

The work on the list of indispensable anti-cancer drugs was supported by the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)



**ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE**  
SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE  
Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris  
Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République

## Groupe de travail Indisponibilité des médicaments indispensables JUIN 2021

### Liste des médicaments anticancéreux irremplaçables et indispensables

Le groupe de travail *Indisponibilités des médicaments [indispensables]* de l'Académie nationale de la Pharmacie a été à l'origine d'un rapport sur l'indisponibilité des médicaments indispensables, paru en juin 2018<sup>1</sup>. Il poursuit ses travaux dans le contexte des réflexions notamment européennes, qui se placent dans l'optique de restaurer progressivement une autonomie en matière d'approvisionnement des biens de santé en Europe, et aussi dans l'optique de rechercher les mesures concrètes les plus à même de réduire les tensions et les ruptures d'approvisionnement.

Pour l'Académie, *l'indisponibilité des médicaments* recouvre à la fois les risques de ruptures liées à des raisons logistiques ou techniques pour des spécialités sur le marché ainsi que les pénuries liées au retrait du marché de spécialités.

Dans son rapport de 2018, l'Académie a ciblé essentiellement sur un aspect majeur de l'indisponibilité des médicaments : celui de l'indisponibilité **de médicaments anciens et indispensables** considérés encore à ce jour nécessaires<sup>2</sup> à la thérapeutique en dépit de l'apparition de médicaments innovants depuis une vingtaine d'années, notamment issus de la biotechnologie. En effet, la grande majorité des médicaments qui permettent de traiter les patients, encore aujourd'hui, [et on a pu le constater lors de la crise sanitaire de la Covid-19], sont des **molécules chimiques** tombées depuis longtemps dans le domaine public (et dont la première mise sur le marché se situe entre les années 1950 - parfois même avant - et les années 1980). Ce fut le cas récemment des médicaments de réanimation qui ont été en pénurie ou en extrême tension durant la crise sanitaire.

---

<sup>1</sup>[https://www.acadpharm.org/dos\\_public/2018\\_06\\_20\\_AnP\\_RAPPORT\\_INDISPONIBILITE\\_MED\\_VF1.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf)

<sup>2</sup>Le rapport académique cite notamment les médicaments « anciens » de réanimation, de cancérologie, d'infectiologie, neurologie, cardiologie, pédiatrie, dont la première mise sur le marché se situe entre les années 1950 et les années 1980.

C'est aussi le cas aussi très largement des thérapeutiques anticancéreuses et des thérapeutiques associées.

Les firmes qui ont été à l'origine de ces molécules ont soit, disparues soit, se sont fondues dans des groupes pharmaceutiques plus larges, lesquels se sont désengagés au fil du temps pour se concentrer sur le développement des innovations thérapeutiques, protégées par un brevet.

Ces molécules « anciennes », mais toujours aussi indispensables, sont dorénavant largement mises sur le marché par des unités spécialisées de l'industrie pharmaceutique, dites de **médicaments génériques**, dont certaines firmes sont apparues *ex nihilo* dans les années 1990 et 2000.

Sur le plan de leur disponibilité sur le marché, **les anticancéreux anciens indispensables** sont souvent victimes d'une réalité économique liée à leur ancienneté, ce qui se traduit par des prix de plus en plus bas grevant leur rentabilité pour les opérateurs. Or, ces anticancéreux nécessitent pour leur synthèse et leur façonnage en médicaments des conditions opératoires onéreuses. En effet, il s'agit de molécules à haute activité pharmacologique et toxique (potentiel cancérigène démontré) exigeant un travail en confinement avec la mise en place de technologies barrières onéreuses, parfois même exigeant des usines et des secteurs d'usine totalement dédiés et isolés. A ces contraintes s'en ajoute une autre, liée au fait qu'il s'agit de médicaments majoritairement administrés par voie injectable, celle de produire en environnement stérile.

Ainsi, tant la production de ces matières actives que la production des formes injectables obéissent à des contraintes technologiques assez onéreuses dont on comprend le bien fondé en termes de sécurité pour les manipulateurs et pour l'environnement (protection contre des produits cytotoxiques) d'une part, et en termes de sécurité du patient (stérilité) d'autre part. Ceci explique que les firmes chimiques et les façonniers pharmaceutiques sont en nombre restreint, voire insuffisant face à la demande croissante au niveau mondial.

C'est la raison pour laquelle l'Académie alerte depuis une dizaine d'années sur la nécessité de refonder **une stratégie de surveillance du marché et d'investissement** pour être moins dépendant des pays tiers ; notamment de l'Asie du Sud-Est, lesquels assurent, depuis une vingtaine d'années, l'essentiel de la synthèse chimique mondiale.

Pour l'Académie, qui dit *molécules tombées dans le domaine public* impose des *devoirs à la puissance publique* pour protéger les citoyens contre de possibles pénuries.

**L'Académie milite ainsi pour le développement d'une stratégie européenne de reconquête de l'autonomie pour la production des principes actifs tombés dans le domaine public et des médicaments en découlant. La crise sanitaire de la COVID-19 a montré combien cette reconquête d'une autonomie est un enjeu géopolitique de premier ordre.**

Pour aider dans cette démarche, l'Académie a souhaité établir la liste des principes actifs dont il faudrait surveiller la chaîne d'approvisionnement, avec comme objectif ultime de recouvrer un niveau de production en Europe suffisant pour faire face à toute crise.

Avec cette préoccupation, l'Académie observe avec intérêt que les États-Unis ont publié récemment les conclusions d'un audit lancé en février 2021 par le Président Joe BIDEN sur quatre chaînes d'approvisionnement jugées clés pour **la souveraineté américaine, dont les médicaments**. Pour inverser la tendance, l'administration BIDEN va charger un consortium public-privé d'identifier 50 à 100 produits pour lesquels **une production nationale** sera recherchée.

L'Académie est favorable à ce que l'Union européenne puisse établir une liste du même ordre. L'Académie considère que la préservation et la reconstruction de capacités de production domestiques dans l'Union européenne pour des produits clés sont essentielles pour assurer la sécurité du patient européen.

L'Académie a travaillé dans un premier temps sur les médicaments de réanimation et les médicaments anticancéreux et poursuivra ses travaux sur d'autres classes thérapeutiques.

Ce présent rapport propose **une réflexion sur les médicaments anticancéreux anciens indispensables au traitement des patients**. Ces travaux prennent largement en compte les réflexions qui se sont tenues en 2018 par un groupe de travail piloté par l'Institut national du cancer auquel l'Académie était associée, dont le résultat n'a pas été rendu public. Les molécules proposées à la surveillance renforcée ont toutes ou presque eu des ruptures ces dernières années.

Ce rapport a vocation à participer à la réflexion pour consolider une liste européenne de produits clés. L'Académie attire l'attention sur le fait que ces listes devront être régulièrement mises à jour.

La création d'une telle liste européenne de produits clés est soutenue par l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (« European Association of Hospital Pharmacists »/EAHP).

## Table des matières

<a href="#">1. Présentation succincte des thérapeutiques anticancéreuses</a>	4
<a href="#">2. La liste des médicaments anticancéreux anciens indispensables à surveiller à ce jour</a>	6
<a href="#">2.1. Les cytotoxiques</a>	6
<a href="#">2.2. Les anticorps monoclonaux</a>	7
<a href="#">2.3. Hormonothérapie</a>	9
<a href="#">2.3.1. Cancer de la prostate</a>	9
<a href="#">2.3.2. Cancer du sein</a>	10
<a href="#">2.4. Les inhibiteurs des Tyrosine-Kinase (TKI)</a>	10
<a href="#">2.5. immunostimulant : la BCG thérapie d'entretien dans les tumeurs superficielles de vessie.</a>	12

<a href="#">2.6. Arsenic trioxide et ATRA</a>	13
<a href="#">3. Les traitements de support et traitement adjuvant</a>	13
<a href="#">3.1. Traitements de support</a>	13
<a href="#">3.2. Traitement adjuvant</a>	15
<a href="#">4. Exemples de protocoles très utilisés</a>	15
<a href="#">5. Liste récapitulative</a>	16

## 1. PRESENTATION SUCCINCTE DES THERAPEUTIQUES ANTICANCEREUSES

De façon sommaire, les anticancéreux se déclinent en plusieurs grandes classes :

- les médicaments de chimiothérapie classique, avec les cytotoxiques ;
- les thérapies ciblées, avec les anticorps monoclonaux (dont les anti-angiogéniques), les inhibiteurs des Tyrosine-Kinase (TKI) et les inhibiteurs sélectifs de m-TOR ;
- les inhibiteurs de protéasome<sup>3</sup> ;
- les médicaments d'immunothérapies spécifiques (interféron (IFN) - interleukines (IL) ;
- les médicaments d'hormonothérapie (cytostatiques).

Le principe des traitements est de stopper la multiplication (cytostatique) ou détruire (cytotoxique) les cellules malignes en préservant les cellules saines.

Or, ces traitements ont une toxicité élevée pour les cellules saines, et aucun des cytotoxiques n'est sélectif des seules cellules cancéreuses. Aussi, pour tous ces médicaments, la marge thérapeutique est étroite. De plus, dans une population de cellules malignes, les cellules ne sont pas toutes au même stade de reproduction : il en découle la nécessité d'associer plusieurs molécules entre-elles. Cette association permet également d'augmenter le gain d'efficacité en tentant d'éviter d'augmenter, autant que faire se peut, les effets toxiques.

La combinaison des cytotoxiques (notamment) est à la base de nombreux protocoles anticancéreux. La combinaison vise à obtenir, soit un effet de nature additive, soit synergique. On doit d'ailleurs mettre en évidence le fait que les grandes innovations ces vingt dernières années en matière de thérapeutiques anticancéreuses proviennent

---

<sup>3</sup> Les inhibiteurs de protéasome sont des traitements par inhibiteur du facteur de croissance, utilisés pour aider à tuer des cellules cancéreuses, car lorsqu'ils bloquent les protéasomes, les protéines s'accumulent au sein des cellules et les détruisent

largement de la recherche, pas à pas, du meilleur séquençage des traitements en fonction du type de cancer et de la meilleure maîtrise des posologies. Ceci se traduit *in fine* par des protocoles de plus en plus éprouvés, lesquels ont permis progressivement d'améliorer le pronostic et d'obtenir des résultats qui ne se comparent pas avec ceux d'antan, à portefeuille de produits comparable.

Dans ce contexte, un seul médicament vient à manquer pour le respect des protocoles éprouvés et le difficile équilibre entre efficacité contre les cellules cancéreuses et réduction des effets indésirables sur les tissus sains peut être rompu et compromettre les chances du patient. **Cette perte de chance** est nécessairement au cœur des préoccupations des professionnels de santé, lesquels déploient tous leurs efforts au quotidien pour que chaque patient, dans sa diversité, soit accompagné dans cette lutte vitale, au mieux des connaissances et de l'état de l'art.

Il est donc essentiel de se pencher sur la disponibilité de ces molécules et des formes pharmaceutiques utiles.

On le comprend aisément, il est difficile de hiérarchiser, de prioriser les anticancéreux, car par nature, ils sont pour beaucoup « irremplaçables » :

- il y effectivement des molécules que l'on retrouve dans **tous les protocoles** ou **presque** ; ceux-là bien évidemment doivent être disponibles **en quantité nécessaire et suffisante pour satisfaire la demande** de l'ensemble des Etats membres de l'Union, et la question de la capacité de production se pose car la demande mondiale augmente ;
- à l'autre bout de la chaîne, il y aussi les molécules qui ne seront utiles que dans des **cas rares**, voire rarissimes (parfois comparables à des maladies orphelines en termes de prévalence) mais qui sont indispensables à la résolution de certains cancers notamment en pédiatrie ; pour eux se pose la question du nombre d'opérateurs industriels susceptibles de répondre à ces « petits marchés » et **il n'est pas rare d'assister à des retraits d'opérateurs**, car le coût de fabrication intrinsèque (lié aux différentes contraintes normatives et technologiques) ne peut être compensé par le volume.

Nous allons dans les prochains paragraphes passer en revue les DCI qui paraissent devoir être plus particulièrement sécurisées.

Il faut être conscient que la liste proposée devra être régulièrement révisée, notamment pour ajouter des molécules.

Pourquoi ? parce que nul ne peut dire si le phénomène observé sur les molécules très anciennes ne risque pas d'être observé dans le futur sur des molécules actuellement « protégées » par un brevet, lorsqu'elles tomberont dans le domaine public.

Notamment, les molécules biologiques (issues de la biotechnologie) sont peu présentes dans la liste actuelle, parce que leur rentabilité est assurée à ce jour. Elles devront être

surveillées lorsqu'elles tomberont progressivement dans le domaine public. Une majorité de ces molécules ne sont pas produites sur le sol européen.

Or, pour elles, le « ticket d'entrée » pour bénéficier de production de médicaments biosimilaires **sur le continent européen** sera nécessairement plus élevé du fait des technologies sophistiquées que leur production suppose. Et si l'on vise un certain degré d'autonomie européenne, il faudra nécessairement créer les mécanismes vertueux pour faciliter leur production sur ce territoire au bénéfice du patient européen.

Les médicaments signalés en rouge dans ce rapport sont considérés comme des produits clés **INDISPENSABLES** par l'Académie nationale de Pharmacie.

## 2. LA LISTE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX ANCIENS INDISPENSABLES A SURVEILLER A CE JOUR

### 2.1. Les cytotoxiques

Ce sont essentiellement des molécules de synthèse chimique.

Les cytotoxiques sont classés en 4 grandes sous-classes :

- les médicaments provoquant des anomalies des brins d'ADN : les alkylants ;
- les médicaments induisant des coupures d'ADN - intercalants : les inhibiteurs de la topoisomérase I et II ;
- les médicaments induisant la synthèse de l'ADN : les antimétabolites ;
- les médicaments interagissant avec la tubuline (une protéine qui s'autoassemble pour constituer les microtubules, une protéine clef de la division cellulaire) : les poisons du fuseau mitotique.

Le tableau ci-dessous présente les principaux cytotoxiques utilisés à ce jour. Sont indiqués en rouge, ceux qui sont considérés comme **IRREPLACABLES ET ESSENTIELS (donc indispensables au sens français du terme) dont il faut sécuriser l'approvisionnement.**

Alkylants	Anti-métabolites	Intercalants	Poisons du fuseau
<b>Moutarde à l'azote</b> <b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b> <b>IFOSPHAMIDE</b> <b>MELPHALAN</b>	<b>Antagonistes foliques</b> <b>METHOTREXATE</b> RALTITREXED <b>PEMETREXED</b>	<b>Inhibiteurs de la topoisomérase I</b> <b>IRINOTECAN</b> <b>TOPOTECAN</b>	<b>Vinca-alkaloïdes</b> <b>VINCRISTINE</b> <b>VINBLASTINE</b> <b>VINDESINE</b>

ESTRAMUSTINE <b>BENDAMUSTINE</b> <b>CHORAMBUCIL</b>			VINOURELBINE
<b>Ethylènes-Imines</b> <b>THIOTEPA</b> <b>MITOMYCINE C</b>	<b>Antagonistes pyrimidiques</b> <b>FLUOROURACILE</b> <b>CAPECITABINE</b> <b>GEMCITABINE</b> <b>CYTARABINE</b>	<b>Inhibiteur de la Topoisomérase II</b> <b>ETOPOSIDE</b>	<b>Taxanes</b> <b>DOCETAXEL</b> <b>PACLITAXEL</b>
<b>Organoplatines</b> <b>CISPLATINE</b> <b>CARBOPLATINE</b> <b>OXALIPLATINE</b>	<b>Antagonistes puriques</b> <b>MERCAPTOPURINE</b> CLOFARABINE	<b>Anthracyclines</b> <b>DOXORUBICINE</b> <b>EPIRUBICINE</b> <b>DAUNORUBICINE</b> <b>IDARUBICINE</b>	<b>Autres</b> ERIBULINE
<b>Alkylo-sulfonates</b> <b>BUSULFAN</b> <b>PIPOBROMAN</b>	<b>Analogues purines des</b> <b>FLUDARABINE</b> <b>CLADRIBINE</b> PENTOSTATINE	<b>Anthracène-dione</b> <b>MITOXANTHRONE</b>	
<b>Nitroso-urée</b> <b>CARMUSTINE (BICNU)</b> <b>LOMUSTINE (CCNU)</b>	<b>Autres</b> <b>HYDROXYCARBAMIDE</b>	<b>Autres</b> <b>BLEOMYCINE</b>	
<b>Autres</b> <b>CHLORMETHINE</b> <b>DACARBAZINE</b> <b>PROCARBAZINE</b>			
<b>Mécanismes multiples</b> <b>AZACITIDINE</b>			

## 2.2. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (Acm) sont utilisés en polychimiothérapie en association avec les cytotoxiques. Ils ont un mécanisme d'action précis par fixation sur des récepteurs de surface cellulaire et blocage de la transmission du message de division cellulaire au noyau.

Les anticorps monoclonaux, produits par biotechnologie, souffrent moins de tensions d'approvisionnement à ce jour, parce qu'ils sont encore, même en tant que biosimilaires<sup>4</sup>, économiquement viables.

Les anticorps monoclonaux ne sont pas tous tombés dans le domaine public, et sont encore largement mis sur le marché par les firmes princeps.

Pour autant, il sera important au fur et à mesure qu'ils tombent dans le domaine public (ce qui déjà le cas de certains) d'assurer une certaine autonomie de l'Union européenne (transfert et recherche d'opérateurs sur le territoire européen).

Dans un premier temps, l'Académie considère qu'il faut particulièrement sécuriser les Acm suivants :

- **TRASTUZUMAB** en adjuvant du cancer du sein chez patients identifiés comme HER +++ ;
- **RITUXIMAB** en onco-hématologie ;
- **NIVOLUMAB** : il est essentiel dans de nombreux protocoles et dans nombres de cancers (mélanomes, poumons) .

Lorsque l'Académie a interrogé l'EAHP (European Association of Hospital Pharmacists), les anticorps monoclonaux cités comme sensibles, à côté des trois précédemment cités, sont le **PEMBROLIZUMAB**, le **DURVALUMAB**, **BEVACIZUMAB**.

Liste des principaux Acm actuels

DCI	Indications Cancers <sup>5</sup>
ALEMTUZUMAB	leucémie lymphoïde chronique
<b>BEVACIZUMAB</b>	Colorectal, sein, bronches, rein
CATUMAXOMAB	Ascite néoplasique
CETUXIMAB	Colorectal, tête et cou

---

<sup>4</sup> Un médicament biosimilaire est un médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents, à ceux de son médicament biologique de référence. Son AMM répond à des exigences réglementaires strictes afin de démontrer que sa qualité pharmaceutique, son efficacité et ses effets indésirables sont cliniquement équivalents à ceux du médicament biologique de référence. Il est possible de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires établie par l'ANSM, ce qui définit l'interchangeabilité<sup>3</sup>. Ce changement doit être décidé entre le médecin et le patient. (Source; HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires))

<sup>5</sup> Pour bon nombre de ces Acm, les indications sont en perpétuelle évolution ; sont cités dans ce tableau les champs principaux d'indications, pour exemple.

<b>DURVALUMAB</b>	Cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE)
IPILIMUMAB	mélanome
<b>NIVOLUMAB</b>	Mélanome, poumon
OFATUMUMAB	leucémie lymphoïde chronique
PANITUMUMAB	colorectal
<b>PEMBROLIZUMAB</b>	Mélanomes, cancers bronchiques non à petites cellules, lymphomes de Hodgkin
<b>RITUXIMAB</b>	Lymphome, leucémie lymphoïde chronique
<b>TRASTUZUMAB</b>	Sein, estomac

## 2.3. Hormonothérapie

L'objectif de l'hormonothérapie est d'inhiber la prolifération tumorale stimulée par les hormones. Il faut de fait supprimer les effets des hormones physiologiques selon plusieurs modalités

- suppression de la production de stimulines hypothalamiques (castration chimique) ;
- inhibition de la synthèse des hormones en cause au niveau des glandes endocrines ;
- blocage des récepteurs.

L'hormonothérapie concerne majoritairement le cancer du sein et celui de la prostate.

### 2.3.1. Cancer de la prostate

Dans ce cancer, l'hormonothérapie a pour objectif de supprimer l'action des androgènes.

Plusieurs moyens sont possibles :

- castration chimique (analogues LH-RH) ;
- inhibition de la synthèse des androgènes ;
- anti-androgènes ;
- estrogènes : (abandonnés).

Le traitement de la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique est généralement une association de la castration avec un anti-androgène.

Agoniste de la LH-RH	Anti-androgènes	Antagoniste de la GnRH	Inhibiteurs de la synthèse d'androgènes
BUSERILINE GOSERELINE <b>LEUPRORELIN</b> TRIPTORELIN	<b>Stéroïdien</b> ACETATE DE CYPROSTERONE <b>Non stéroïdien</b> Bicalutamide Nilutamide flutamide	DEGARELIX	ACETATE D'ABITERONE

### 2.3.2. Cancer du sein

Il faut démontrer d'abord la présence de récepteurs. Or, cela dépend des conditions hormonales de la patiente. Avant la ménopause, les estrogènes sont d'origine ovarienne (il faut donc créer une castration pharmacologique) et après la ménopause, les estrogènes sont issus de la conversion des androgènes (aromatisation).

Anti-estrogènes	Inhibiteur de l'aromatase
<b>TAMOXIFENE</b> FULVESTRANT	LETROZOLE <b>ANASTROZOLE</b> EXEMESTANE

Les deux molécules les plus utilisés sont le **TAMOXIFENE** et l'**ANASTROZOLE**. Elles sont donc à surveiller en priorité.

## 2.4. Les inhibiteurs des Tyrosine-Kinase (TKI)

Les tyrosines-kinases (TK) sont des petites molécules actives dans le milieu intracellulaire des récepteurs transmembranaires cibles.

Leur grand intérêt est qu'il s'agit de molécules en prise orale, ce qui permet un traitement à domicile avec donc moins de contraintes et de risques liés aux accès veineux. Il ne s'agit souvent pas de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

- Le chef de file est **l'IMATINIB**. Il n'est plus protégé par un brevet. Il est présent sur le marché sous forme de médicaments génériques. Il est essentiel dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST pour Gastro-Intestinal Stromal Tumor), dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et dans certaines leucémies aigües lymphoblastiques (LAL).

Actuellement, ces molécules sont peu sujettes à des ruptures de stock, qu'elles soient encore protégées par un brevet (la majorité), qu'elles soient déjà présentes sous statut de médicament générique. Leur utilité augmente notamment du fait de leur utilisation en ville. Pour ces médicaments, l'enjeu européen est davantage **un égal accès au médicament pour l'ensemble des patients européens** du fait du coût de ces traitements.

Lorsque l'Académie a interrogé l'EHP (European Association of Hospital Pharmacists), les TKI cités comme sensibles, à côté de molécules déjà présentes sous statut de génériques telles que **l'IMATINIB, le GEFITINIB, l'ERLOTINIB**, sont de molécules dont l'AMM est récente, telles que : AFATINIB, IBRUTINIB, LORLATINIB, ALECTINIB.

### Liste des Inhibiteurs sur le marché

DCI	Mode d'action	Localisation du cancer	Ville/hôpital
<b>IMATINIB</b>	Inhibiteur EGFR	GIST, LMC, LAL	Ville
ERLOTINIB	Inhibiteur EGFR	CBNPC/pancréas	Ville
AFATINIB	Inhibiteur EGFR	CBNPC	Ville
IBRUTINIB	Inhibiteur EGFR	LLC, lymphomes des cellules du manteau	Ville
LORLATINIB	Inhibiteur EGFR	CBNPC	Ville
ALECTINIB	Inhibiteur EGFR (=HER1)	CBNPC ALK	Ville
GEFITINIB	Inhibiteur EGFR	CBNPC	Ville
SUNITINIB	Inhibiteur multikinases	Rein avancé en 1 <sup>ère</sup> intention	Ville
SORAFENIB	Inhibiteur multikinases	Rein/hépatocellulaire avancé stade Child A	Ville
LENALINOMIDE	Anti-TNF alpha	Myélome multiple réfractaire	hôpital
EVEROLIMUS	Inhibiteur sélectif de m-TOR	Rein	Ville
LAPATINIB	TKI	Sein HER2+++	Ville
ABIRATERONE	Anti-androgènes	prostate	Ville

VERUMAFENIB	Inhibiteur MPAkinase	Mélanome BRAF muté	Ville
CRIZOTINIB	TKI	CBNPC ALK	Ville
VANTETANIB	TKI	thyroïde	Ville
AXITINIB	Inhibiteur multikinases	Rein	Ville
REGORAFENIB	Inhibiteur multikinases	CCRm	Ville
IDELALISIB	Inhibiteur de la PI3K delta	LLC	Ville
BOSUTINIB	TKI	LMC	Ville

– Liste des sigles

- CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules
- ALK ; translocation du gène ALK
- LLC : leucémie lymphoïde chronique
- LMC : leucémie myéloïde chronique
- LAL : leucémie aigüe lymphoblastique
- CCRm : Cancer Colorectal métastatique
- GIST : gastro-intestinal stromal tumor
- TKI : tyrosine kinase inhibitor

## 2.5. immunostimulant : la BCG thérapie d'entretien dans les tumeurs superficielles de vessie.

Depuis leur première utilisation par Morales en 1976, les instillations endovésicales de bacille de Calmette-Guérin (BCG) sont devenues le traitement de référence des tumeurs de vessie à haut risque de récurrence et de progression<sup>6</sup>. Dans les tumeurs T1G3, qui sont les plus agressives, la BCG thérapie permet un taux de survie sans récurrence à 5 ans supérieur à 80% avec préservation vésicale.

Ce BCG est administré directement dans la vessie par instillation.

**L'indisponibilité chronique de BCG sous cette présentation (instillation vésicale)** est un réel problème de santé publique.

L'approvisionnement en BCG intravésical a été très tendu entre 2012 et 2017 en raison de problèmes de production pour le principal médicament alors sur le marché, Immucyst® (Sanofi), et d'un volume de production trop faible pour les alternatives.

---

<sup>6</sup> Tumeurs de vessie, Immunothérapie, BCG, traitement d'entretien. Auteurs : Michael PEYROMAURE, Marc ZERBIB Référence : Prog Urol, 2004, 14, 105-108

La situation s'est améliorée en 2017, notamment grâce à la montée en puissance de la production d'une alternative à Immucyst®, BCG-Medac®, et à l'importation d'unités canadiennes d'Oncotice®.

Un seul laboratoire en Europe (MEDAC) fournit actuellement tout le marché européen.

L'Académie nationale de Pharmacie considère cette fragilité de l'approvisionnement comme préoccupante et suggère que l'Union européenne développe une stratégie pour multiplier les opérateurs sur ce marché.

## 2.6. Arsenic trioxide et ATRA

**TRIOXYDE D'ARSENIC** : Pour la Haute autorité de santé (AVIS SUR LES MÉDICAMENTS – (15 sept. 2017) l'intérêt clinique du trioxyde d'arsenic est important dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë en association avec **L'ACIDE TOUT-TRANS-RETINOÏQUE (ATRA)**

L'association ATRA-trioxyde d'arsenic est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication.

L'Académie est préoccupée pour le trioxyde d'arsenic, car la demande mondiale est en croissance constante depuis quelques années, du fait des nombreuses recherches dans d'autres localisations tumorales. Une attention particulière doit être apportée pour sécuriser l'approvisionnement et sécuriser l'Union européenne.

## 3. LES TRAITEMENTS DE SUPPORT ET TRAITEMENT ADJUVANT

### 3.1. Traitements de support

Les traitements anticancéreux sont, comme nous l'avons déjà évoqué, particulièrement éprouvants pour les patients, qui souffrent des effets indésirables sérieux. Certains médicaments associés sont indispensables en association avec les molécules anticancéreuses proprement dites pour en atténuer la gravité et aussi faciliter la poursuite des traitements.

Les médicaments de soins de support concernent ainsi différentes situations :

SYMPTOMES		MÉDICAMENTS
Douleur	Traitement de la douleur (palier 2 et 2) Palier 1 ou 2 pour mucite	Morphiniques ( <b>MORPHINE, FENTANYL</b> )

Alopécie	Médicaments très alopeciants : les antracyclines (épirubicine, doxorubicine, daunorubicine), les taxanes (docétaxel, paclitaxel)	
Mucites	Anticancéreux impliqués : cyclophosphamide, les taxanes, les antracyclines, méthotrexate, 5-FU en perfusion continue	Traitements antifongiques (fluconazole <i>per os</i> 50 à 100mg/j) Traitements antiviraux (antiherpétiques) antidouleur
Myélotoxicité	<b>Toxicité fréquente et précoce</b> Mécanisme : destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation - anémie, leuconéutropénie - thrombopénie	Erythropoïétine (=EPO) darbepoïétine facteurs de croissance hématopoïétique : G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) : <b>FILGRASTIM</b> , pegfilgrastim, lenograstim
Infections	<b>Risque majeur chez le cancéreux</b> , surtout en cas de neutropénie/ Infections bactériennes le plus souvent (90%) : staphylocoques	Antibiothérapie à large spectre
Nausées/vomissements	L'un des effets indésirables le plus redouté : presque systématiques : N/V précoces ou immédiats, retardés, anticipés	<b>Corticoïdes : DEXAMETHASONE / PREDNISONE / PREDNISOLONE / METHYLPREDNISOLONE</b> <b>Antagonistes dopaminergiques</b> Anti-5HT3 = Sétrons : <b>ONDANSETRON</b> , granisétron, ... Anti-NK1 : aprépitant
Toxicités cutanées		Peroxyde de benzoyle <b>DERMOCORTICOÏDES</b> ATB topiques (érythromycine, clindamycine) ou <i>per os</i> (doxycycline)
Toxicité urinaire	risques de toxicités urinaires des oxazaphosphorines	Le <b>MESNA (UROMITEXAN®)</b> est utilisé dans la prise en charge
Autres toxicités		Sauvetage folinique ( <b>FOLINATE DE CALCIUM</b> )

### 3.2. Traitement adjuvant

#### FOLINATE DE CALCIUM :

- Augmentation de la cytotoxicité du fluorouracile. Le folinate disodique potentialise l'action du fluorouracile utilisé dans les traitements palliatifs des carcinomes colorectaux.
- Prévention de la toxicité induite par le méthotrexate. Le folinate disodique est utilisé pour diminuer la toxicité et contrer l'action des antagonistes de l'acide folique, tels que le méthotrexate. Cette procédure est connue sous le nom de sauvetage folinique.

### 4. EXEMPLES DE PROTOCOLES TRES UTILISES

- Exemple du protocole **FEC 50, 75, ou 100** : J1 à J21, 3 ou 4 cycles suivi de 3 ou 4 cycles de docétaxel (Taxotère®) – dans le cancer du sein

	FEC 100	J (mg/m <sup>2</sup> )	Voie
<b>F</b>	FLUOROURACILE	500	20 min Perfusion IV
<b>E</b>	EPIRUBICINE	50, ou 75, ou 100	20 min Perfusion IV
<b>C</b>	CYCLOPHOSPHAMIDE	500	20 min Perfusion IV

- Exemple du protocole **FOLFOX<sub>4</sub>** Folinate Fluorouracile Oxaliplatine = J1 - J14, 6 cycles minimum dans le cancer colorectal en adjuvant et métastatique, dans le cancer gastrique localement avancé ou métastatique, dans le cancer de l'œsophage localement avancé ou métastatique

Et aussi

- **BEACOPP** : bléomycine + étoposide + adriamycine + cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + prédnisone
- **ABVD** : adriamycine + bléomycine + vinblastine + dacarbazine
- **DHAP** : dexaméthasone + AraC + cisplatine ICE : ifosfamide + carboplatine + étoposide
- **BEAM** : carmustine (BiCNU) + étoposide + arabinoside + melphalan
- **MOPP** : méthylchlorétamine + vincristine + procarbazine + prédnisone
- ...

## 5. LISTE RECAPITULATIVE

FIGURE EN ROUGE LES MOLECULES PARTICULIEREMENT UTILISEES EN TERMES DE VOLUME.

FIGURE EN VERT LES MOLECULES PRESQUE « ORPHELINES »

DCI	rationnel/ rationale
<b>ADRIAMYCINE</b>	Indispensable : présent dans nombreux protocoles exemple Sein (protocole FAC) - cancers hémato(substituable par épirubicine)
<b>Anastrozole</b>	Indispensable dans cancer du sein hormonodépendants chez femme ménopausée - dans nombreux protocoles de référence
<b>ATRA/acide tout-trans-rétinoïque</b>	Essentiel dans certains cancers hématologiques
<b>azacitidine</b>	Indispensable en hématologie Leucémie aigüe et syndrome myélodysplasique (LAM) – attention tension actuelle aux USA
<b>BCG (instillation intra-vésicale)</b>	un des deux traitements médicaux indispensables du cancer de la vessie ( <i>in situ</i> ) - avec la mitomycine (les deux en intra vésical, en cas de rupture solution restante = cystectomie) - un seul fabricant en Europe MEDAC
<b>bendamustine</b>	Indispensable en hématologie : LLEC 1 <sup>ère</sup> ligne, myélome 1 <sup>ère</sup> ligne et en alternative à la greffe de moelle et pour certains patients pour lesquels la thalidomide est contre-indiquée et LMNH si échec du rituximab
<b>bléomycine</b>	Indispensable dans plusieurs protocoles pour K curables ex : cancer testicule cancer sujet jeune curable (protocole BEP) et protocole ABVD dans les lymphomes
<b>busulfan</b>	Indispensable : Indication certes restreinte mais essentiel dans le conditionnement pré-greffe de cellules souches hématopoïétiques
<b>capécitabine</b>	Indispensable : alternative orale au 5 FU, inclus dans protocole simplifié cancer digestif et cancer sein
<b>carboplatine</b>	Indispensable : utilisé dans protocoles Cancer ovaire, tête/cou, bronchique à petites cellules et surtout intervient dans plusieurs traitements de cancers rares pédiatriques, le rétinoblastome, neuroblastome, tumeur de Wilmes
<b>carmustine (BICNU)</b>	Indispensable dans de nombreuses indications hématologiques (nombreux protocoles) : myélome multiple et L Hodgkin et LMNH
<b>chlorambucil</b>	Indispensable : utilisé dans entretien LLC et petite LLC
<b>chlormethine/metchlorethamine</b>	ATTENTION Quasi introuvable, substitution par cyclophosphamide dans Hodgkin = mais perte de chance de guérison de 30 % pour un cancer curable !
<b>CISPLATINE</b>	Indispensable dans nombreux cancers - nombreux protocoles dans cancers digestifs hauts (œsophage/estomac), dans le cancer bronchique NAPC et cancer tête/cou +traitement de référence BEP (testicule)
<b>cladribine</b>	Indispensable en hématologie et quasi orphelin
<b>Corticoïdes</b>	FONDAMENTAL : Plusieurs produits : dexaméthasone, hydrocortisone, prednisone Essentiels: chimio (hématologie); traitements vomissements chimioinduits

<b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b>	Indispensable dans nombreux cancers - sein - protocole FEC/FAC - protocoles Hématologie + base de traitement de nombreux sarcomes - peu de recherche protocole AC)
<b>cytarabine</b>	Indispensable protocole induction des LAM et protocole de prévention des rechutes méningés des LAM et LAL -intrathécale)problème de formulation du produit - très visqueux - hydrophobe - difficulté de fabrication -
<b>dacarbazine</b>	Indispensable dans Cancers dermatologiques ( presque orphelin)
<b>dactinomycine</b>	Indispensable utilisé dans cancers pédiatriques
<b>daunorubicine</b>	Indispensable quasi orphelin - protocole d'induction des LAM
<b>docétaxel</b>	Indispensable nbrs cancers - ex-cancer Sein -+ poumon CB non à petites cellules, K gastrique - dans prostate -produit de référence dans la prostate - très utilisé en France
<b>DOXORUBICINE = ADRIAMYCINE</b>	Indispensable dans de nombreux cancers
<b>EPIRUBICINE</b>	Indispensable dans de nombreux cancers ; exemple dans K sein -FEC) moins cardiotoxique que doxorubicine
<b>erlotinib</b>	dans le CBNAC et dans le K pancréas
<b>etoposide</b>	Indispensable Produit majeur : nombreux protocoles d'hématologie, entre dans le protocole de référence du K du testicule curable
<b>fludarabine</b>	Indispensable LLC intérêt forme orale permet une chimio en ville - peu d'opérateurs industriels <i>a priori</i>
<b>FLUOROURACILE(5-FU)</b>	Essentiel dans nbrs cancers en polychimiothérapie - traitement de référence - exemples : cancer digestif protocole FOLFOX FOLFIRI, cancer du sein (FEC)
<b>gemcitabine</b>	Indispensable, majeur dans le K pancréas (traitement de référence) + autres cancers (sein, etc.)
<b>hydroxycarbamide/hydroxy-urée</b>	essentiel dans le syndrome myéloprolifératif - et très important dans la drépanocytose
<b>idarubicine</b>	Indispensable : Quasi orphelin - hématologie - forme orale
<b>IFOSFAMIDE</b>	Indispensable proche du cyclophosphamide : nombreux protocoles hautes doses dans sarcomes (ostéosarcome)
<b>Imatinib</b>	Indispensable Récemment générique - essentiel dans le traitement de GIST et LMC + LAL
<b>irinotécan</b>	Indispensable cancer colorectal en alternative à l'oxaliplatine (FOLFOX)
<b>Leuprorélin</b>	Indispensable hormonothérapie K prostate hormonodépendant
<b>lomustine (CCNU)</b>	Indispensable quasi orphelin - hématologie - et tumeurs cérébrales - chimio orale)
<b>melphalan</b>	Indispensable essentiel dans le myélome et surtout dans le conditionnement de greffe
<b>mercaptopurine</b>	Indispensable Quasi orphelin/ induction et traitement d'entretien chimiothérapie LAM/LAN
<b>Mesna</b>	Indispensable prévient la cystite hémorragique dans le traitement avec cyclophosphamide et ifosfamide hautes doses
<b>méthotrexate</b>	Indispensable moyennes doses ostéosarcomes et dans les lymphomes + Hodgkin

<b>mitomycine</b>	Indispensable quasi orphelin ( rupture + celle du BCG = plus de traitement médical K vessie
<b>mitoxantrone</b>	Indispensable presque un médicament orphelin. Problématique du prix pour ce type de médicament
Morphine	Indispensable Essentiel dans tous les cancers évolués
<b>Nivolumab</b>	Indispensable Essentiel dans nbrs cancers -mélanome, poumon etc. TRAITEMENT dans de nombreux protocoles
<b>oxaliplatine</b>	Indispensable Essentiel dans de nbrs cancers digestifs (colorectal) (FOLFOX)
<b>PACLITAXEL</b>	Indispensable Essentiel dans nbrs cancers- ex cancer Sein - ovaire -+ poumon CB non à petites cellules, K gastrique -
<b>pémétréxed</b>	Indispensable cancers bronchiques et cérébraux _traitement de référence du mésothéliome
<b>pipobroman</b>	Indispensable et quasi orphelin
<b>procarbazine</b>	Indispensable dans lymphomes Hodgkin - traitement de référence Hodgkin -protocole MOPP
<b>Rituximab</b>	Indispensable - indispensables en hémato R-CHOP- Plusieurs Biosimilaires
<b>Tamoxifène</b>	Indispensable Essentiel dans K sein hormonodépendant femme non ménopausée
<b>Témozolomide</b>	Indispensable dans le glioblastome
<b>thioguanine 1</b>	traitement d'entretien de LAL (pédiatrie notamment)
<b>thiotépa</b>	Indispensable et quasi orphelin
<b>topoécan</b>	Indispensable dans K ovaire/utérus
<b>Trastuzumab</b>	Indispensable cancer du sein exprimant HER2
<b>trioxyde d'arsenic</b>	Indispensable en Hématologie dans certaines leucémies particulières attention demande mondiale en croissance car nombreuses recherches dans d'autres localisations tumorales - supply chain compliquée
<b>vinblastine</b>	Indispensable figure dans de nombreux protocoles de référence MOPP, sein, etc.
<b>VINCRIStINE</b>	Indispensable - dans de nombreux protocoles de référence MOPP, sein, etc. lymphome, Leucémie (protocole) LAL VP
<b>vindésine</b>	