4,8 %
0 - 1	2	9,5 %	0 - 1	0	0 %
1	11	52,4 %	1	6	28,6 %
1 - 2	3	14,3 %	1 - 2	5	23,8 %
2	2	9,5 %	2	9	42,8 %

*Tableau 20 : Score OMS de Performance Status à l'initiation et à l'arrêt de la chimiothérapie*

### ***Indice de Masse Corporelle (IMC) :***

Il nous semblait intéressant de comparer l'IMC des patients à l'initiation du traitement et à l'arrêt du traitement, en considérant le poids à la dernière injection de chimiothérapie.

- A l'initiation de la chimiothérapie, l'IMC moyen est de 22 et l'IMC médian de 21,4
- A l'arrêt de la chimiothérapie, l'IMC moyen est de 21,4 et l'IMC médian de 21,1

Il semble donc n'y avoir aucune différence sur ce paramètre. Nous avons effectivement constaté que certains patients ont perdu du poids au cours de la chimiothérapie, alors que d'autres en ont repris.

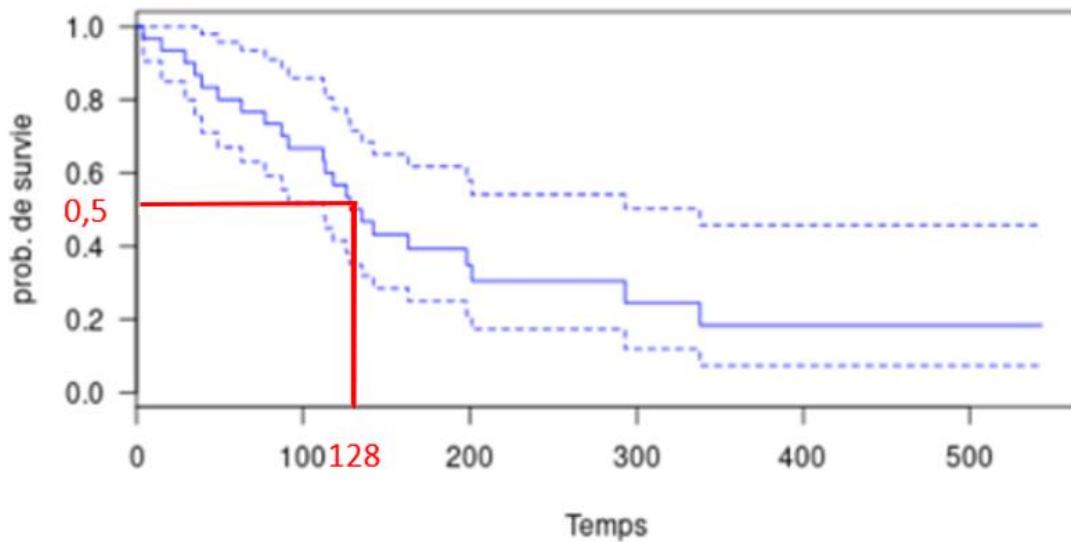
- Motifs d'arrêt du traitement

Sur les 24 patients qui ne sont plus en cours de protocole, 13 (54,1%) ont dû arrêter la chimiothérapie pour altération de l'état général, 6 (25%) pour cause de progression objectivée à l'imagerie, 3 (12,5%) sont décédés en cours de chimiothérapie (c'est-à-dire avant une prochaine séance prévue) et 2 (8,3%) ont dû interrompre le protocole pour mauvaise tolérance.

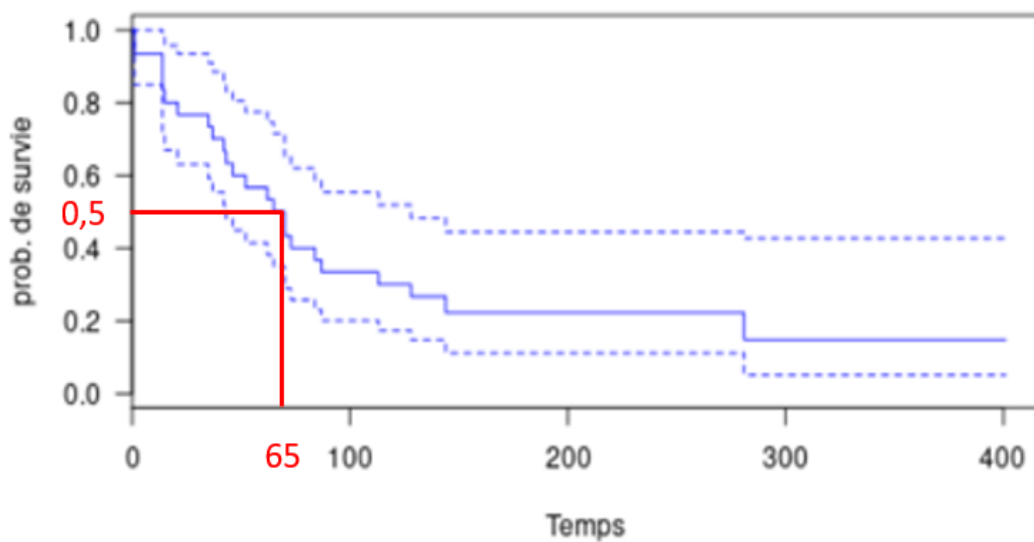
- Survie globale (SG) et survie sans progression (SSP)

La SG médiane est de 128 jours soit 4,3 mois avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 83 jours et 219 jours.

La SSP médiane est de 65 jours soit 2,2 mois avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 42 jours et 111 jours.



*Figure 13 : Estimation de la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier*



*Figure 14 : Estimation de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier*

## 4. Discussion

### 4.1. Considérations financières

Afin de comparer les coûts, nous avons approximé le coût moyen d'un cycle du protocole Nab-paclitaxel (ABRAXANE®) - Gemcitabine et celui d'un cycle de notre protocole alternatif Paclitaxel-Gemcitabine. Pour cela, nous avons utilisé la surface corporelle (SC) moyenne des patients de notre population, soit 1,72 m<sup>2</sup>, et nous avons considéré l'utilisation de flacons entiers (les possibles reliquats n'ont pas été pris en compte car un flacon de Gemcitabine ou de Paclitaxel peut être utilisé pour d'autres protocoles dans d'autres localisations cancéreuses).

Flacon unitaire	Prix d'un flacon	Posologie théorique	Dose théorique moyenne par injection (SC moyenne de 1,72 m <sup>2</sup> )	Coût moyen par injection	Coût moyen par cycle (3 injections)	Coût total du protocole par cycle
<b>Protocole alternatif Paclitaxel - Gemcitabine J1, J8, J15</b>						
Gemcitabine 2000 mg	20 €	1000 mg/m <sup>2</sup> /injection	1720 mg	20 €	60 €	<b>120 €</b>
Paclitaxel 300 mg	19,90 €	80 mg/m <sup>2</sup> /injection	137,6 mg	19,90 €	59,70 €	
<b>Protocole original Nab-paclitaxel (ABRAXANE®) - Gemcitabine J1, J8, J15</b>						
Gemcitabine 2000 mg	20 €	1000 mg/m <sup>2</sup> /injection	1720 mg	20 €	60 €	<b>2 220 €</b>
Paclitaxel-Albumine (ABRAXANE®) 100 mg	240 €	125 mg/m <sup>2</sup> /injection	215 mg	720 €	2 160 €	

*Tableau 21 : Comparaison des coûts du protocole Nab-paclitaxel - Gemcitabine versus Paclitaxel-Gemcitabine*

D'après ce calcul, on peut constater que le coût approximatif moyen d'un cycle avec l'ABRAXANE® est quasiment 20 fois plus élevé qu'avec le Paclitaxel standard.

#### 4.2. Comparaison aux données de la littérature : protocole Nab-paclitaxel – Gemcitabine et Gemcitabine en monothérapie

##### Étude MPACT : Association Gemcitabine + Paclitaxel albumine en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique [67]

Les données de survie observées dans notre étude (SG 4,3 mois et SSP 2,2 mois) sont bien inférieures à celles retrouvées dans l'étude d'enregistrement de l'ABRAXANE® MPACT, qui sont respectivement de 8,5 mois et 5,5 mois pour l'association Nab-paclitaxel-Gemcitabine.

Cela s'explique aisément par le fait que dans cette étude les patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie antérieure au stade métastatique, et devaient avoir une maladie métastatique diagnostiquée récemment (dans les 6 semaines avant la randomisation) ; alors que dans notre étude la plupart des patients étaient déjà en deuxième ligne de traitement pour la maladie métastatique, voire en troisième ligne pour certains d'entre eux.

Ainsi, l'état général des patients à l'initiation était probablement différent mais pour en avoir la certitude il faudrait avoir utilisé la même échelle de Performance Status (échelle de Karnofsky dans l'étude MPACT, échelle de l'OMS dans notre cas). Dans l'étude MPACT, seuls les patients ayant un indice de Karnofsky compris entre 70 et 100 (valeur maximale) ont été randomisés. D'après la table de conversion proposée par la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) en Annexe 2, un indice de Karnofsky de 70 correspond à un score OMS 1, alors que dans notre étude nous avons 5 patients qui présentaient un score OMS supérieur à 1 à l'initiation de la chimiothérapie. Il semble donc que nos patients avaient un état général moins conservé lorsqu'ils ont débuté la chimiothérapie.

##### Cohorte multicentrique de l'AGEO : Association Gemcitabine+Paclitaxel albumine en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique après FOLFIRINOX [71]

Pour rappel, cette cohorte prospective réalisée sur 12 centres évaluait l'association Nab-paclitaxel-Gemcitabine en 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie après FOLFIRINOX, ce qui correspond à la majorité de nos patients. Le score OMS est comparable également puisque le critère d'inclusion était un score compris entre 0 et 2, mais l'âge moyen était de la cohorte était de 60 ans contre quasiment 10 ans de plus dans notre population (69 ans).

Les auteurs ont mis en évidence des médianes de survies semblables à ceux de l'étude MPACT (SSP 5,1 mois et SG 8,8 mois), qui sont donc deux fois plus élevées que dans notre étude. Là encore, les patients étaient sélectionnés.

En revanche, la tolérance est superposable puisque les principaux effets indésirables décrits dans l'article sont l'hématotoxicité, l'asthénie et les neuropathies périphériques. Dans notre étude nous avons retrouvé ces trois types d'effets indésirables, auxquelles s'ajoutent des troubles digestifs, de fréquence plus importante que les neuropathies périphériques. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 rapportées par les auteurs étaient la neutropénie, la neurotoxicité périphérique, l'asthénie et la thrombopénie. De notre côté, nous avons retrouvé essentiellement des neutropénies (grade 3 et 4) et des thrombopénies (grade 3 seulement) mais aucune neuropathie périphérique de grade supérieur à 2. Les grades d'asthénie n'ont pas été pris en compte car comme nous l'avons vu, ils étaient absents de la majorité des observations médicales. Enfin, sur la cohorte de l'AGEO, la moyenne est de 4 cycles de chimiothérapie reçus par patient contre 3,9 cycles dans notre étude, avec une médiane de 3 cycles dans les deux études.

Analyse rétrospective multicentrique coréenne : Association Gemcitabine+Paclitaxel albumine en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique après FOLFIRINOX [74]

La stratégie thérapeutique évaluée dans cette étude de Chae et al. est similaire à celle de l'AGEO. La différence principale est qu'il s'agit là d'une analyse rétrospective et non prospective, sur 102 patients traités dans 5 centres. Elle évaluait l'association Nab-paclitaxel plus gemcitabine en 2<sup>ème</sup> ligne après FOLFIRINOX dans l'ADK du pancréas non résécable ou métastatique. L'âge médian est de 60 ans, contre un âge médian de 71 ans chez nos patients.

Les patients ont eu entre 1 et 12 cycles, avec une médiane de 3. Dans notre étude, rappelons qu'un patient en cours de traitement se trouvait dans son 14<sup>ème</sup> cycle, et que la médiane est de 3 cycles également.

La SG et la SSP médianes depuis le début du traitement de deuxième ligne étaient respectivement de 9,8 et 4,6 mois, soit une SG encore supérieure d'un mois par rapport à la cohorte de l'AGEO.

Enfin, les effets indésirables décrits par les auteurs coréens sont les suivants : neutropénies (62%), neurotoxicité (32%), asthénie (54%), nausées (20%), vomissements (14%), diarrhées (15%). L'ordre de fréquence est semblable à ceux constatés dans notre étude, hormis pour la neutropénie puisque nous avons observé plus d'anémies et de thrombopénies que de neutropénies. En revanche, les neutropénies ont plus souvent constitué un motif de décalage des cures. Aussi, cette analyse met en évidence une fréquence importante d'effets indésirables



digestifs contrairement à celle de l'AGEO. Rappelons que les nausées et les douleurs abdominales ont concerné respectivement 30% et 33% de nos patients au cycle 1.

#### Etude BIBABRAX : Association Gemcitabine + Paclitaxel albumine chez les patients âgés [75]

Cet essai clinique de phase II a pour particularité d'évaluer l'effet sur la qualité de vie de l'association Gemcitabine-ABRAXANE® dans une population âgée de plus de 70 ans ayant un ADK localement avancé ou métastatique. L'âge médian (75 ans) était plus proche des patients de notre étude contrairement aux études précédentes. L'essai a été réalisé de manière multicentrique et en ouvert, avec comme critère de jugement principal le « taux de survie sans détérioration de la qualité de vie à 3 mois ». Le protocole initial prévoyait les posologies standard de gemcitabine et de Nab-paclitaxel, et ces doses ont été réduites durant l'étude pour une dose finale de 75 mg/m<sup>2</sup> ou 100 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel au lieu de 125 mg/m<sup>2</sup>, et 600 ou 800 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabine au lieu de 1000mg/m<sup>2</sup> pour le protocole habituel. Le taux de survie sans détérioration de la qualité de vie était de 54,3% à 3 mois, la SSP médiane 7,2 mois et la SG médiane 9,2 mois. Un décalage de cures de chimiothérapie a été constaté chez plus d'un tiers des patients, une réduction posologique du Nab-paclitaxel pour la moitié des patients et une interruption temporaire du traitement pour 60% des patients. [76]

Malgré de bons résultats d'efficacité sur la SSP et la SG comparables à ceux des études précédentes (voire supérieurs concernant la SSP), la fréquence importante des décalages de cures, concessions posologiques et interruptions de traitement, comme ce fut le cas dans notre étude ainsi que l'altération de la qualité de vie soulèvent l'intérêt d'une réduction des doses systématique chez les patients âgés, même en bon état général.

#### Etude rétrospective franco-canadienne : Gemcitabine en monothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique après FOLFIRINOX [77]

Cette étude a été réalisée sur 72 patients d'âge médian de 63,5 ans, traités dans deux centres de grande renommée, l'Institut Paoli-Calmettes (Centre de Lutte Contre le Cancer marseillais), et le Centre du cancer Segal de l'Hôpital général juif à Montréal. Elle évaluait l'efficacité de la gemcitabine en monothérapie en seconde intention après un traitement par FOLFIRINOX, chez les patients ayant un ADK pancréatique localement avancé (36% au diagnostic) ou métastatique (64% au diagnostic), ce qui correspondait à la majorité de nos patients (70% localement avancés ou métastatiques). La durée médiane sous traitement par gemcitabine était de 2,6 mois avec une

médiane de 3 cycles pour un nombre de cycle allant de 1 à 8. Ces chiffres se rapprochent de la durée médiane sous bi-chimiothérapie observée dans notre étude, excepté que nous avons 3 patients sur 30 au-delà de 8 cycles encore en cours de traitement.

A propos de la survie, la SG médiane était de 13,6 mois et la SSP de 2,5 mois. Cette dernière est semblable à la SSP obtenue dans notre population (2,2 mois), en revanche la SG de l'étude franco-canadienne prend en compte toute la durée de l'étude incluant la partie de traitement par FOLFIRINOX.

Enfin, les toxicités retrouvées avec la gemcitabine en monothérapie semblent moins sévères avec principalement des œdèmes (15%) et de la fatigue (18%). Les hémato-toxicités n'ont pas été évoquées dans cette étude, témoignant à priori d'une tolérance hématologique meilleure qu'avec notre association Paclitaxel-Gemcitabine.

#### **4.3. Limites de l'étude**

Notre étude observationnelle pharmaceutique comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, par son caractère monocentrique et au vu du faible nombre de patients incluables dans ce protocole, l'analyse a été faite sur un petit nombre de patients. La population était par ailleurs bien définie puisqu'il s'agit de patients aptes à recevoir une bithérapie, généralement après une lourde polychimiothérapie reçue en première ligne. Cette cohorte de petite taille, sélectionnée, entraîne forcément une faible puissance statistique.

De plus, nous avons une contrainte temporelle du fait de la mise en place récente de ce protocole : le premier patient a en effet débuté le traitement en mars 2020. Nous avons également été contraints de définir une date d'arrêt d'inclusion des patients, alors que les médecins prescrivent encore ce protocole actuellement, bien qu'il reste relativement peu prescrit. De la même manière, nous avons dû établir un « cut-off » de relevé des données de chimiothérapie pour les patients en cours de traitement.

Enfin, les données de posologie et de tolérance ont été relevées uniquement pour les 5 premières cures, d'une part parce que la grande majorité des patients n'a pu aller au-delà, et d'autre part par rapport à la période de notre étude qui implique qu'une partie des patients étaient encore en cours de traitement avec des nombres de cures très différents en fonction de la date d'instauration. Tous ces éléments limitent l'exhaustivité et l'exactitude statistique des résultats. En outre, il n'est pas idéal de combiner un relevé de données rétrospectif à un relevé prospectif car cela peut entraîner des différences d'interprétation.

Par ailleurs, concernant les données, le fait d'avoir de nombreux prescripteurs pour un faible nombre de patients entraîne un manque d'homogénéité des comptes rendus de consultations présents dans le dossier patient. Certains bilans médicaux sont donc plus exhaustifs que d'autres, notamment sur le détail des données de tolérance, particulièrement pour les grades de toxicités. En effet, pour les effets indésirables « cliniques » comme les troubles digestifs, les affections cutané-muqueuses, les manifestations générales (asthénie, anorexie...), les neuropathies périphériques etc., le grade n'était pas précisé dans de nombreux cas et n'a donc pas pu être pris en compte.

A cela s'ajoute la problématique des bilans biologiques, auxquels nous n'avions pas accès en totalité. La plupart des analyses sont réalisées dans le laboratoire présent dans l'enceinte de l'établissement, avec une transmission informatique des données sur le logiciel métier, mais certains patients font le choix de faire les examens sanguins dans leur laboratoire habituel et dans ce cas le compte-rendu d'analyses n'est pas systématiquement scanné dans le dossier patient. Pour les toxicités hématologiques, nous nous sommes donc basés à la fois sur les bilans biologiques disponibles, mais également sur les comptes-rendus médicaux, sachant que les oncologues relèvent systématiquement à minima les anémies, neutropénies et thrombopénies. Pour les effets indésirables hématologiques, nous avons pu grader la plupart des cytopénies.

Il serait donc judicieux de réitérer cette étude plus tardivement lorsqu'un plus grand nombre de patients aura bénéficié de ce protocole, et si possible avec un nombre minimal d'oncologue prescripteur pour garantir une homogénéité des données.

## **5. Conclusion de l'étude : Pertinence pharmaceutique du protocole et place dans la stratégie thérapeutique**

Il semblerait sans grande surprise, au vu de nos résultats et des données de la littérature, que la survie médiane soit tout de même meilleure pour l'association Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel (ABRAXANE®) que pour l'association que nous avons étudié avec la forme simple de Paclitaxel, avec des médianes de survie de l'ordre du double.

Rappelons que les patients de ces études sont plus ou moins sélectionnés et en bon état général, contrairement aux patients de nos études.

Sur le plan pharmaceutique, la pertinence du protocole Paclitaxel-Gemcitabine est discutable :

- D'un point de vue des cycles administrés :

En effet, nous avons vu que 40% des patients n'ont pas dépassé le 2<sup>ème</sup> cycle, et deux tiers n'ont pas dépassé le troisième cycle. Si on prend en compte le nombre de cycles complets, 37% des patients n'ont eu aucun cycle entièrement administré, et 27% en ont eu qu'un seul, ce qui donne une proportion de 64% des patients de ce protocole qui ont eu un cycle complet ou moins.

Si l'on considère les intervalles entre les cycles de chimiothérapie, les intercures qui concernent le plus de patients (c'est-à-dire C1-C2 et C2-C3) ne sont pas respectées, avec un décalage de cycle pour la majorité d'entre eux (52% pour C1-C2 et 72% pour C2-C3).

- D'un point de vue des doses administrées :

Les réductions de doses sont elles aussi majoritaires, avec une réduction de dose sur au moins une des deux molécules dès le premier cycle pour plus de la moitié des patients (53%).

La dose-intensité n'est pas optimale non plus puisque les patients ont reçu, pour la plupart des cycles, moins de deux tiers de la dose théorique : seulement 58 à 65% de la dose théorique pour la Gemcitabine et entre 61 et 70% de la dose théorique pour le Paclitaxel.

Les décalages de cures décidés à juste titre par les oncologues, et les concessions de doses réalisées, sont largement justifiées au vu des toxicités observées, notamment sur le plan hématologique et général. Nous avons effectivement relevé une grande proportion d'effets indésirables, chez des patients certes fragiles, mais qui semble même sous-estimée par manque d'exhaustivité de certaines observations médicales.

Au vu des données de survie, du manque de pertinence des cycles et des importantes réductions posologiques, la question se pose de l'intérêt de la bi-chimiothérapie dans notre population de patients, fragilisés après une lourde polychimiothérapie ou qui ont eu pour certains d'entre eux plusieurs lignes de chimiothérapie antérieurement.

Une autre question est soulevée : à défaut de pouvoir utiliser l'ABRAXANE®, ne vaut-il mieux pas utiliser la Gemcitabine en monothérapie pour la plupart des patients, et réserver l'association Paclitaxel-Gemcitabine à quelques patients en bon état général ?

La durée sous traitement de la gemcitabine seule dans la littérature ne semble pas plus longue mais les effets indésirables semblent moins sévères. Cela n'augmentera pas la survie des patients mais pourra peut-être leur faire bénéficier d'une meilleure qualité de vie.

Pour conclure avec certitude sur ces interrogations, il faudrait d'une part faire une étude sur nos patients pour comparer le protocole Paclitaxel-Gemcitabine versus Gemcitabine en monothérapie ; et d'autre part étudier la bi-chimiothérapie Paclitaxel-Gemcitabine sur une plus grande cohorte, de préférence multicentrique, car les données de littérature sur cette alternative thérapeutique sont manquantes. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'analyses rétrospectives ou d'essai clinique étudiant cette combinaison. Cela s'explique probablement par la supériorité démontrée de l'ABRAXANE® en association à la gemcitabine, qui apporte un gain de survie incontestable bien que modeste ; et l'approbation de l'ABRAXANE® dans plus de 40 pays. [78]

Pour finir, nous pouvons souligner que les résultats de survie obtenus témoignent de l'agressivité et du pronostic défavorable du cancer du pancréas.

## **CONCLUSION : Place du pharmacien en oncologie et dans la gestion des molécules onéreuses**

Dans cette thèse, nous avons évoqué le cas des molécules onéreuses anticancéreuses non inscrites sur la liste en sus, en prenant l'exemple du cancer du pancréas, maladie pour laquelle les traitements disponibles sont particulièrement limités.

Le choix thérapeutique est d'autant plus compliqué lorsque les oncologues doivent faire face à des problèmes de remboursement de molécules ayant pourtant obtenu une AMM.

Nous avons pu faire le constat que les solutions thérapeutiques sont peu nombreuses, et que les rares innovations thérapeutiques sont coûteuses, contraignant les oncologues à se tourner vers des protocoles « hors AMM », c'est-à-dire sans véritable indication.

Le paradoxe du domaine oncologique résulte dans le fait que de nombreuses études cliniques sont réalisées par les industriels et par les sociétés savantes, dans le but de trouver de nouveaux traitements pour lutter contre le cancer, mais très peu aboutissent à des résultats spectaculaires. C'est surtout le cas pour des pathologies de mauvais pronostic comme l'adénocarcinome pancréatique, où chaque progrès en durée de survie est de l'ordre de quelques mois. Ainsi, malgré une efficacité démontrée en gain de survie, les molécules étudiées se voient octroyer des niveaux de SMR et d'ASMR insuffisants conduisant à un refus d'inscription sur la liste en sus, et donc une absence de remboursement bien qu'il s'agisse de thérapies onéreuses.

Ces problématiques nous amènent à évoquer la place du pharmacien dans ce choix difficile de stratégie thérapeutique.

Les missions obligatoires des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI), définies dans le décret du 21 mai 2019 [79] comprennent l'achat et l'approvisionnement des médicaments et produits de santé. Le pharmacien a de ce fait une place importante dans la gestion du budget des établissements, particulièrement dans les petites structures à but non lucratif. Il participe activement au choix de référencement des molécules, et est en lien avec les médecins prescripteurs concernant les éventuels changements de statut réglementaire ou financier des thérapeutiques. Ces notions de tarification conduisent à l'établissement de consensus ou de règles de prescription, et impliquent une rigueur pharmaceutique vis-à-vis des sommes facturées à l'Assurance Maladie.

Par ailleurs, une des autres activités principales du pharmacien hospitalier est la validation des prescriptions pharmaceutiques, dont font partie les protocoles de chimiothérapies. Ce regard pharmaceutique extérieur est d'autant plus indispensable en cancérologie, où les thérapeutiques utilisées sont à marge thérapeutique étroite, avec un risque d'erreur pouvant être fatal pour le patient.

Lors de chaque séance ou cure de chimiothérapie, le pharmacien est attentif au respect du protocole et des intercures, mais surtout à la posologie prescrite au vu des résultats du bilan biologique et des éventuelles toxicités des traitements. Certains états peuvent en effet entraîner une mise en jeu du pronostic vital en cas d'administration de chimiothérapie anticancéreuse, comme les neutropénies fébriles ou les thrombopénies sévères.

Lors d'une initiation de thérapie anticancéreuse, cette validation pharmaceutique comprend l'analyse de pertinence du protocole choisi, en regard des indications de la monographie, ou en étudiant les données de la littérature dans le cas où il n'y a pas d'AMM dans l'indication concernée, comme c'est souvent le cas en oncologie. En effet, les prescriptions hors AMM donnent lieu à des absences de remboursement ce qui peut engendrer des difficultés financières pour les établissements avec une grande activité de cancérologie, dans lesquels le budget alloué aux anticancéreux est généralement de l'ordre du million d'euros par an.

D'ailleurs, lorsqu'un oncologue souhaite prescrire un traitement non remboursé dans un cas précis, la collégialité médecin-pharmacien permet d'argumenter la demande de prise en charge financière auprès de la direction de l'établissement. La connaissance du patient et des publications des sociétés savantes permet à l'oncologue d'apporter une justification médicale de sa prescription. Le pharmacien peut étayer cette demande de prise en charge en apportant son expertise sur l'impact financier de la prise en charge, en calculant le coût approximatif du traitement. Cette estimation prend en considération le schéma d'administration du protocole, la posologie prescrite, le coût d'achat du flacon d'anticancéreux et la durée moyenne de traitement observée dans les études. Pour cela, les études doivent être comparables d'un point de vue des caractéristiques du patient et de la place dans la stratégie thérapeutique.

Enfin, nous avons souligné l'importance des études cliniques en oncologie. Le pharmacien apporte sa part dans ce domaine qu'est la recherche clinique en contribuant à la mise en place des essais cliniques au sein de son établissement. C'est un acteur à part entière dans le bon déroulement des essais cliniques institutionnels, mais il peut également apporter son regard sur des analyses observationnelles comme nous l'avons fait dans notre étude.

Pour conclure, en dépit des considérations financières, le meilleur choix de prise en charge doit être fait dans l'intérêt de chaque patient, de manière collégiale et pluridisciplinaire. Cela s'applique aussi bien pour une prise en charge thérapeutique curative que palliative, et passe par la mise en place de tous les soins de supports permettant d'améliorer la vie du patient.

Rappelons que la règle d'or de prise en charge médicamenteuse, d'autant plus en cancérologie, est de traiter un patient dans son ensemble et non pas de traiter uniquement une maladie.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] « Les chiffres clés du cancer en France | Ligue contre le Cancer ». [https://www.ligue-cancer.net/article/26089\\_les-chiffres-cles-des-cancers#nouveaux-cas-cancers](https://www.ligue-cancer.net/article/26089_les-chiffres-cles-des-cancers#nouveaux-cas-cancers) (consulté le sept. 02, 2021).
- [2] « Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments> (consulté le sept. 07, 2021).
- [3] M. des S. et de la Santé et M. des S. et de la Santé, « La fixation des prix et du taux de remboursement », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, sept. 08, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement> (consulté le sept. 08, 2021).
- [4] « Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement. Haute Autorité de Santé.pdf ».
- [5] « Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie ». <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1989/105/oj?locale=fr> (consulté le sept. 10, 2021).
- [6] « Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) », *Haute Autorité de Santé*. [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr) (consulté le sept. 08, 2021).
- [7] *Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 (1)*.
- [8] DGOS, « Financement des établissements de santé », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, sept. 09, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/article/financement-des-etablissements-de-sante> (consulté le sept. 09, 2021).
- [9] « Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032291186/> (consulté le sept. 09, 2021).
- [10] « Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier, médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) ». <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-chimiotherapie/Depenses-liees-aux-anticancereux-de-la-liste-en-sus-en-milieu-hospitalier> (consulté le sept. 10, 2021).
- [11] M. Daouphars, M.-C. Lanoue, et P. Tilleul, « M. Daouphars, M.Lanoue, P.Tilleul. AMM et financement en cancérologie : le grand écart - Congrès SFPO 2017 », p. 62, 2017.
- [12] « Arrêté du 20 novembre 2017 portant radiation de la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance ».

- [13] « HAS - Avis de la Commission de la Transparence du 7 juin 2017 - YERVOY ». Consulté le: sept. 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15132\\_YERVOY\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT15132&15764.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15132_YERVOY_PIC_REEV_Avis3_CT15132&15764.pdf)
- [14] « HAS - Avis de la Commission de la Transparence du 17 juin 2015 - CYRAMZA ». Consulté le: sept. 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14134\\_CYRAMZA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14134.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14134_CYRAMZA_PIC_INS_Avis3_CT14134.pdf)
- [15] « HAS - Avis de la Commission de la Transparence du 19 avril 2017 - ONIVYDE ». Consulté le: août 31, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15794\\_ONIVYDE\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15794.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15794_ONIVYDE_PIC_INS_Avis3_CT15794.pdf)
- [16] « HAS - Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence - ABRAXANE - 2014 ». Consulté le: août 31, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/abraxane\\_15102014\\_synthese\\_ct13616.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/abraxane_15102014_synthese_ct13616.pdf)
- [17] « The Global Cancer Observatory - Globocan 2020. Data of incidence, mortality and prevalence of pancreas cancer », déc. 2020. <http://gco.iarc.fr/today/home>
- [18] « Cancer du pancréas | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://www.snfge.org/content/cancer-du-pancreas-1>
- [19] A.-M. Bouvier *et al.*, « Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 46, n° 6, p. 1764-1772, déc. 2017, doi: 10.1093/ije/dyx088.
- [20] « Étude à partir des registres du cancer du réseau Francim - Estimations nationales incidence et mortalité par cancer - juillet 2019.pdf ».
- [21] « Institut National du Cancer - Cancers en France-Essentiel Faits et chiffres - 2018.pdf ».
- [22] « Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7932805/> (consulté le août 19, 2021).
- [23] Q. Ben *et al.*, « Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 47, n° 13, p. 1928-1937, sept. 2011, doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003.
- [24] « Diabetes is a useful diagnostic clue to improve the prognosis of pancreatic cancer - ClinicalKey ».
- [25] *Anatomie du pancréas*. Consulté le: août 23, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/anatomie-du-pancreas/>
- [26] E. Masson, « Physiologie du pancréas exocrine », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/53805/physiologie-du-pancreas-exocrine> (consulté le août 24, 2021).
- [27] A. Moussa *et al.*, « Pancreatic metastases: a multicentric study of 22 patients », *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 28, n° 10 Pt 1, p. 872-876, oct. 2004, doi: 10.1016/s0399-8320(04)95151-2.
- [28] « Haute Autorité de Santé - Guide ALD n°30 - Cancer du pancréas. 2010..pdf ».

- [29] M. Lafitte, « Adénocarcinome canalaire pancréatique, mécanisme moléculaire et approche thérapeutique », These de doctorat, Bordeaux 2, 2012.
- [30] « European Society for Medical Oncology. Pancreatic cancer - ESMO Patient Guide Series..pdf ».
- [31] « Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10436792/> (consulté le août 25, 2021).
- [32] « Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma | Elsevier Enhanced Reader ».
- [33] P. A. Hart *et al.*, « Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer », *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 1, n° 3, p. 226-237, nov. 2016, doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- [34] A.-C. Paepegaey et B. Fève, « Le diabète associé au cancer du pancréas est un diabète paranéoplasique », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 10, n° 3, p. 238-242, mai 2016, doi: 10.1016/S1957-2557(16)30056-6.
- [35] N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe, H. U. Kloer, R. G. Bretzel, et P. D. Hardt, « Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) », *Diabetes Metab. Res. Rev.*, vol. 28, n° 4, p. 338-342, mai 2012, doi: 10.1002/dmrr.2260.
- [36] C. Yuan *et al.*, « Diabetes, Weight Change, and Pancreatic Cancer Risk », *JAMA Oncol.*, vol. 6, n° 10, p. e202948, oct. 2020, doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2948.
- [37] S. T. Chari, C. L. Leibson, K. G. Rabe, J. Ransom, M. de Andrade, et G. M. Petersen, « Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study », *Gastroenterology*, vol. 129, n° 2, p. 504-511, août 2005, doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.
- [38] Z. Huang et F. Liu, « Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis », *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.*, vol. 35, n° 8, p. 7459-7465, août 2014, doi: 10.1007/s13277-014-1995-9.
- [39] O. Uygur-Bayramiçli *et al.*, « Type 2 diabetes mellitus and CA 19-9 levels », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 13, n° 40, p. 5357-5359, oct. 2007, doi: 10.3748/wjg.v13.i40.5357.
- [40] « Adénocarcinome du pancréas : Le dosage du Ca 19-9 a-t-il un intérêt ? », *FMC-HGE*, nov. 22, 2007. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/adenocarcinome-du-pancreas-le-dosage-du-ca-19-9-a-t-il-un-interet/> (consulté le août 26, 2021).
- [41] E. Masson, « Élévation du CA 19.9 sérique et bronchectasies », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/158639/elevation-du-ca-19p9-serique-et-bronchectasies> (consulté le sept. 07, 2021).
- [42] E. Masson, « Écho-endoscopie des tumeurs du pancréas », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1097065/echo-endoscopie-des-tumeurs-du-pancreas> (consulté le sept. 07, 2021).
- [43] « CPRE catheterisme biliaire polypectomie endoscopie gastro cochin paris », *sitewebcochin*. <https://www.gastrocochin.com/catheterisme-biliaire> (consulté le sept. 07, 2021).

- [44] « Duodéno pancréatectomie céphalique », *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse*, oct. 09, 2014. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/content/duodenopancreatectomie-cephalique> (consulté le août 26, 2021).
- [45] E. Masson, « Duodéno pancréatectomie totale et totalisation de pancréatectomie », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/292146/duodenopancreatectomie-totale-et-totalisation-de-p> (consulté le août 26, 2021).
- [46] X. Shi, J. Peng, H. Jiang, Y. Gao, W. Wang, et F. Zhou, « Impact of Adjuvant Chemoradiotherapy on Survival of Resected Pancreatic Adenocarcinoma Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis », *Front. Oncol.*, vol. 11, p. 651671, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.651671.
- [47] F. Huguet, F. Mornex, et A. Orthuon, « Radiothérapie des cancers du pancréas », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 20, p. S169-S173, sept. 2016, doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.036.
- [48] « Résumé des caractéristiques du produit - FOLINATE DE CALCIUM EBEWE 10 mg/ml, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69351293&typedoc=R> (consulté le août 27, 2021).
- [49] « Syndrome main-pied - Effets secondaires des traitements du cancer ». <https://www. Roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/syndrome-main-pied-cancer.html> (consulté le sept. 14, 2021).
- [50] M. W. Saif, K. Syrigos, R. Mehra, L. K. Mattison, et R. B. Diasio, « Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency (DPD) in GI malignancies : experience of 4 years », *Pak. J. Med. Sci.*, vol. 23, n° 6, p. 832-839, 2007.
- [51] « HAS ; INCa - Recherche deficit DPD et toxicités sevères sous traitement avec fluoropyrimidines.pdf ».
- [52] « Actualité - Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-dpd-avant-tout-traitement> (consulté le août 27, 2021).
- [53] M.-A. Lorient *et al.*, « Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPGx », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, n° 4, p. 397-407, avr. 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.02.001.
- [54] H. A. Burris *et al.*, « Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 6, p. 2403-2413, juin 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
- [55] D. Cunningham *et al.*, « Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 33, p. 5513-5518, nov. 2009, doi: 10.1200/JCO.2009.24.2446.

- [56] C. Louvet *et al.*, « Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 15, p. 3509-3516, mai 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.06.023.
- [57] « UGT1A1 : recherche du polymorphisme UGT1A1\*28(rs8175347) - impliqué dans le métabolisme de l'irinotécan | Référentiel des examens », *Eurofins Biomnis*. <https://www.eurofins-biomnis.com/en/english-news/> (consulté le sept. 02, 2021).
- [58] « Résumé des Caractéristiques du Produit - TARCEVA - Erlotinib.pdf ». Consulté le: sept. 05, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_fr.pdf)
- [59] M. J. Moore *et al.*, « Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25, n° 15, p. 1960-1966, mai 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
- [60] « HAS - Avis de la Commission de la Transparence du 19 mars 2008- TARCEVA ». Consulté le: sept. 05, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5077\\_tarceva\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5077_tarceva_.pdf)
- [61] « Point sur les mutations BRCA1 et BRCA2 et inhibiteurs de PARP dans les cancers de l'ovaire - Medipath ». Consulté le: sept. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://medipath.fr/wp-content/uploads/2020/01/MedisciencesN%C2%B02VF.pdf>
- [62] T. Golan *et al.*, « Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, n° 4, p. 317-327, juill. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [63] « HAS - Avis de la Commission de la Transparence du 16 décembre 2020 - LYNPARZA ». Consulté le: sept. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18846\\_LYNPARZA\\_pancreas\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18846.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18846_LYNPARZA_pancreas_PIC_EI_AvisDef_CT18846.pdf)
- [64] A. Wang-Gillam *et al.*, « Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 387, n° 10018, p. 545-557, févr. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.
- [65] « ONIVYDE (irinotécan liposomal pégylé), antinéoplasique », *Haute Autorité de Santé*. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2757888/fr/onivyde-irinotecan-liposomal-pegyle-antineoplasique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2757888/fr/onivyde-irinotecan-liposomal-pegyle-antineoplasique) (consulté le août 31, 2021).
- [66] « Fiche info - ABRAXANE 5 mg/ml, poudre pour suspension injectable pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68739019> (consulté le août 31, 2021).
- [67] D. D. Von Hoff *et al.*, « Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine », *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 18, p. 1691-1703, oct. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- [68] « Haute Autorité de Santé - ABRAXANE (paclitaxel), taxane ». [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1774154/fr/abraxane-paclitaxel-taxane](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1774154/fr/abraxane-paclitaxel-taxane) (consulté le août 31, 2021).

- [69] J. P. Neoptolemos *et al.*, « Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial », *The Lancet*, vol. 389, n° 10073, p. 1011-1024, mars 2017.
- [70] T. Conroy *et al.*, « FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, n° 19, p. 1817-1825, mai 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
- [71] A. Portal *et al.*, « Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort », *Br. J. Cancer*, vol. 113, n° 7, p. 989-995, sept. 2015, doi: 10.1038/bjc.2015.328.
- [72] « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) », p. 155, 2017.
- [73] « InfoCancer - Echelles de performance de l'état général ». <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/les-echelles-de-performance-l-etat-general/les-moyens-d-evaluation.html/> (consulté le sept. 25, 2021).
- [74] H. Chae *et al.*, « Efficacy and safety of second-line nab-paclitaxel plus gemcitabine after progression on FOLFIRINOX for unresectable or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: multicenter retrospective analysis », *Ther. Adv. Med. Oncol.*, vol. 12, p. 1758835920923424, mai 2020, doi: 10.1177/1758835920923424.
- [75] J. Feliu *et al.*, « Phase II clinical trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly patients with previously untreated locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: the BIBABRAX study », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 87, n° 4, p. 543-553, avr. 2021, doi: 10.1007/s00280-020-04214-w.
- [76] « Gemcitabine plus nab-paclitaxel : une réduction de dose souhaitable chez les patients âgés ». <https://www.edimark.fr/chicago/2020/ej-1/gemcitabine-plus-nab-paclitaxel-reduction-dose-souhaitable-chez-patients-ages> (consulté le sept. 27, 2021).
- [77] M. Gilibert *et al.*, « Evaluation of gemcitabine efficacy after the FOLFIRINOX regimen in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma », *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, n° 16, p. e6544, avr. 2017.
- [78] « Essais cliniques sur Cancer gastro-œsophagien: nab-paclitaxel, ramucirumab - Registre des essais cliniques - ICH GCP ». <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02317991> (consulté le sept. 27, 2021).
- [79] *Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur*. 2019.
- [80] « European Society for Medical Oncology (ESMO) - Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores Practice tools », oct. 24, 2020.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Protocole PACLITAXEL-GEMCITABINE à l'Institut Sainte Catherine

#### IV / PACLITAXEL J1,8,15 + GEMCITABINE J1,8,15 CYCLE DE 28J

*Période : 28 jours - Nombre de cycles : 99*

*Protocole validé*

**Localisations** : PANCREAS

**Services concernés** : EST1 - EST2 - HDJC - HDJS - SUD1 - SUD2 - URC

#### **Chimiothérapie**

DCI	Jours	Cycles	Posologie	Unité	Voie	Durée	Commentaire
Paclitaxel	J1, J8, J15	Tous	80.0	Mg/m2	IV	1 h	
Gemcitabine	J1, J8, J15	Tous	1000.0	Mg/m2	IV	30 mn	

#### **Prémédications**

DCI	Jours	Cycles	Posologie	Unité	Voie	Durée	Commentaire
Famotidine	J1, J8, J15	Tous	40.0	Mg/j	Per os	1 mn	
Dexchlorpheniramine	J1, J8, J15	Tous	5.0	Mg/j	IV	1 mn	
Dexaméthasone Phosphate Disodique	J1, J8, J15	Tous	8.0	Mg/j	IV	45 mn	
Ondansetron Chlorhydrate	J1, J8, J15	Tous	8.0	Mg/j	IV	1 mn	

## **Annexe 2 : Table de conversion entre le score OMS et l'échelle de Karnofsky**

(European Society for Medical Oncology) [80]

<b>Karnofsky Status</b>	<b>Karnofsky Grade</b>	<b>ECOG Grade</b>	<b>ECOG Status</b>
Normal, no complaints	100	0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
Able to carry on normal activities. Minor signs or symptoms of disease	90	0	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
Normal activity with effort	80	1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
Care for self. Unable to carry on normal activity or to do active work	70	1	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
Requires occasional assistance, but able to care for most of his needs	60	2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
Requires considerable assistance and frequent medical care	50	2	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
Disabled. Requires special care and assistance	40	3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
Severely disabled. Hospitalisation indicated though death nonimminent	30	3	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
Very sick. Hospitalisation necessary. Active supportive treatment necessary	20	4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
Moribund	10	4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
Dead	0	5	Dead



## SERMENT DE GALIEN

*« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



## RÉSUMÉ

### **Titre de la thèse : MOLÉCULES ONÉREUSES ANTICANCÉREUSES NON INSCRITES SUR LA LISTE EN SUS ET CANCER DU PANCRÉAS : MISE EN PLACE ET ÉVALUATION PHARMACEUTIQUE D'UNE ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE**

**Résumé** : Le cancer du pancréas est une pathologie maligne agressive avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 10%, et pour laquelle il n'existe que peu de traitements efficaces sur le marché, en dépit des nombreux essais cliniques réalisés. Le choix de stratégies thérapeutiques est d'autant plus complexe lorsque les oncologues doivent faire face à des considérations financières. En effet, les thérapies anticancéreuses innovantes ayant obtenu une AMM dans l'adénocarcinome du pancréas sont des molécules onéreuses peu utilisées en raison de leur coût et de l'absence d'inscription sur la liste en sus, ce qui incite les oncologues à se tourner vers des protocoles de chimiothérapie conventionnels.

Après un rappel sur le statut pharmaco-économique des anti-cancéreux ainsi que des éléments diagnostiques et thérapeutiques du cancer du pancréas, nous nous sommes intéressés à une alternative thérapeutique utilisée au sein d'un établissement de cancérologie, l'Institut Sainte Catherine. Nous avons réalisé une étude observationnelle portant sur une bi-chimiothérapie anticancéreuse, dans le but d'apporter un regard pharmaceutique sur la pertinence de cette alternative et sa place dans la stratégie thérapeutique. Ce travail met en évidence la difficulté pour les équipes médicales et pharmaceutiques, de prendre en compte à la fois les recommandations des sociétés savantes et les contraintes pharmaco-économiques, tout en suivant une ligne directrice de prise en charge thérapeutique optimale du patient.

**Mots-clés** : Molécules onéreuses – Liste en sus – Cancer du pancréas – Chimiothérapie – Oncologie – Stratégie thérapeutique – Traitements – Anticancéreux