

Situation de la chimiothérapie des cancers

RAPPORT 2012

COLLECTION
États des lieux & des connaissances

ANALYSE DES TENDANCES RÉCENTES
DE LA PRATIQUE ET DES DÉPENSES
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DES CANCERS
EN FRANCE

CYTOTOXIQUES, AUTRES ANTICANCÉREUX,
THÉRAPIES CIBLÉES (INHIBITEURS
DE TYROSINES KINASES ET APPARENTÉS,
ANTICORPS MONOCLONAUX)
ET HORMONOTHÉRAPIES

L'Institut national du cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur le site :
www.e-cancer.fr

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013.

Mesure 21 : **Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations**

**Action 21.1 : Faciliter l'accès aux traitements par molécules innovantes.
Intégrer dans le rapport annuel de l'INCa un rapport de situation sur les
molécules anticancéreuses.**

COORDINATION DU RAPPORT

- Dr Natalie HOOG LABOURET, Pôle Recherche et Innovation, responsable de la Mission Réforme du Médicament
- Thomas MORTIER, Pôle Recherche et Innovation, Mission Réforme du Médicament

ANALYSE DES DONNÉES

- Dr Christine LE BIHAN-BENJAMIN, Pôle Santé Publique et Soins, Département Observation, Veille et Innovation
- Mathieu ROCCHI, Pôle Santé Publique et Soins, Département Observation, Veille et Innovation
- Natalie VONGMANY, Pôle Santé Publique et Soins, Département Observation, Veille et Innovation
- Dr Philippe Jean BOUSQUET, Pôle Santé Publique et Soins, responsable du Département Observation, Veille et Innovation

CONTRIBUTIONS AU RAPPORT

- Frédérique NOWAK, Pôle Recherche et Innovation, responsable du Département Innovation
- Jonathan FINZI, Direction des Recommandations et de la Qualité de l'Expertise, Département Recommandations et bon usage du médicament
- Dr Laetitia VERDONI, Direction des Recommandations et de la Qualité de l'Expertise, responsable du Département Recommandations et bon usage du médicament
- Dr Valérie MAZEAU WOYNAR, directrice des Recommandations et de la Qualité de l'Expertise, Département Recommandations et bon usage du médicament

Nous remercions le service Évaluation des médicaments de la Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique de la Haute Autorité de santé et le président de la Commission de la transparence, le Pr Gilles Bouvenot, pour leur relecture et leur apport au chapitre sur l'Évolution de l'offre des anticancéreux.

Ce document doit être cité comme suit : ©*Situation de la chimiothérapie des cancers - Rapport 2012*. Collection États des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2013.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : diffusion@institutcancer.fr

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	7
AVERTISSEMENT	8
PRÉAMBULE.....	9
MÉTHODOLOGIE	10
1. ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS EN FRANCE	19
2. ACTIVITÉ EN CANCÉROLOGIE POUR CHIMIOTHÉRAPIE	22
2.1. Séjours, séances et journées pour chimiothérapie	22
2.1.1. Secteur MCO : séjours et séances	22
2.1.2. Hospitalisation à domicile : journées.....	25
2.2. Personnes prises en charge pour une chimiothérapie antitumorale en MCO	28
2.3. Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier.....	31
2.3.1. Secteur MCO.....	33
2.3.2. Hospitalisation à domicile.....	38
2.3.3. Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux de la liste en sus les plus coûteux.....	39
2.4. Analyse des dépenses liées aux anticancéreux en ville	42
2.4.1. La rétrocession	42
2.4.2. L'officine	44
3. ACCÈS À L'INNOVATION	52
3.1. Tests génétiques.....	52
3.2. Thérapies ciblées	54
3.2.1. Nouveaux anticancéreux mis sur le marché depuis 2004 et part des thérapies ciblées au sein de ceux-ci	54
3.2.2. Indications des thérapies ciblées en fonction de la localisation du cancer	56
3.3. Évolution de l'offre des anticancéreux depuis 2004 jusqu'en 2012	57
3.3.1. AMM initiales et extensions d'indication.....	58
3.3.2. Évaluation des indications par la Commission de la transparence : SMR et ASMR.....	61
3.3.3. Focus sur les indications autorisées depuis 5 ans et leurs ASMR.....	62
4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	67
ANNEXES	71
ANNEXE 1 : LISTE DES ANTICANCÉREUX INSCRITS SUR LA LISTE EN SUS AU PREMIER JANVIER 2012	71
ANNEXE 2 : LISTE DES SPÉCIALITÉS REMBOURSÉES EN 2011 PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE CLASSÉES SELON LE TYPE D'ANTICANCÉREUX ET SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (RETROCED'AM)	72
ANNEXE 3 : LISTE DES SPÉCIALITÉS DISPENSÉES EN VILLE REMBOURSÉES PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE EN 2011, CLASSÉES SELON LE TYPE D'ANTICANCÉREUX ET SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (MEDIC'AM)	74
ANNEXE 4 : DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES CINQ SPÉCIALITÉS LES PLUS COÛTEUSES POUR LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ PUBLICS ET PRIVÉS EN FRANCE EN 2011.....	76

ANNEXE 5 : ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES DES CINQ SPÉCIALITÉS LES PLUS COÛTEUSES POUR L'OFFICINE EN FRANCE EN 2011	81
ANNEXE 6: NOUVELLES MOLÉCULES MISES SUR LE MARCHÉ DEPUIS LE 1 ^{ER} JANVIER 2004 AYANT UNE PREMIÈRE AMM EUROPÉENNE EN CANCÉROLOGIE	85
ANNEXE 7 : ACTUALITÉS RÉGLEMENTAIRES EN 2012	89
ANNEXE 8 : ÉVALUATIONS DES SMR ET DES ASMR	93
ANNEXE 9 : ARTICLE 18 DE LA LOI N° 2011-2012 DU 29 DÉCEMBRE 2011 RELATIVE AU RENFORCEMENT DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ	97
ANNEXE 10 : DÉCRET N° 2012-742 DU 9 MAI 2012 RELATIF AUX RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES	98

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1.	Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) des cancers de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2011	19
Figure 2.	Évolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par cancer de 1984-1988 à 2004-2008 selon le sexe. Projections pour l'année 2011	20
Figure 3.	Évolution du nombre de séjours et du nombre de séances de chimiothérapies selon le statut (public ou privé) d'établissement depuis 2008.....	22
Figure 4.	Nombre cumulé d'hospitalisations par établissement	23
Figure 5.	Répartition du nombre d'hospitalisations pour chimiothérapie en fonction de la localisation cancéreuse en 2011	24
Figure 6.	Évolution du nombre d'hospitalisations pour chimiothérapie selon la localisation cancéreuse depuis 2009.....	25
Figure 7.	Évolution du nombre de journées pour administration de chimiothérapie anticancéreuse en HAD entre 2008 et 2011	26
Figure 8.	Répartition du nombre de personnes ayant effectué un séjour pour chimiothérapie en fonction de l'âge en 2011	28
Figure 9.	Évolution du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour chimiothérapie depuis 2008	29
Figure 10.	Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur public en 2011	31
Figure 11.	Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur privé en 2011	32
Figure 12.	Répartition des dépenses de 2008 à 2011 des molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS par type d'établissement	32
Figure 13.	Répartition des dépenses de médicaments de la liste en sus selon le type d'établissement public entre 2008 et 2011	33
Figure 14.	Répartition des dépenses de 2008 à 2011 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS (hors secteur privé)	34
Figure 15.	Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2011	35
Figure 16.	Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS, plus le docetaxel, entre 2008 et 2011 (Hors secteur privé)	36
Figure 17.	Répartition des dépenses en 2011 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus dans le secteur privé	37
Figure 18.	Répartition des dépenses des 10 premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS du Secteur privé en 2011	37
Figure 19.	Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS entre 2009 et 2011 (secteur privé).....	38
Figure 20.	Répartition des dépenses 2011 par catégories d'anticancéreux de la liste en SUS dans les établissements HAD (Secteurs public et privé)	39
Figure 21.	Répartition de la somme des montants remboursés par l'assurance maladie par classe pharmacologique de la chimiothérapie rétrocédée pour 2010 et 2011	43
Figure 22.	Répartition de la somme des montants remboursés par l'assurance maladie selon la voie d'administration de la chimiothérapie rétrocédée pour 2010 et 2011.....	43
Figure 23.	Répartition de la somme des montants remboursés par l'assurance maladie selon la classe pharmacologique de la chimiothérapie dispensée à l'officine en 2011.....	45
Figure 24.	Répartition de la somme des montants remboursés par l'assurance maladie par voie d'administration de la chimiothérapie délivrée à l'officine pour l'année 2011	45
Figure 25.	Répartition des dépenses remboursées par le régime général par classes pharmacologiques entre 2008 et 2011 pour le marché officinal	46
Figure 26.	Répartition des dépenses des 10 anticancéreux les plus coûteux du marché officinal en 2011	46

Figure 27.	Évolution des dépenses des 5 anticancéreux les plus prescrits en 2011 (pour la ville).....	47
Figure 28.	Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie <i>per os</i>	48
Figure 29.	Proportions des différentes classes pharmacologiques anticancéreuses <i>per os</i> pour l'année 2011	48
Figure 30.	Répartition des dépenses selon la classe pharmacologique de la chimiothérapie officinale	49
Figure 31.	Proportions des différentes classes pharmacologiques anticancéreuses injectables pour l'année 2011	49
Figure 32.	Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique entre 2008 et 2011.....	50
Figure 33.	Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique en 2011	50
Figure 34.	Évolution du nombre de recherches de mutations de KRAS dans les cancers colorectaux....	52
Figure 35.	Évolution du nombre de recherches de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon....	53
Figure 36.	Évolution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché français depuis 2004 en cancérologie.....	54
Figure 37.	Répartition par nombre de spécialités selon le type de thérapies ciblées	55
Figure 38.	Augmentation du nombre d'indications des chimiothérapies par voie orale dans le traitement spécifique du cancer pour les molécules appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase depuis 2001	56
Figure 39.	Rapport <i>Per os</i> /Inj. de la répartition des indications en fonction des localisations pour l'ensemble des thérapies ciblées	57
Figure 40.	Répartition des nouvelles molécules mises sur le marché (AMM initiales) en fonction de leur classe pharmacologique de 2004 à 2006, de 2007 à 2009 et de 2010 à 2012	59
Figure 41.	Pourcentages d'indications accordées sur la période 2004-2012, en fonction de la localisation tumorale	60
Figure 42.	Nombre d'indications accordées en 2012, en fonction de la localisation tumorale (15 indications)	61
Figure 43.	Répartition des ASMR en fonction de la classe pharmacologique des spécialités (Mabthera et Levact ne sont comptabilisés qu'une fois, malgré plusieurs ASMR I à III).....	63
Figure 44.	Pourcentage d'AMM initiales parmi les indications accordées depuis 2007 et ayant obtenu une ASMR I à III	63
Figure 45.	Pourcentages d'indications accordées depuis 2007 et ayant obtenu une ASMR I à III en fonction de la localisation tumorale	64
Figure 46.	Répartition (%) des 42 ASMR attribuées de 2007 à 2009 et des 23 ASMR attribuées de 2010 à 2012.....	64
Figure 47.	Délais observés (en jours) nécessaires à la mise en oeuvre des différentes étapes réglementaires pour la mise à disposition des médicaments ayant obtenu une AMM depuis 2007, ainsi qu'une ASMR de niveau I à III.....	66

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ASMR	Amélioration du service médical rendu
CHMP	Committee for Medicinal Product for Human Use
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés
CT	Commission de la transparence
DGS	Direction Générale de la Santé
DSS	Direction de la sécurité sociale
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
ESPIC	Etablissement de santé privé d'intérêt collectif
GHS	Groupe homogène de séjour
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HIA	Hôpitaux d'instruction des armées
HL	Hôpital local
INCa	Institut national du cancer
InVS	Institut de veille sanitaire
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
OQN	Objectif quantifié national (= privé à but lucratif)
OVE	Observation, veille et évaluation
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PSPH	Participant au service public hospitalier (= privé à but non lucratif)
RBUM	Recommandation de bon usage du médicament
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
RSFA	Résultats standardisés de facturation anonymisés
SMR	Service médical rendu
TSM	Taux standardisé monde estimé

AVERTISSEMENT

Les données et méthodes de calcul sont actualisées régulièrement, de ce fait des variations peuvent être observées par rapport aux documents des années précédentes.

Les comparaisons et les évolutions temporelles ne doivent être faites qu'au regard de ce rapport.

PRÉAMBULE

Ce document présente les données 2011 d'activité hospitalière en cancérologie pour la chimiothérapie des différentes catégories d'établissements de santé de court séjour d'une part (PMSI MCO) et, d'autre part, les dépenses liées aux molécules anticancéreuses, de la liste en sus des GHS selon le type de soin (en établissement de santé de court séjour, en HAD) ou en ville.

Ce rapport a pour objectif d'établir une photographie de la pratique de la chimiothérapie en France, et de favoriser l'échange des connaissances sur ce sujet. Les données réunies informent sur les pratiques de soins dans un contexte d'**innovation** régulière des thérapeutiques médicamenteuses, mais aussi d'évolution des dépenses et de modification de la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer.

Des éléments d'analyse de l'évolution de l'activité et des dépenses intégrant les actualités réglementaires sont présentés.

Le rapport s'inscrit dans le cadre des mesures du Plan cancer 2009-2013 et s'adresse aux services publics en charge de la qualité et de la sécurité des soins et du financement des produits de santé ainsi qu'aux professionnels de santé engagés dans le bon usage des médicaments.

MÉTHODOLOGIE

Les différentes sources de données chiffrées et réglementaires ainsi que les choix méthodologiques et les principes sur lesquels ils reposent sont explicités ci-après.

Sources des données chiffrées

Elles sont présentées par ordre d'utilisation pour la réalisation de ce rapport.

Hospices civils de Lyon (HCL)/Institut de veille sanitaire (InVS)/Institut national du cancer (INCa)/Francim/Inserm-CépiDc :

- Données épidémiologiques d'incidence et de mortalité estimées en France en 2011.

Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)

- Données d'hospitalisation en secteur médecine chirurgie obstétrique, MCO (séjour et séances) et en hospitalisation à domicile (PMSI MCO 2008-2011) ;
- Données de dispensation de molécules sur la liste en sus : fichier FICHCOMP pour les établissements publics (y compris les ESPIC) 2007-2011 et résumés standardisés de facturation anonymisés (RSFA) pour les établissements privés (2010-2011) ;
- Dépenses en molécules anticancéreuses de la liste en sus pour le secteur de l'HAD (site SNATIH)¹. Données 2011.

Caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés (CNAMTS, site internet ameli.fr)²

- Consommation et montants remboursés pour les spécialités délivrées en officines (base de données MEDIC'AM 2008-2011)
- Consommation et montants en rétrocession hospitalière (base de données RETROCED'AM 2010-2011)
- Ces données ne concernent que les spécialités remboursées par le régime général, la Caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés (CNAMTS) en métropole, hors Sections locales mutualistes (étudiants et fonctionnaires) pour MEDIC'AM, soit environ 73 % de la population française, incluant les Sections locales mutualistes pour RETROCED'AM, soit 85 % de la population.

1 Disponible sur le site de l'ATIH : <http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0005100041FF>

2 Disponible sur le site de la CNAMTS : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am-2008-2010.php>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Données déclarées à l'ANSM par les industries de la santé de leurs chiffres d'affaires réalisées à l'hôpital et à l'officine. Ces données sont issues du rapport « Analyse des ventes de médicaments en France en 2011 », publié en octobre 2012³.

Ces données ne prennent pas en compte les remises négociées entre les industriels et les établissements de santé celles-ci étant réalisées à l'échelle de chaque structure.

Les données présentées dans le rapport de l'ANSM sous le titre antinéoplasique rassemblent sans distinction les anticancéreux et les agents immunomodulateurs (immunostimulants et immunosuppresseurs) - Groupe L selon la classification ATC de l'Organisation mondiale de la santé décrite ci-après dans ce chapitre.

Institut national du cancer (INCa)

- Nombre de tests génétiques associés à la prescription des thérapies ciblées. Ces données sont issues du rapport « Les tests de génétique moléculaire » pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2011 »⁴.
- Veille réglementaire concernant les médicaments anticancéreux.

Sources des données réglementaires

L'Agence européenne du médicament (EMA), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la Haute Autorité de santé (HAS) et le Conseil de l'hospitalisation : données réglementaires (nouvelles AMM, indications du RCP, SMR et ASMR...) concernant les anticancéreux. Ces données sont issues d'avis du Comité des produits médicaux à usage humain (CHMP), de la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de la Commission de la transparence (CT).

Les données concernant les molécules présentes sur la liste en sus ou celles placées sur la liste de rétrocession ont été rassemblées à partir des **décrets d'application** recensés au cours du temps.

Les **décrets d'application**, d'inscription ou de radiation de spécialités, recensés au cours du temps ont permis d'établir la liste des médicaments hors GHS, aucune liste exhaustive n'étant publique. Cette liste a été rapprochée de celle tenue par l'ATIH et des bases de remboursement.

Méthodes d'analyse

Les **données d'hospitalisation du secteur MCO** : l'activité de chimiothérapie est appréhendée par l'analyse des données issues de PMSI MCO des établissements français (France métropolitaine et DOM). Seules les hospitalisations mentionnant en diagnostic principal un code d'hospitalisation pour chimiothérapie pour tumeur (Z51.1) sont prises en compte, les hospitalisations avec acte de greffe exclues. Elles seront dénommées par la suite du document « hospitalisations pour chimiothérapie ».

3 Disponible sur http://ansm.sante.fr/content/download/44144/573363/version/3/file/Analyse_vente_MED_121023.pdf

4 Disponible sur http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/8074-les-tests-de-genetique-moleculaire-pour-lacces-aux-therapies-ciblees-en-france-en-2011

La localisation tumorale est déterminée selon le code de tumeur (code CIM10 commençant par C et racines D00 à D09 et D37 à D48)⁵ mentionné en diagnostic relié ou à défaut en diagnostic associé significatif.

Grâce au chaînage des séjours, le PMSI permet de dénombrer des personnes hospitalisées différentes. Seuls les RSA (résumés de sortie anonymes) pour lesquels le chaînage est déterminé sans anomalie sont pris en compte.

La valorisation monétaire des prestations d'hospitalisation prend en compte le tarif national des GHS (groupe homogène de séjour) défini par les arrêtés tarifaires, le coefficient géographique pour les établissements de santé des régions concernées et les modulations pour durée de séjour extrême (EXB et EXH). Cette valorisation ne prend pas en compte le forfait hospitalier, le supplément ou encore les honoraires médicaux des établissements privés.

Les résultats sont présentés en distinguant le secteur d'établissements :

- publics (CHU, CHR, CH, Établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC non CLCC), Centres de lutte contre le cancer (ESPIC/CLCC), Hôpitaux d'instruction des armées (HIA), Hôpitaux locaux (HL)) ;
- privés.

◆ Les molécules anticancéreuses de la liste en sus

Depuis 2004 et la mise en application de la tarification à l'activité, le financement des établissements de santé est basé sur le principe d'un forfait : le GHS, groupe homogène de séjour.

Le tarif du GHS est le remboursement effectué par l'Assurance maladie pour la réalisation d'un séjour avec une prise en charge donnée. Ce montant remboursé couvre à la fois les frais liés aux soins apportés à la personne hospitalisée, mais aussi ceux liés aux spécialités pharmaceutiques antérieurement prescrites et reçues pendant l'hospitalisation.

Toutefois, certaines molécules sont particulièrement onéreuses et leur coût ne peut pas être couvert par ce mécanisme habituel. Un dispositif dérogatoire a été prévu pour garantir le financement de ces produits particulièrement onéreux : ces molécules sont financées en plus de ce forfait et inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation dite liste en sus ou liste « hors GHS ».

Cette liste concerne exclusivement les patients hospitalisés. Aucune donnée n'est disponible concernant la consommation à l'hôpital des autres médicaments, car ils sont inclus dans le tarif des GHS.

La liste en sus est actualisée avec des inscriptions survenant tout au long de l'année et une révision annuelle permettant la radiation de certaines molécules en fonction de critères comme le fait d'avoir des génériques.

Cette actualisation de la liste en sus répond à la mesure 21-1 du Plan cancer 2009-2013.

Les données relatives au secteur privé ne sont disponibles de manière prospective que depuis 2010.

La valorisation monétaire des dépenses de molécules anticancéreuses de la liste en sus présentée en résultats se fonde sur le prix d'achat (et non le tarif de remboursement de l'Assurance maladie).

5 Incluant ainsi les tumeurs primitives, les tumeurs secondaires, les carcinomes in situ et les tumeurs à évolution imprévisible.

◆ Les référentiels de bon usage (RBU)

Ces RBU étaient définis au niveau national et publiés conjointement par l'INCa et l'ANSM après avis de la HAS. Ils définissent, par pathologie et par molécule de la liste hors GHS, les conditions d'utilisation et de bon usage selon deux seules rubriques : l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le protocole temporaire de traitement (PTT). Les RBU ont été introduits par le décret n°2005-1023 du 24/08/2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale et modifié par le décret n°2008-1121 du 31/10/2008.

La loi n°2011-2012 du 29/12/2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé prévoit les conditions d'autorisation de prescription en dehors de l'AMM en introduisant les recommandations temporaires d'utilisation (RTU). Les RTU se substitueront aux PTT pour la liste en sus.

◆ La liste de rétrocession

Conformément à l'article L.5126-1 du CSP, les établissements de santé peuvent disposer d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), dont l'usage est en principe réservé aux patients de l'établissement. Cette PUI assure la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux stériles.

À titre dérogatoire, et sous certaines conditions, la PUI hospitalière peut être autorisée, par l'Agence régionale de santé, à rétrocéder des médicaments achetés par l'établissement de santé, à des patients ambulatoires (article L.5126-4 du CSP).

Pour être rétrocédables, les médicaments doivent être inscrits :

- d'une part sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, prévue à l'article L.5123-2 du CSP (cf. fiche médicaments) ;
- d'autre part sur une liste spécifique des médicaments qui peuvent être vendus au public, prise par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis de l'ANSM (ex-Afssaps).

Les médicaments qui figurent sur cette liste sont en règle générale dispensés⁶ par les PUI. Ils peuvent toutefois, par exception, être dispensés par les PUI et les pharmacies d'officine, pour ce qui concerne les médicaments dits du double circuit, dispensés dans le cadre du traitement VIH et des hépatites B et C.

Les médicaments pouvant être inscrits sur la liste de rétrocession (articles R.5126-102 à R.5126-110 du CSP) sont :

- les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATU de cohorte/article L.5121-12, a du CSP) ;
- les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle (article R.5121-116 du CSP).

6 La dispensation (ou délivrance) est l'acte par lequel le pharmacien distribue un médicament au patient (ou la pharmacie hospitalière au service hospitalier). La notion de dispensation implique un conseil, contrairement à celle de délivrance.

Ces médicaments doivent satisfaire notamment aux conditions suivantes :

- être destinés à des patients non hospitalisés ;
- ne pas être réservés à l'usage hospitalier ;
- présenter des contraintes particulières de distribution, de dispensation ou d'administration ;
- avoir des exigences liées à la sécurité de l'approvisionnement ;
- nécessiter un suivi de la prescription ou de la délivrance.

Ces médicaments sont identifiés par une codification UCD.

Sont réputés remplir les critères précédents et sont de ce fait inscrits d'office sur la liste (R. 5126-104), les catégories de médicaments suivants :

- les médicaments bénéficiant d'une ATU nominative ;
- les préparations hospitalières (2° de l'article L.5121-1 du CSP) ;
- les préparations magistrales hospitalières (1° de l'article L.5121-1 du CSP) ;
- les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation autre que parallèle.

Ces médicaments n'ont pas de codification UCD.

◆ L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

À titre exceptionnel, l'ANSM peut délivrer, pour une durée limitée, des ATU pour des spécialités ne bénéficiant pas d'AMM et destinées à traiter des maladies graves ou rares, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié (articles L.5121-12 et R.5121-68 à R.5121-76 du CSP).

L'ATU peut être :

- nominative : elle est délivrée pour un seul malade, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur ;
- de cohorte : elle concerne un groupe de patients, dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations ; elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation.

◆ Les classifications des molécules anticancéreuses

Classification ATC

La classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) est une classification internationale validée par l'OMS permettant de classer les substances actives en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et selon leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. Cette classification comporte cinq niveaux.

Le premier niveau comporte quatorze groupes. Ceux-ci se subdivisent en sous-groupes thérapeutiques (2^e niveau). Le niveau 3 est le sous-groupe pharmacologique, le 4^e est le sous-groupe chimique et le 5^e niveau est la substance chimique.

Ainsi, les quatre sous-groupes thérapeutiques appartenant au groupe des antinéoplasiques et agents immunomodulateurs sont les suivants :

- L01 : agents antinéoplasiques ;
- L02 : thérapies endocrines ;
- L03 : immunostimulants ;
- L04 : immunosuppresseurs.

Par exemple, le cyclophosphamide répond à la classification suivante :

- L : antinéoplasiques et agents immunomodulateurs ;
- L 01 : agents antinéoplasiques ;
- L 01 A : agents alkylants ;
- L 01 A A : moutarde azotée ;
- L 01 A A 01 : cyclophosphamide.

Ainsi, pour la réalisation de ce rapport, seules sont analysées au sein du groupe L les sous-groupes L01 correspondant aux agents antinéoplasiques et L02 les thérapies endocrines (ou hormonothérapies). Les sous-groupes L03 (immunostimulants) et L04 (immunosuppresseurs) sont des thérapies associées au traitement des personnes atteintes du cancer et ne sont pas analysées.

◆ Classification pharmacologique

Une classification est proposée dans ce rapport selon le mécanisme pharmacologique des molécules anticancéreuses (voir annexes).

1. **La chimiothérapie dite conventionnelle** correspond aux médicaments dont le mode d'action principal a pour cible les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire qu'elle soit normale ou néoplasique : cette action est dite « cytotoxique » ou « cytostatique ». Cette catégorie est nommée dans le document « CYTOTOXIQUE ». Les classes pharmacothérapeutiques incluses dans ce groupe sont les suivantes : les agents alkylants (L01A), les antimétabolites (L01B), les alcaloïdes dérivés des plantes et autres produits naturels (L01C) et les antibiotiques cytotoxiques et autres agents similaires (L01D)
2. **Les chimiothérapies dites ciblées**, par opposition aux chimiothérapies classiques, correspondent aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes même de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Ces médicaments ont donc une action ciblée à un niveau précis du fonctionnement ou du développement des cellules tumorales. Cette catégorie est nommée dans le document « THÉRAPIE CIBLÉE⁷ ». Cette catégorie est représentée par deux classes pharmacothérapeutiques : les anticorps monoclonaux (L01XC) et les inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés⁸ (L01XE). Les inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés ont une présentation sous forme orale et sont majoritairement dispensés en ville. De ce fait, ils ne sont pas inscrits sur la liste en sus.

7 Dans les précédents rapports ce groupe a porté le nom de « biothérapie ».

8 Deux médicaments ont un mécanisme d'action très proche des inhibiteurs de tyrosines kinases pures, mais sont en réalité des inhibiteurs de mTor (mammalian target of rapamycin) qui est une serine/thréonine kinase

3. **Les traitements médicamenteux antihormonaux** ont une action anticancéreuse en bloquant la synthèse ou l'action de certaines hormones de l'organisme pour éviter qu'elles ne stimulent les cellules tumorales. Ils concernent les œstrogènes et les androgènes pour les cancers du sein et de la prostate. Cette catégorie est nommée dans le document sous le terme « **HORMONOTHÉRAPIE** ». Les classes pharmacothérapeutiques incluses dans ce groupe sont les suivantes : les hormones et agents similaires (L02A) et les antagonistes hormonaux et agents similaires (L02B). Au sein de la catégorie des hormones et agents similaires se retrouvent les œstrogènes, les progestatifs, les analogues de la GnRH (gonadotrophine releasing hormone) et les autres hormones. Parmi les antagonistes hormonaux et agents similaires se trouvent les antioestrogènes, les antiandrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les autres hormones antagonistes et agents similaires.
4. **Les molécules anticancéreuses dont le mode d'action n'est pas défini par les catégories précédentes** sont nommées dans le document « **AUTRES ANTICANCÉREUX** ». Cette catégorie correspond à des médicaments ayant des modes d'action différents (exemple : inhibiteur du protéasome). Se trouvent dans cette catégorie les éléments dérivés du platine (L01XA), les méthylhydrazines (L01XB), les médicaments utilisés dans la thérapie photodynamique (L01XD), les autres agents antinéoplasiques (L01XX) et les combinaisons d'agents antinéoplasiques (L01XY).

◆ Les anticorps monoclonaux

Définition

Les anticorps monoclonaux sont des préparations d'immunoglobulines monoclonales possédant des effets spécifiques dirigés contre des structures-cibles définies (antigènes). La production d'anticorps monoclonaux est généralement basée sur les technologies de l'ADN « recombinant ».

Nomenclature des anticorps

La notation des anticorps monoclonaux est effectuée à partir de divers composants et suit une terminologie internationale homologuée. En général, elle comprend un préfixe et trois suffixes (selon le schéma suivant : « préfixe - suffixe 1 - suffixe 2 - suffixe 3 »).

- Suffixe 1 : indique la structure cible : cœlon (« col »), mammaire (« ma »), testicule (« got »), prostate (« pr »/« pro »), cardiovasculaire (« cir »), viral (« vir ») système immunitaire (« lim »/« li »), infection associée (« les »), tumeurs mixtes/diverses (« tum »/« tu ») ;
- Suffixe 2 : indique l'espèce d'origine : souris (« o »), rat (« a »), hamster (« e »), primate (« i »), chimérique (« xi »), humanisée (« zu »), humaine (« u ») ;
- Suffixe 3 : « mab » indiquant un anticorps monoclonal (monoclonal anti-body) ou un fragment d'anticorps.

Exemple : Alem-tu-zu-mab : anticorps humanisé dirigé contre un antigène exprimé par différentes tumeurs malignes.

Les spécificités des espèces

Les anticorps sont généralement spécifiques d'une espèce. L'utilisation d'anticorps murins chez l'être humain entraîne la formation d'anticorps, ainsi que des réactions d'incompatibilité, pouvant provoquer la perte de leurs effets. Il existe différents types d'anticorps à composante humaine utilisés en clinique :

- les anticorps « chimériques » : la partie constante est d'origine humaine, la partie variable (incluant les sites de liaison aux antigènes) provient d'une espèce initiale ;

- les anticorps « humanisés » : le site de liaison aux antigènes provient d'une espèce initiale, et le reste est d'origine humaine (95 %) ;
- les anticorps « humains » : séquence humaine à 100 %.

◆ L'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament est délivrée au laboratoire pharmaceutique titulaire qui en fait la demande par une autorité nationale ou par la Commission européenne après analyse du dossier scientifique et évaluation du profil de qualité, de sécurité et d'efficacité par les agences nationales ou l'Agence européenne selon la procédure engagée.

Les quatre procédures d'AMM

La **procédure centralisée**, qui est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, et optionnelle pour les nouvelles substances actives, porte sur une autorisation valable d'emblée pour tous les pays membres de l'Union européenne. Le laboratoire dépose son dossier auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) basée à Londres.

Dans la **procédure de reconnaissance mutuelle**, le laboratoire dépose son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des États membres. Une fois l'autorisation initiale accordée dans cet État membre, elle peut être étendue aux autres États membres.

Lors de la **procédure décentralisée**, le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les États membres. L'évaluation est menée par un état choisi comme État membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres États membres en même temps.

La **procédure nationale** ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national. Elle continue par ailleurs à s'appliquer pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national.

◆ Évaluations et avis de la Commission de la transparence

Deux indicateurs sont utilisés par la Commission de la transparence pour qualifier les médicaments dans les avis qu'elle rend au Comité économique des produits de santé (CEPS) : le service médical rendu (SMR) qui, s'il est suffisant, permettra de faire inscrire le médicament sur la liste des spécialités remboursables et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui donnera des indications sur le niveau de prix et de taux de remboursement qui pourront être défendus par le CEPS lors de la négociation avec le laboratoire exploitant.

Selon la HAS, l'évaluation du **SMR** d'un médicament s'apprécie, indication par indication, au regard de 5 critères :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
- l'intérêt pour la santé publique du médicament.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR (service médical rendu) majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;

- SMR insuffisant (SMRI ou service médical rendu insuffisant) pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

Un SMR suffisant (important, modéré ou faible) constitue une recommandation à l'inscription sur l'une ou les deux listes des médicaments remboursables et pour le taux de ce remboursement (65, 30, 15 %). Un SMR insuffisant conduit à un avis défavorable de la Commission sur le bien-fondé de la prise en charge du médicament par la solidarité nationale.

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont :

- un niveau d'efficacité très minime, sans pertinence clinique, au regard d'effets indésirables notables, malgré une balance bénéfice risque favorable ;
- un niveau d'efficacité dont la démonstration manque de fiabilité ;
- une efficacité seulement démontrée dans une population autre que celle qui correspond à l'autorisation de mise sur le marché ou démontrée dans une population dont la transposabilité à la population effectivement rencontrée n'est pas certaine ;
- une absence de place dans la stratégie thérapeutique des affections visées par ses indications ;
- l'existence d'alternatives thérapeutiques (médicamenteuses ou non) ayant fait la preuve d'une efficacité plus fiable, plus importante ou dont les effets indésirables sont moins graves ; le nouveau médicament étant alors susceptible d'induire une situation de perte de chance pour les patients ;
- des associations pour lesquelles l'intérêt de l'association n'a pas été prouvé.

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une amélioration de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le recueil des évolutions réglementaires a été arrêté le 12/02/2013.

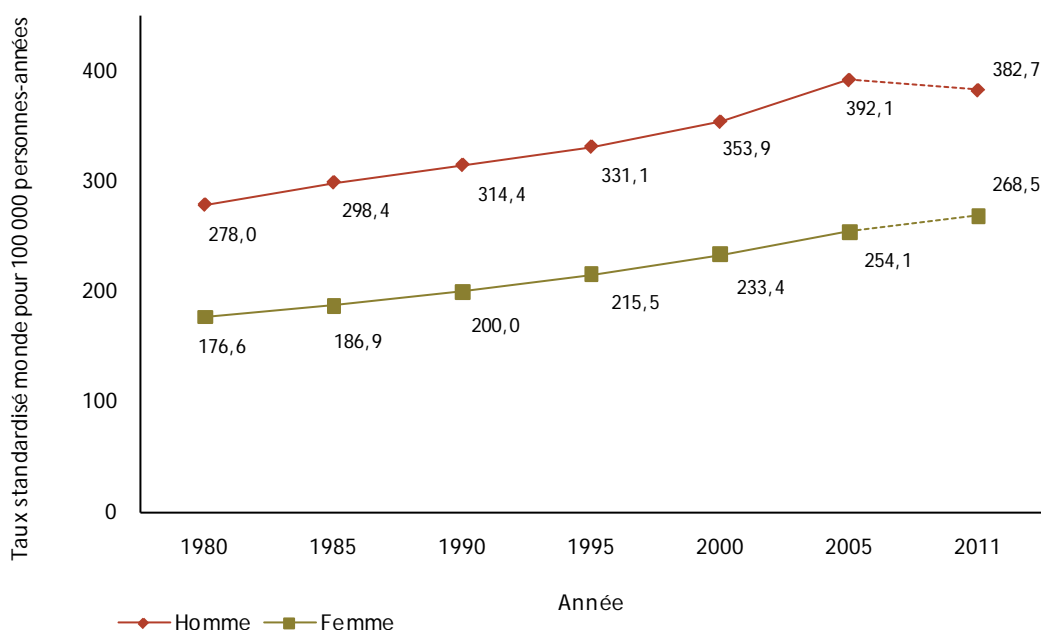
1. ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS EN FRANCE

INCIDENCE : en 2011, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer en France métropolitaine est estimé à 365 500 pour l'ensemble de la population, respectivement 207 000 hommes et 158 500 femmes. Avec 71 000 nouveaux cas estimés, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme, devant le cancer du poumon (27 500 cas) et le cancer colorectal (21 500 cas). Avec 53 000 nouveaux cas estimés en 2011, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme devant le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas). Les projections 2011 estiment les taux d'incidence (standardisés monde) des cancers à 382,7 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 268,5 pour 100 000 personnes-années chez la femme.

Entre 1980 et 2005, les taux standardisés à la population mondiale d'incidence (TSM) des cancers ont augmenté chez l'homme comme chez la femme, passant de 278,0 à 392,1 cas pour 100 000 hommes et de 176,6 à 254,1 cas pour 100 000 femmes. Les principales contributions à l'augmentation de l'incidence sont le cancer de la prostate chez l'homme, pour lequel le TSM est passé de 26 pour 100 000 en 1980 à 125,7 pour 100 000 en 2005, et le cancer du sein chez la femme (respectivement TSM de 56,8 et 99,7 pour 100 000).

Figure 1. Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) des cancers de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2011

Sources : période 1980 à 1985 [Belot A, 2008] ; période 1990 à 2011 [HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011].
Traitement : INCa 2011



On peut penser que l'augmentation du nombre de personnes à soigner entraîne de façon mécanique une croissance en volume de la consommation de soins de l'ensemble des pathologies cancéreuses, dont la chimiothérapie.

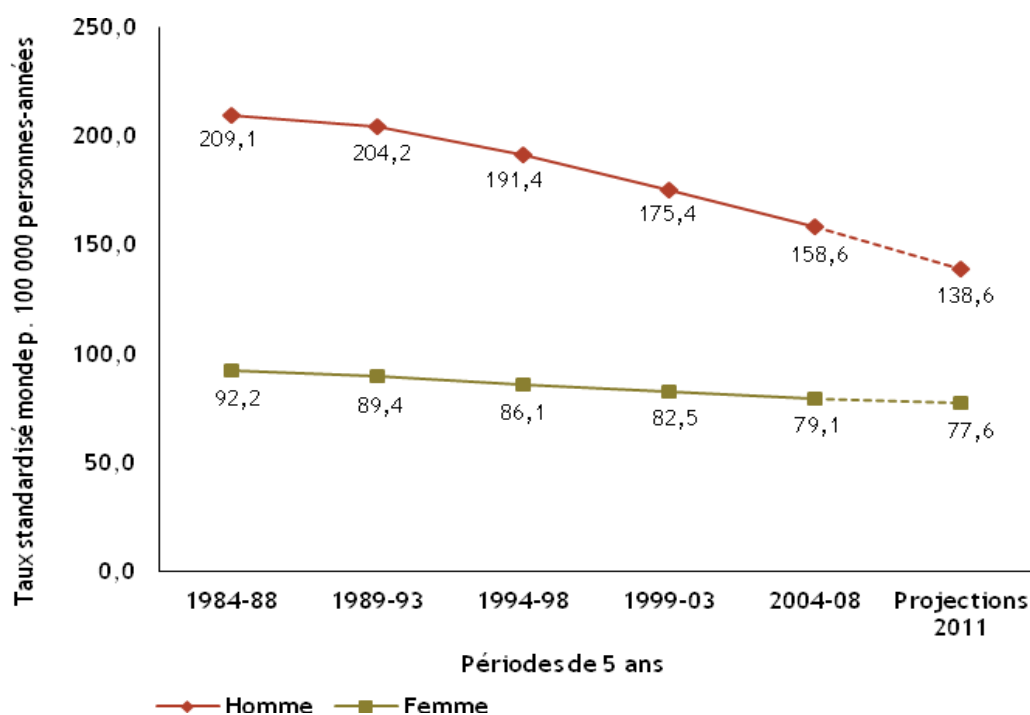
MORTALITÉ : en 2011, le nombre de décès par cancer est estimé à 147 500 (84 500 hommes et 63 000 femmes). Avec 21 000 décès estimés en 2011, le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus mortel chez l'homme, devant le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 700 décès). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, avec 11 500 décès en 2011, devant le cancer colorectal (8 300 décès) et le cancer du poumon (8 100 décès). Néanmoins, le taux de mortalité par cancer du sein chez la femme diminue en France depuis près

de 15 ans. Les projections pour 2011 estiment les taux de mortalité (standardisés monde) des cancers à 138,6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 77,6 pour 100 000 personnes-années chez la femme.

Le taux de mortalité par cancer tous âges et toutes localisations confondus a diminué entre les périodes 1984-88 et 2004-08. Le net recul de la mortalité d'origine cancéreuse masculine dans les années récentes s'accompagne d'une réduction au cours du temps de l'écart entre les taux masculin et féminin de mortalité.

Figure 2. Évolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par cancer de 1984-1988 à 2004-2008 selon le sexe. Projections pour l'année 2011

Sources : [InVS/Inserm, 2011] [HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011]. Traitement : INCa 2011



La réduction de la morbidité est la résultante de plusieurs facteurs, dont un meilleur accès global aux diagnostics précoces *via* les dépistages, mais est également liée aux progrès réalisés dans les soins apportés aux personnes, dont la chimiothérapie, et la prolongation des traitements par élargissement des possibilités thérapeutiques.

CE QU'IL FAUT RETENIR

de l'évolution de l'épidémiologie des personnes atteintes de cancer en France en 2011

L'incidence

365 500 nouveaux cas de cancer estimés en France en 2011

Incidence en hausse entre 1980 et 2005 chez l'homme comme chez la femme

► Pour les hommes

- 207 000 nouveaux cas estimés par an
- 382,7 cas de cancer pour 100 000 personnes années (taux standardisé monde)
- Type de cancer le plus fréquent : prostate (71 000 cas incidents par an)

► Pour les femmes

- 158 500 nouveaux cas estimés par an
- 268,5 cas de cancer pour 100 000 personnes années (taux standardisé monde)
- Type de cancer le plus fréquent : sein (53 000 cas incidents par an)

La mortalité

147 500 décès par cancer estimés en France en 2011

Mortalité en baisse entre 1984-1988 et 2004-2008 chez l'homme comme chez la femme

► Pour les hommes

- 84 500 décès estimés par an
- 138,6 décès par cancer pour 100 000 personnes années (taux de mortalité standardisé monde)
- Type de cancer le plus mortel : poumon (21 000 décès estimés par an)

► Pour les femmes

- 63 000 décès estimés par an
- 77,6 décès par cancer pour 100 000 personnes années (taux de mortalité standardisé monde)
- Type de cancer le plus mortel : sein (11 500 décès estimés par an)

2. ACTIVITÉ EN CANCÉROLOGIE POUR CHIMIOTHÉRAPIE

2.1. Séjours, séances et journées pour chimiothérapie

2.1.1. Secteur MCO : séjours et séances

◆ Hospitalisations pour chimiothérapie

En 2011⁹, près de 2 250 000 hospitalisations pour chimiothérapie ont été réalisées dans les établissements de santé dont 91,8 % sont réalisées en séances (hospitalisation de jour). Les autres sont réalisées au cours de séjours (au moins une nuit d'hospitalisation). Comme en 2010, le nombre moyen de séances de chimiothérapie par personne en 2011 est de 7,7 et le nombre moyen de séjours est de 0,7 par personne en 2011.

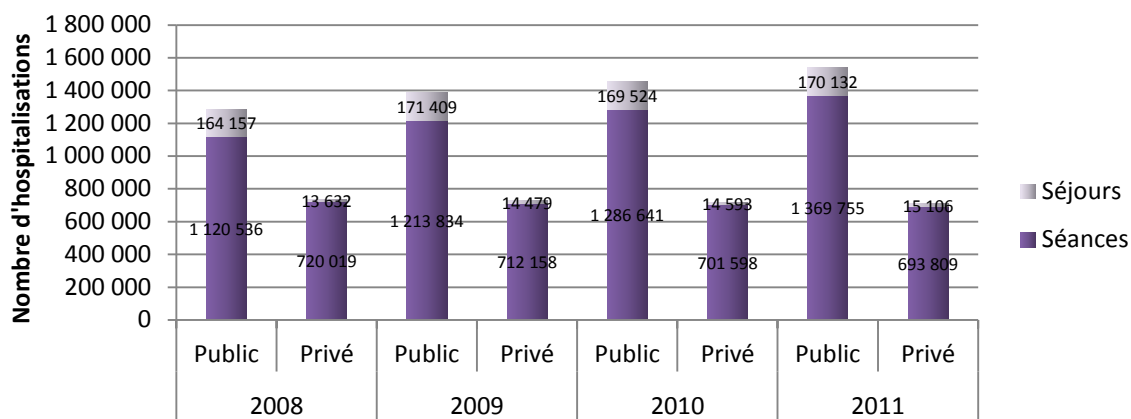
En volume, l'activité hospitalière pour chimiothérapie augmente : le nombre global de séjours (public + privé) s'accroît de 0,6 % entre 2010 et 2011 et le nombre global de séances s'accroît de 3,8 % sur la même période. L'interprétation de l'évolution par rapport aux années antérieures est plus délicate compte tenu du changement de définition du diagnostic principal intervenu en 2009¹⁰.

En 2011, le secteur public réalise plus des 2/3 des hospitalisations pour chimiothérapie : 66 % pour les séances en 2011 (63 % en 2009) et 92 % pour les séjours, pourcentage stable depuis 2008.

On observe une tendance à l'augmentation du nombre de séances dans les établissements publics depuis 2008 et une stabilisation du nombre de séjours depuis 2009. Dans les établissements privés, le nombre de séances et de séjours varie peu depuis 2008.

Figure 3. Évolution du nombre de séjours et du nombre de séances de chimiothérapies selon le statut (public ou privé) d'établissement depuis 2008

Source : ATIH-PMSI MCo 2008-2011. Traitement INCa 2012



9 Un faible pourcentage des hospitalisations pour greffe de moelle mentionne le code Z51.1 en DP. Pour ce rapport ces hospitalisations avec acte de greffe ont été exclues, alors qu'elles ne l'étaient pas dans le rapport « La situation du cancer en France en 2011 » ce qui explique quelques écarts de chiffres.

10 Jusqu'en février 2009, le diagnostic principal était « le diagnostic ayant motivé l'essentiel de l'effort médical et soignant au cours du séjour ». Depuis mars 2009, c'est le problème de santé qui a motivé l'admission. Ainsi avec l'ancienne définition, le séjour d'une personne hospitalisée pour chimiothérapie pouvait ne pas mentionner en DP le code Z51.1 « hospitalisation pour chimiothérapie » ce qui peut conduire à une sous-estimation du nombre d'hospitalisations pour chimiothérapie jusqu'en 2009.

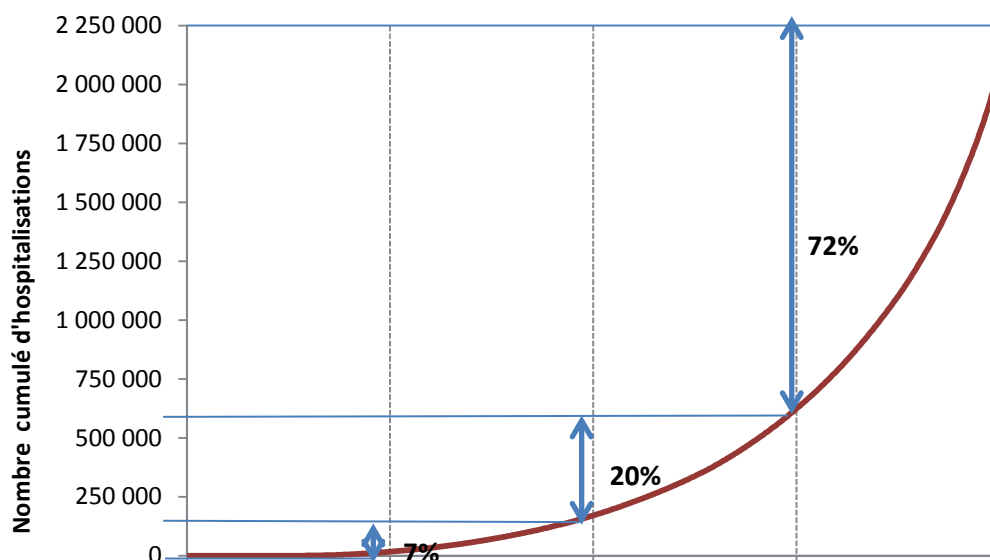
Le nombre d'établissements ayant réalisé au moins une hospitalisation (séjour ou séance) pour chimiothérapie est de 669 en 2011 (696 en 2008, 694 en 2009 et 687 en 2010). Ici, les différents établissements de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et des Hospices civils de Lyon sont comptabilisés comme un seul établissement.

En classant les établissements par nombre croissant d'hospitalisations, il apparaît que :

- les 167 établissements du premier quart (avec l'activité la plus faible) cumulent moins de 1 % de l'activité et ont un nombre médian d'hospitalisations pour chimiothérapie en 2011 égal à 22 ;
- les 167 établissements du deuxième quart cumulent 7 % de l'activité et ont un nombre médian d'hospitalisations pour chimiothérapie en 2011 égal à 897 ;
- les 167 établissements du troisième quart cumulent 20 % de l'activité et ont un nombre médian d'hospitalisations pour chimiothérapie en 2011 égal à 2501 ;
- et les 168 établissements du dernier quart avec l'activité la plus élevée cumulent 72 % de l'activité et ont un nombre médian d'hospitalisations pour chimiothérapie en 2011 égal à 7303.

Figure 4. Nombre cumulé d'hospitalisations par établissement

Source : ATIH-PMSI MCo 2011. Traitement INCa 2012



Les hospitalisations pour chimiothérapie représentent 8,9 % des hospitalisations réalisées dans les établissements de soins français : 26,1 % pour les séances et 1,1 % pour les séjours.

Les dépenses d'hospitalisation (séjours et séances) pour chimiothérapie en 2011 s'élèvent à 1 091 200 229 euros, soit une augmentation de 4,2 % par rapport à 2010 (1 047 003 826 euros).

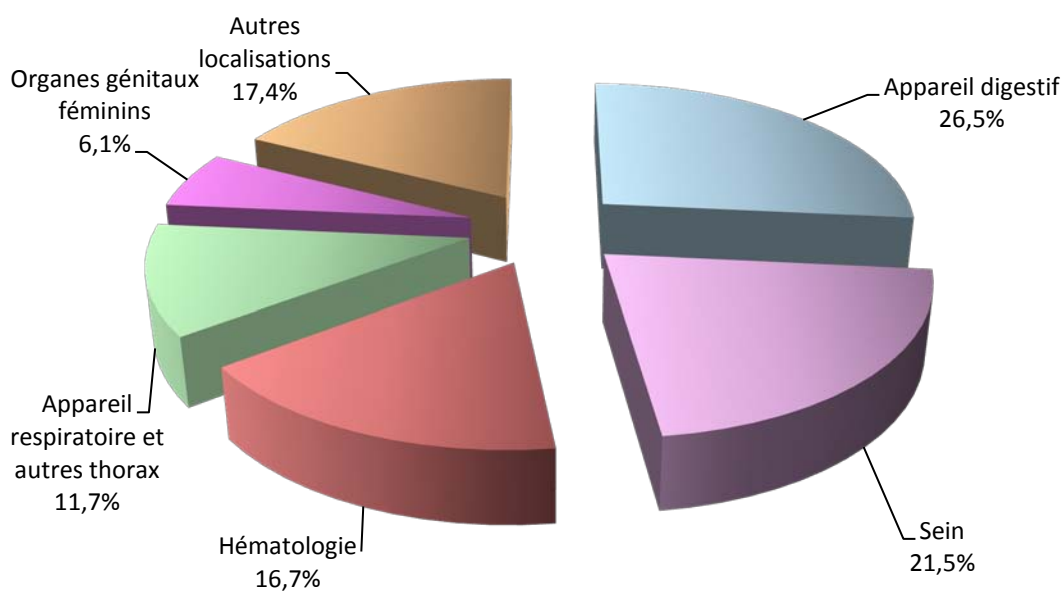
◆ Hospitalisations pour chimiothérapie selon le type de cancer

La répartition du nombre de séjours et séances en fonction de la localisation en 2011 reste identique à celle de 2010 : les cinq types de cancer induisant le plus de séjours et/ou de séances motivés par la réalisation d'une chimiothérapie (plus de 80 % des séjours et des séances pour chimiothérapie) sont :

- cancers de l'appareil digestif : 26,5 % (596 947 séjours ou séances) ;
- cancers du sein : 21,5 % (483 028 séjours ou séances) ;
- cancers hématologiques : 16,7 % (376 219 séjours ou séances) ;
- cancers de l'appareil respiratoire : 11,7 % (263 511 séjours ou séances) ;
- cancers gynécologiques : 6,1 % (137 006 séjours ou séances).

Figure 5. Répartition du nombre d'hospitalisations pour chimiothérapie en fonction de la localisation cancéreuse en 2011

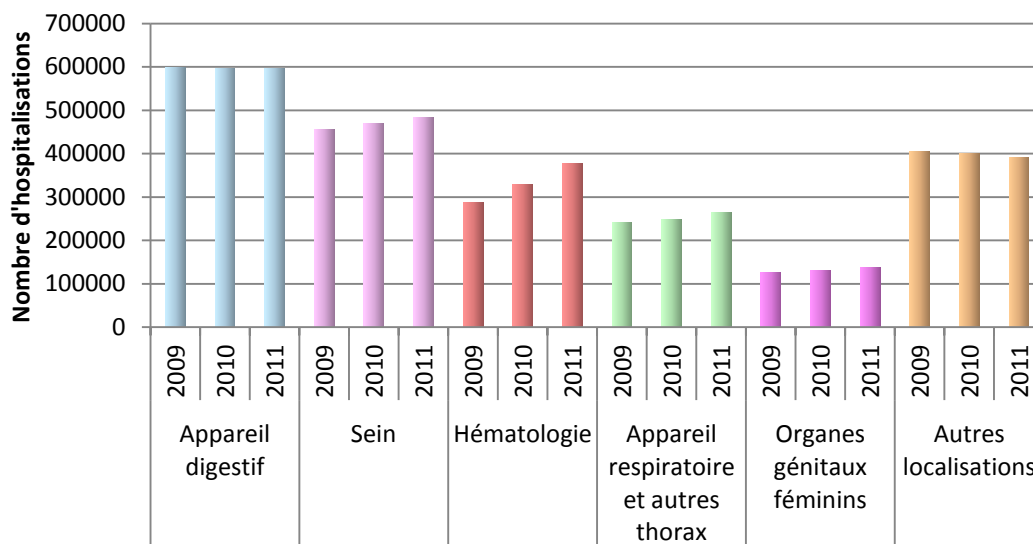
Source : ATIH-PMSI MCO 2011. Traitement INCa 2012



À l'exception de l'hématologie, le nombre d'hospitalisations pour chimiothérapie par localisation ne présente pas de variation importante sur les trois dernières années.

Figure 6. Évolution du nombre d'hospitalisations pour chimiothérapie selon la localisation cancéreuse depuis 2009

Source : ATIH-PMSI MCO 2009-2011. Traitement INCa 2012



2.1.2. Hospitalisation à domicile : journées

Parmi les prestations proposées par l'HAD, deux types de prise en charge sont en lien avec l'activité de chimiothérapie anticancéreuse :

- MPC principal n°5 : mode de prise en charge (MPC) principal de chimiothérapie qui correspond à l'administration de traitement anticancéreux à domicile ;
- MPC principal n°13 : mode de prise en charge (MPC) principal de surveillance postchimiothérapie qui correspond à la surveillance des personnes à domicile après une administration d'un traitement anticancéreux en HAD ou en établissement de santé.

L'état des lieux de la chimiothérapie en HAD cible le mode de prise en charge principal d'administration de chimiothérapie (MPC n°5). Les données présentées sont issues des statistiques disponibles sur le site de l'ATIH à partir du PMSI HAD (<http://stats.atih.sante.fr/had/intselec.phpen> ; consulté en mars 2012).

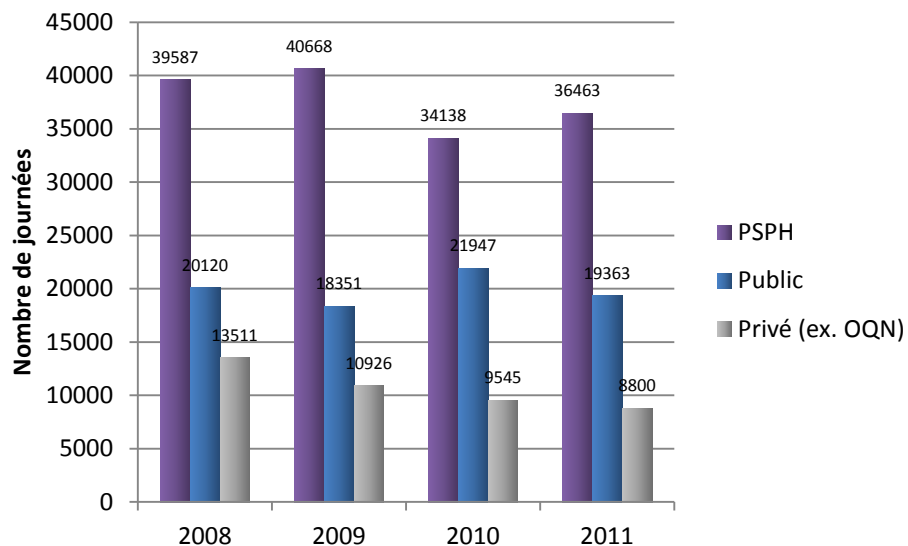
Pour pratiquer la chimiothérapie, les établissements qui réalisent des prestations d'hospitalisation à domicile doivent être associés aux établissements autorisés. En 2011, parmi les 303 structures d'HAD, 154 (73 privés, 62 publics et 17 ESPIC) ont réalisé des chimiothérapies à domicile (soit 50 % des établissements). Parmi lesquelles 16 structures assurent ce type de prestation pour des enfants et adolescents de moins de 18 ans.

On comptait en 2009 près de 80 000 journées pour administration de chimiothérapie à domicile, soit seulement 2,4 % des journées en HAD. La durée moyenne des séjours pour administration de chimiothérapie était de 4,3 jours. Parmi les 80 000 journées de chimiothérapie à domicile, 3 % concernaient des personnes de moins de 18 ans (soit un peu plus de 2 500 journées). Après une tendance à la hausse entre 2006 et 2009 et une diminution d'environ 18 % entre 2009 et 2010, le nombre d'administrations de chimiothérapie est resté stable en 2011 représentant 64 626 journées, soit 1,6 % de l'ensemble des journées en HAD. Cela représente une diminution du nombre de journées de 11,7 % en 2011 par rapport à 2008.

Le nombre de journées a diminué de 0,5 % pour le secteur public et de 7,8 % pour le secteur privé entre 2010 et 2011.

Figure 7. Évolution du nombre de journées pour administration de chimiothérapie anticancéreuse en HAD entre 2008 et 2011

Source : ATIH-HAD 2008-2011. Traitement INCa 2012



CE QU'IL FAUT RETENIR

de l'évolution de l'activité pour chimiothérapie en France en 2011

En 2011, 2 250 000 hospitalisations pour chimiothérapie (public + privé) et environ 64 500 journées en hospitalisation à domicile ont été réalisées.

Séances

- ▶ Hausse du nombre global de séances (public + privé) de 3,8 % allant de 1 988 239 en 2010 à 2 063 564 en 2011
- Hausse pour le secteur public de 6,5 % allant de 1 286 641 séances en 2010 à 1 369 755 séances en 2011
- Baisse pour le secteur privé de 1,1 % allant de 701 598 séances en 2010 à 693 809 en 2011

Séjours

- ▶ Hausse du nombre global de séjours (public + privé) : 184 117 en 2010, 185 238 en 2011 soit une augmentation de 0,6 %
- Hausse pour le secteur public de 0,4 % (169 524 séjours en 2010, 170 132 séjours en 2011)
- Hausse pour le secteur privé de 3,5 % (14 593 séjours en 2010, 15 106 en 2011)

669 établissements ont réalisé au moins un séjour pour chimiothérapie, mais seulement ¼ soit 168 établissements cumulent 72 % des hospitalisations.

Le montant total des dépenses d'hospitalisation (séjours et séances) en 2011 est de 1 091 200 229 euros, en hausse de 4,2 % par rapport à 2010.

Journées d'hospitalisations à domicile

Parmi les 303 structures d'HAD, 154 ont réalisé des chimiothérapies

Le nombre global de journées a diminué de 1,5 % en 2011 par rapport à 2010

Les types de cancer ayant entraîné le plus d'hospitalisation en 2011 sont les cancers de l'appareil digestif, environ ¼ des hospitalisations, suivis des cancers du sein, environ une hospitalisation sur cinq et les cancers hématologiques, environ une hospitalisation sur six.

2.2. Personnes prises en charge pour une chimiothérapie antitumorale en MCO

En 2011, 268 677 personnes ont eu une hospitalisation pour chimiothérapie antitumorale, cela représente une hausse de 2,7 % par rapport à 2010. En 2005, ce nombre était de 216 475 d'après les données PMSI. Toutefois, comme pour les hospitalisations, l'évolution est difficilement interprétable compte tenu du changement de définition du diagnostic principal intervenu en 2009 et de l'amélioration de la qualité du chaînage¹¹.

La moyenne d'âge est restée stable 61,9 ans (61,8 ans en 2010) tout comme l'âge médian et le mode (ou pic, c'est-à-dire l'âge pour lequel le nombre de personnes atteintes de cancer est maximum) situés tous deux à 63 ans.

Une personne sur cinq a plus de 75 ans (51 962 personnes) et 1,4 % ont moins de 18 ans (3 712 personnes).

Le sex-ratio (nombre d'hommes/nombre de femmes) des personnes ayant reçu une chimiothérapie au cours de l'année 2011 est 0,93.

Alors que globalement plus d'hommes que de femmes sont pris en charge pour un cancer en établissement de santé, un peu plus de femmes que d'hommes reçoivent une chimiothérapie. Ceci est probablement dû à la part importante du traitement médicamenteux dans la prise en charge des cancers du sein et gynécologiques et au fait que le traitement médicamenteux du cancer de la prostate, cancer le plus fréquent chez l'homme, est majoritairement délivré en ville. Cette consommation est incluse dans le chapitre « Analyse des dépenses liées aux anticancéreux en ville, l'officine » (page 44).

Figure 8. Répartition du nombre de personnes ayant effectué un séjour pour chimiothérapie en fonction de l'âge en 2011

Source : ATIH-PMSI MCO 2011. Traitement INCa 2012



11 En 2009, des anomalies de codage (génération de numéros anonymes) sur certaines files actives d'établissement ont conduit à une surestimation du nombre de personnes prises en charge par chimiothérapie. Ce chiffre a été consolidé dans cette figure.

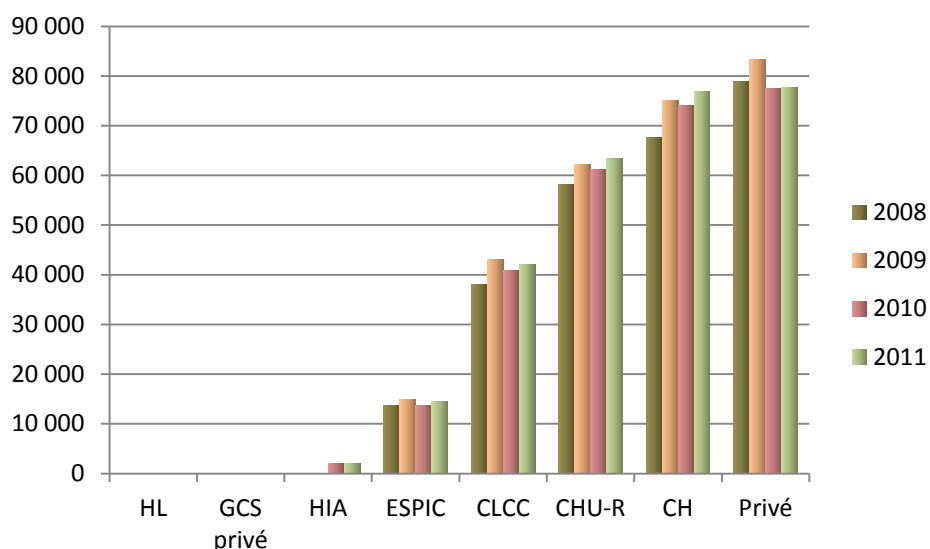
Le nombre de personnes ayant réalisé un séjour au sein d'une structure de soin pour chimiothérapie antitumorale est en croissance constante depuis 2002 dans tous les secteurs d'hospitalisation privé et public.

Une prise en charge a eu lieu en établissement privé pour 31 % des personnes, en CH pour 31 %, en CHU-R pour 25 %, en CLCC pour 17 % et en ESPIC pour 6 %. Un certain nombre de personnes ont eu une prise en charge dans plusieurs types d'établissements.

Près de 3 % des personnes ont eu une hospitalisation pour chimiothérapie à la fois dans le public et dans le privé.

Figure 9. Évolution du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour chimiothérapie depuis 2008

Source : ATIH-PMSI MCO 2008-2011. Traitement INCa 2012



Depuis quelques années, le nombre de personnes traitées par chimiothérapie semble croître plus vite que le nombre de nouveaux cas de cancers : les éléments d'explication peuvent être des indications de chimiothérapie couvrant une part croissante des cancers, la chronicisation de certains cancers avec un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie par personne et des traitements des stades avancés/métastatique de la maladie. Cela explique notamment la Figure 6 et l'évolution croissante du nombre de séjours pour cancer en hématologie.

CE QU'IL FAUT RETENIR

sur les personnes prises en charge pour chimiothérapie antitumorale en France en 2011

- 268 677 personnes ont eu une hospitalisation pour chimiothérapie antitumorale
- nombre en hausse de **2,7 %** par rapport à 2010
- l'âge moyen est stable **61,9 ans**
- 20 % des personnes ont plus de 75 ans et 1,4 % moins de 18 ans
- sex-ratio = **0,93**
- Fréquentation des établissements :
 - établissement privé (**31 %**)
 - CH (31 %)
 - CHU-R (25 %)
 - CLCC (17 %)
 - ESPIC (6 %)

Près de **3 %** des personnes ont eu une hospitalisation pour chimiothérapie dans deux structures de statut différent.

669 établissements ont réalisé au moins un séjour pour chimiothérapie, mais seulement ¼ soit 168 établissements cumulent 72 % des hospitalisations.

2.3. Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier

NOTE

Cette année, par souci d'harmonisation, seules les molécules ayant un code ATC (classification OMS) débutant par L01 (cytostatiques, thérapies ciblées et autres anticancéreux) ou L02 (hormonothérapie) ont été prises en compte dans le calcul du montant des dépenses des anticancéreux de la liste en sus.

Ainsi une molécule anticancéreuse classée en L04 (immunosuppresseur) n'a pas été comptabilisée cette année, il s'agit du lenalidomide (Revlimid®) indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

Ses dépenses représentent 1 522 938 euros dans le public et 78 585 euros dans le privé qui sont des montants faibles au regard des montants totaux remboursés pour les médicaments anticancéreux de la liste en sus.

NOTE

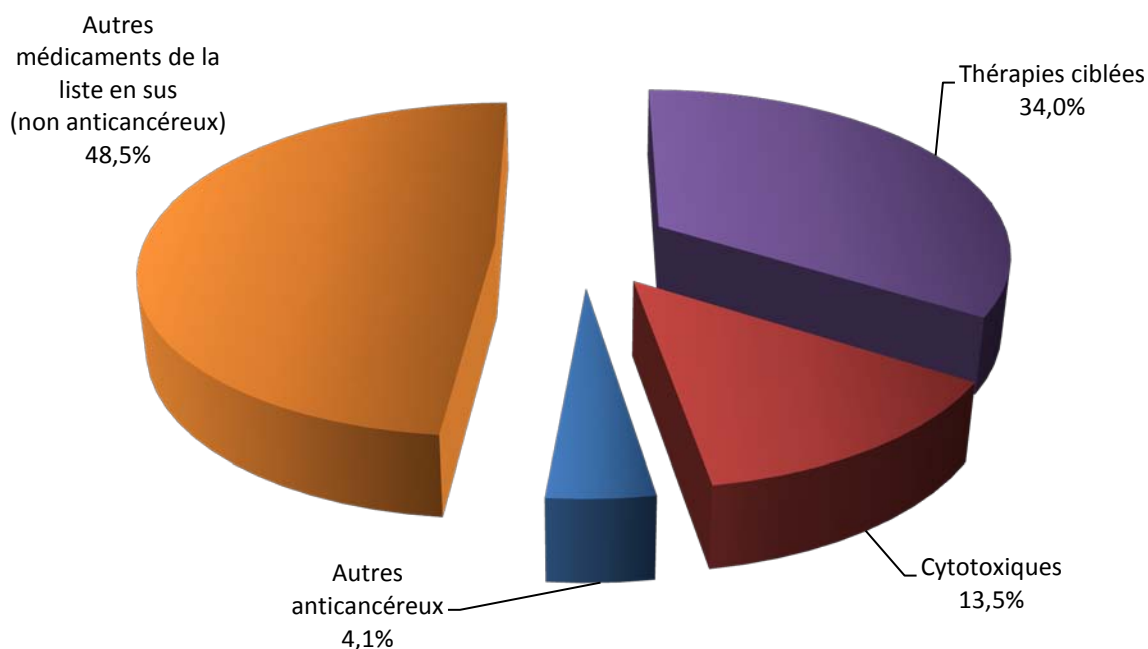
Le docetaxel est un cytotoxique appartenant à la liste en sus.

En septembre 2011, le brevet de la molécule est passé dans le domaine public permettant l'arrivée de génériques sur le marché. Une réduction progressive de son prix a été anticipée par le laboratoire dès juin 2011 (-55 % environ). La molécule a été radiée de la liste en sus en mars 2012.

Concernant le secteur public, les molécules anticancéreuses représentent la part la plus importante des molécules onéreuses remboursées « en sus des GHS ». En 2011, les anticancéreux représentent 51,5 % du coût total des molécules remboursées de la liste en sus avec une dépense qui s'élève à 1 028 272 951 euros, sur les 1 995 567 037 euros de la liste en sus toutes classes thérapeutiques confondues pour le secteur public. Les thérapies ciblées représentent à elles seules 34 % des dépenses de la liste en sus.

Figure 10. Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur public en 2011

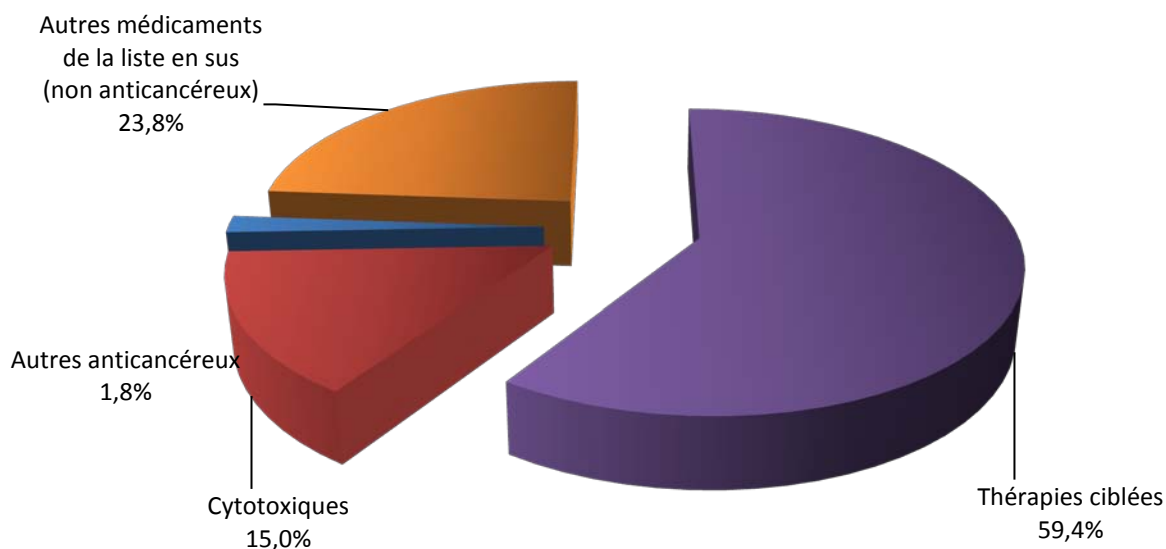
Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2011. Traitement INCa 2012



Concernant le secteur privé, les traitements anticancéreux ont représenté une dépense de 415 973 653 euros sur un montant total de la liste en sus du secteur privé de 545 927 415 euros. Ces traitements représentent alors 76,2 % de la liste en sus, les thérapies ciblées représentant à elles seules environ 60 % du montant de la liste en sus.

Figure 11. Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur privé en 2011

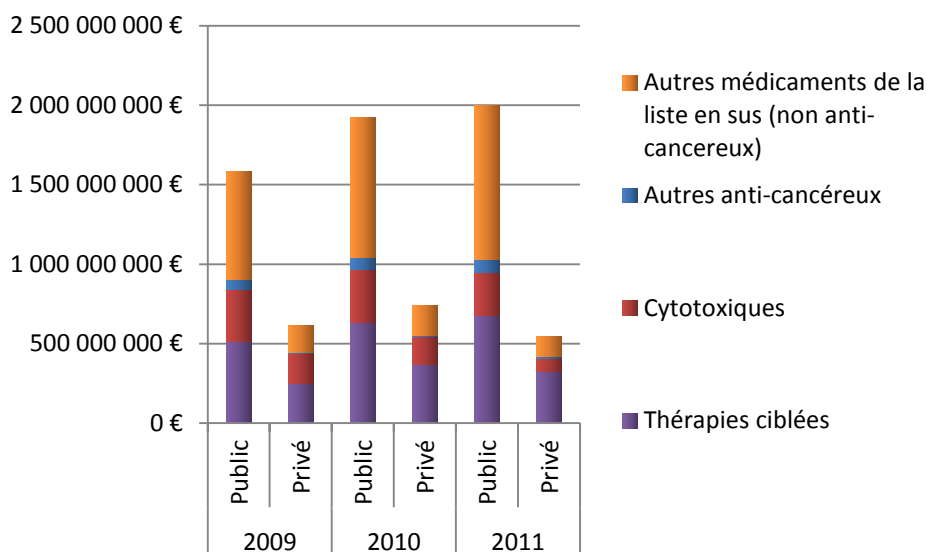
Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2011. Traitement INCa 2012



En 2011, le montant total des anticancéreux de la liste en sus n'a pas augmenté dans le secteur public alors qu'il a fortement diminué pour le secteur privé par rapport à 2010. Les données qui peuvent expliquer ce phénomène sont pour les cytotoxiques la chute très importante du prix d'achat du docetaxel qui a eu un impact important. Dans le public, l'augmentation du montant dépensé pour les thérapies ciblées compense cette diminution.

Figure 12. Répartition des dépenses de 2008 à 2011 des molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS par type d'établissement

Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2011. Traitement INCa 2012



En 2011, pour la première fois depuis 2004 les dépenses liées aux anticancéreux ont connu un repli de 3 % en moyenne par rapport à 2010.

2.3.1. Secteur MCO

◆ Secteur public

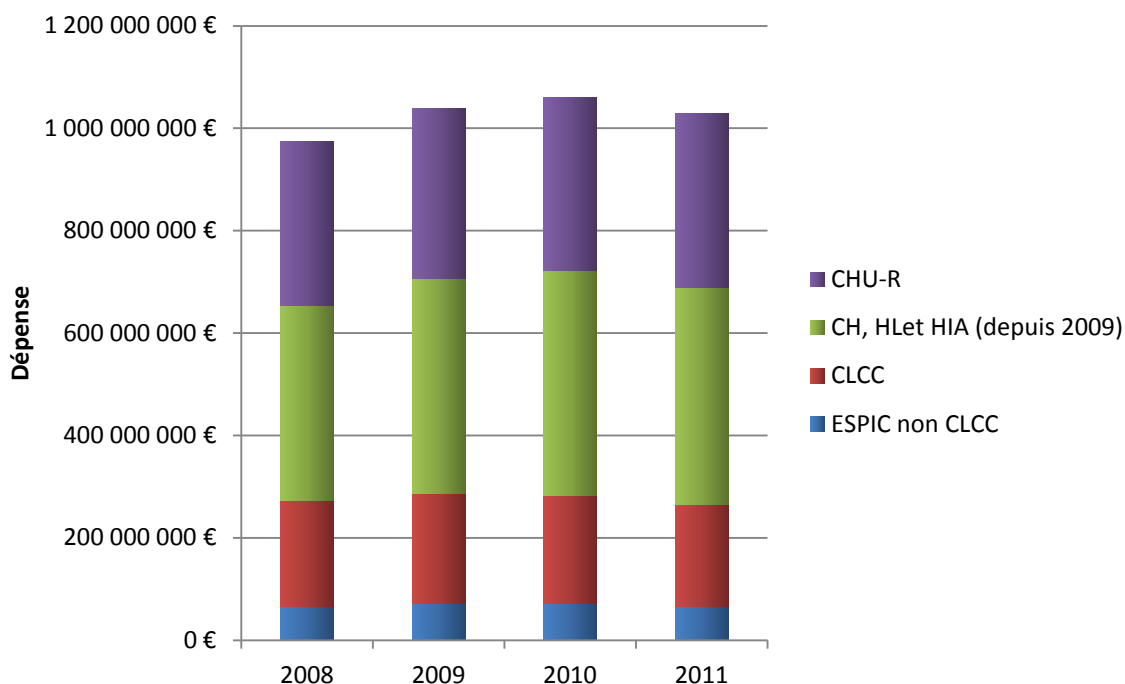
Deux tendances sont à observer sur la Figure 13, une phase croissante des dépenses entre 2008 et 2010 et une réduction des dépenses en 2011. Ces deux tendances s'expliquent par des mécanismes différents.

La croissance notable sur la période antérieure et la phase de stabilisation sur 2009/2010 doivent s'interpréter en tenant compte d'un recueil plus exhaustif de la dispensation nominative par les pharmacies hospitalières au cours du temps (phénomène d'apprentissage) couplé à une hausse « naturelle » des dépenses de santé.

La réduction des dépenses observée au cours de l'année 2011 s'explique essentiellement par la chute du brevet du docetaxel¹² dans le domaine public entraînant l'arrivée de génériques de cette molécule et la réduction de 55 % de son prix. Il est à noter que le docetaxel qui occupait la 4^e position en 2010, est passé en 7^e position en 2011 avec une part de 5,5 % des dépenses totales des anticancéreux (contre 11 % en 2010). Cette baisse est principalement liée à la chute du prix de remboursement de la molécule allant de 693,3 euros à 277,3 euros pour la boîte de comprimés 80 mg (UCD 9 178 099) en septembre 2011.

Figure 13. Répartition des dépenses de médicaments de la liste en sus selon le type d'établissement public entre 2008 et 2011

Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2011. Traitement INCa 2012



12 Un encadré a été réalisé pour le docetaxel page 33, s'y référer pour toutes les informations complémentaires relatives à cette molécule.

En 2011, 65,9 % des coûts sont concentrés sur les thérapies ciblées de la liste en sus (cf. annexe 1).

Sur le plan qualitatif, les dépenses effectuées par les établissements de santé selon les catégories d'anticancéreux évoluent. En 2011, les thérapies ciblées représentent 65,9 % des dépenses liées aux achats d'anticancéreux appartenant à la liste en sus. Cette dépense est en augmentation par rapport à 2010 (61 % en 2010).

Au fil des années, la place des molécules classiques dites cytotoxiques en volume de dépenses a diminué au profit des thérapies ciblées.

Ces évolutions proviennent soit d'effet prix soit d'un effet volume soit d'une combinaison de ces deux effets.

Un des éléments explicatifs de cette évolution est la dynamique de la liste en sus avec les inscriptions et les radiations qui se sont réalisées ces dernières années.

Entre 2009 et 2011, cinq anticancéreux ont été inscrits sur la liste en sus :

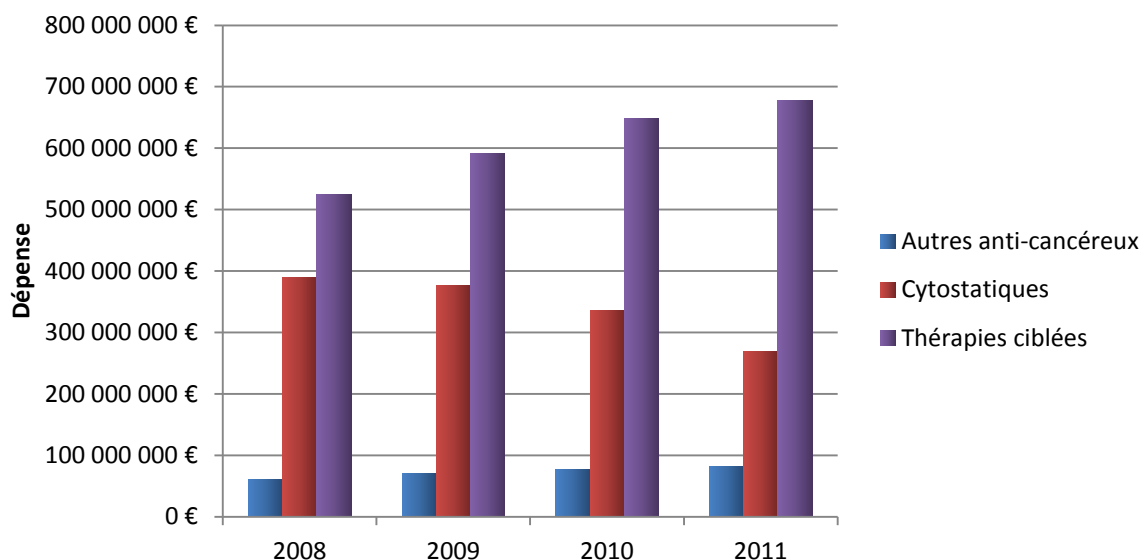
- 2009 : la pentostatine (Nipent®, autre anticancéreux) et l'azacitidine (Vidaza®, cytotatique) ;
- 2010 : la vinflunine (Javlor®, cytotatique) ;
- 2011 : la bendamustine (Levact®, cytotatique) et la trabectedine (Yondelis®, cytotatique).

Sur la même période, huit anticancéreux ont été radiés de cette liste en sus :

- 2010 : l'oxaliplatine (Eloxatine®, autre anticancéreux), l'épirubicine (Farmorubicine®, cytotatique), fludarabine (Fludara®, cytotatique), la vinorelbine (Navelbine®, cytotatique), le paclitaxel (Paxène®, cytotatique), le paclitaxel (Taxol®, cytotatique) ;
- 2011 : l'irinotecan (Campto®, autre anticancéreux) et la gemcitabine (Gemzar®, cytotatique).

Figure 14. Répartition des dépenses de 2008 à 2011 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS (hors secteur privé)

Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2011. Traitement INCa 2012

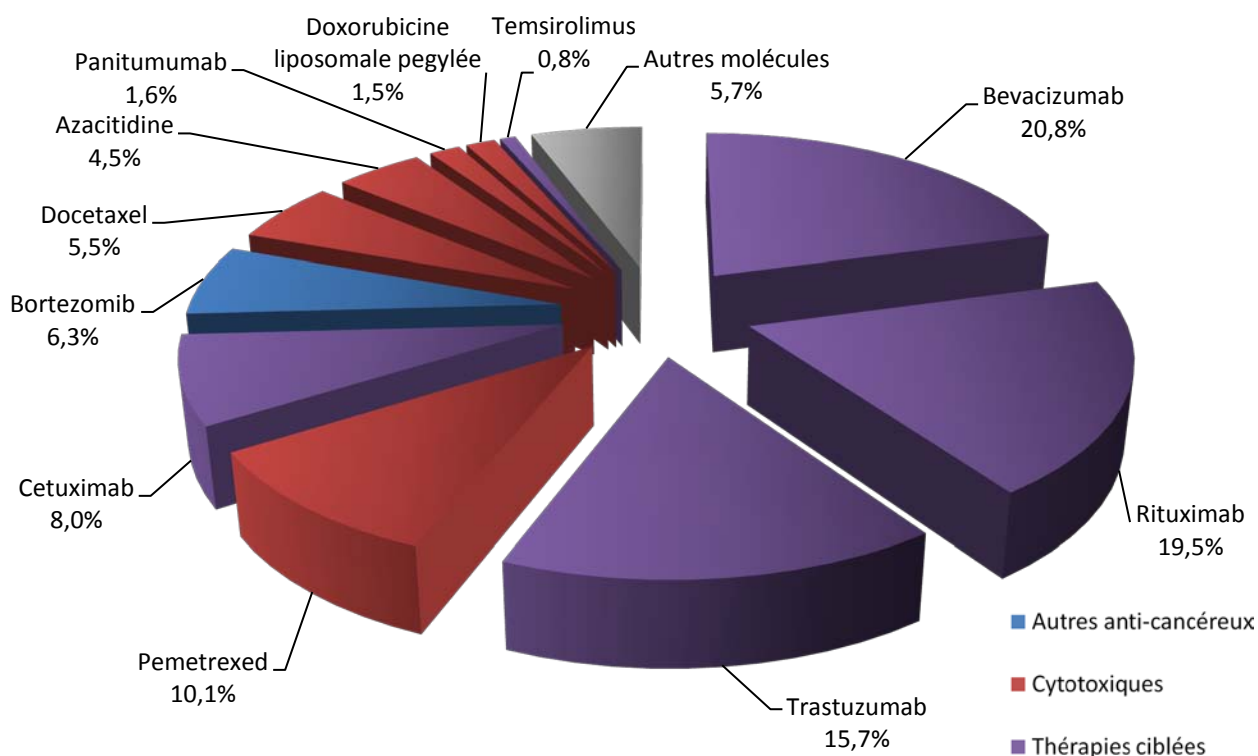


Les dépenses liées aux molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS restent concentrées sur très peu de molécules.

Dix molécules de la liste en sus se partagent 94,3 % des dépenses totales de cette liste, 1 028 272 951 euros (ces mêmes molécules représentaient 92 % en 2010).

Figure 15. Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2011

Source : ATIH-FICHCOMP 2011. Traitement INCa 2012



Cinq molécules représentent 74 % des dépenses en 2011. Quatre de ces cinq molécules sont dites « traçantes de pratique », car leurs utilisations et leurs indications thérapeutiques se font majoritairement dans un type de cancer :

- Rituximab (Mabthera®) : 19,5 % soit 200 033 958 euros, indiqué notamment dans le traitement de cancers hématologiques, mais aussi dans certaines pathologies auto-immunes non tumorales ;
- Trastuzumab (Herceptin®) : 15,7 % soit 161 941 312 euros, indiqué dans le cadre du traitement des cancers du sein et de l'estomac ;
- Pemetrexed (Alimta®) : 10,1 % soit 103 766 430 euros, indiqué dans le cadre du traitement des cancers du poumon ;
- Cetuximab (Erbix®) : 8 % soit 82 440 576 euros, indiqué notamment dans le cadre du traitement des cancers colorectaux ;
- Bevacizumab (Avastin®) représente 20,8 % soit 214 036 528 euros des dépenses et est indiqué pour de nombreux cancers notamment cancers du sein, colorectaux, du rein, du poumon et de l'ovaire.

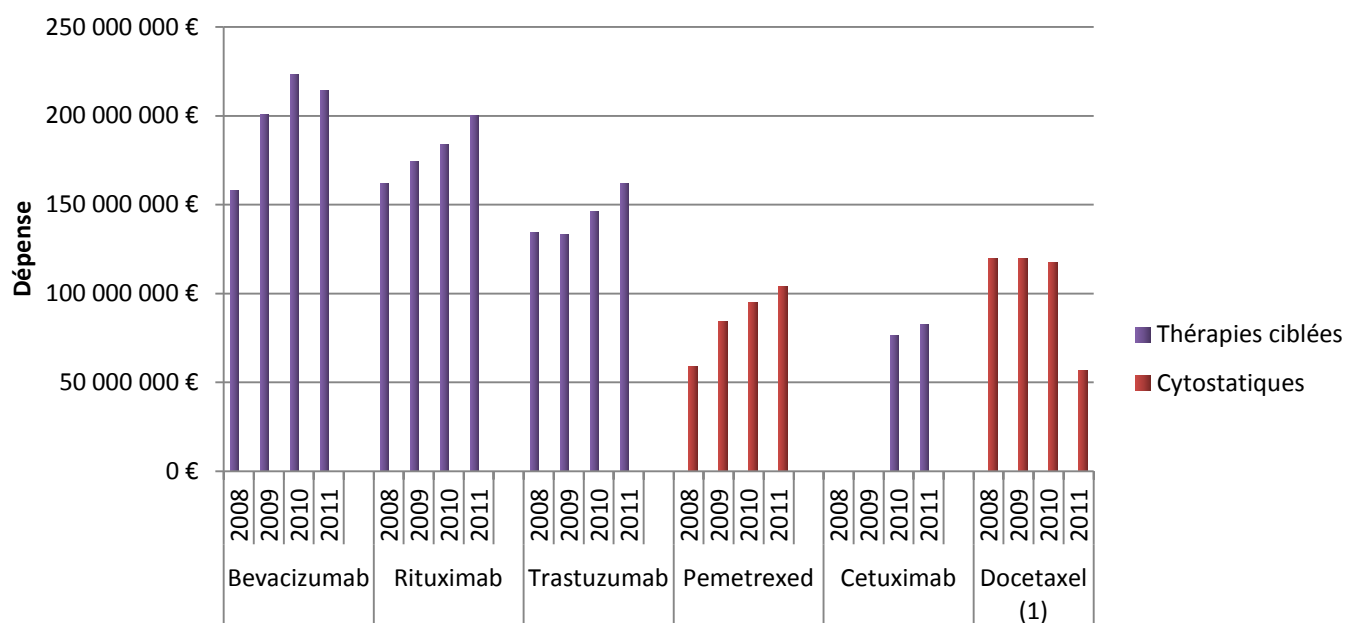
Quatre de ces cinq médicaments sont des thérapies ciblées, seul le pemetrexed (Alimta®) est un cytotoxique.

Entre 2010 et 2011, quatre anticancéreux ont connu une croissance de leur coût global comprise entre 8 et 11 %, en valeur absolue sur l'année (rituximab +8,8 %, trastuzumab +10,8 %, pemetrexed +9,3 % et cetuximab +8,2 %). Le bevacizumab (Avastin®) a connu un léger repli -4,2 %. Le docetaxel a très fortement chuté -51,7 % ce qui a contribué à la réduction générale de 3 % des dépenses liées à l'ensemble des anticancéreux de la liste en sus sur l'année 2011.

Les évolutions réglementaires qu'ont connues ces molécules peuvent expliquer ces variations. Elles sont décrites page 39.

Figure 16. Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS, plus le docetaxel, entre 2008 et 2011 (Hors secteur privé)

Source : ATI-H-FICHCOMP 2008-2011. Traitement INCa 2012



(1) De 2008 à 2010 les 5 anticancéreux ayant engendré le plus de dépenses sont restés les mêmes. En 2011 le cetuximab pour la première fois prend la cinquième place, le docetaxel passant en septième position suite à la réduction de son prix.

◆ Secteur privé

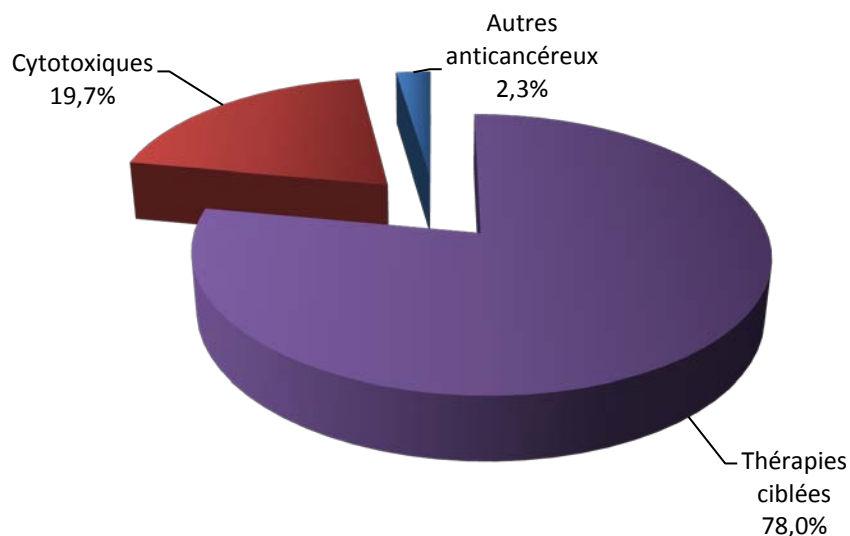
Dans le secteur privé, le nombre de séances et de séjours en 2011 est de 708 915, soit une évolution de -2,3 % (pour rappel, le secteur public a lui connu une hausse de 6,4 % du nombre de séances et de séjours).

En 2011, les anticancéreux ont représenté 76,2 % des dépenses des médicaments de la liste en sus dans le secteur privé avec une dépense qui s'élève à 415 973 653 euros.

La part des thérapies ciblées s'élève à 78 % dans les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus dans le secteur privé.

Figure 17. Répartition des dépenses en 2011 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus dans le secteur privé

Source : ATIH-RSFA 2011. Traitement INCa 2012

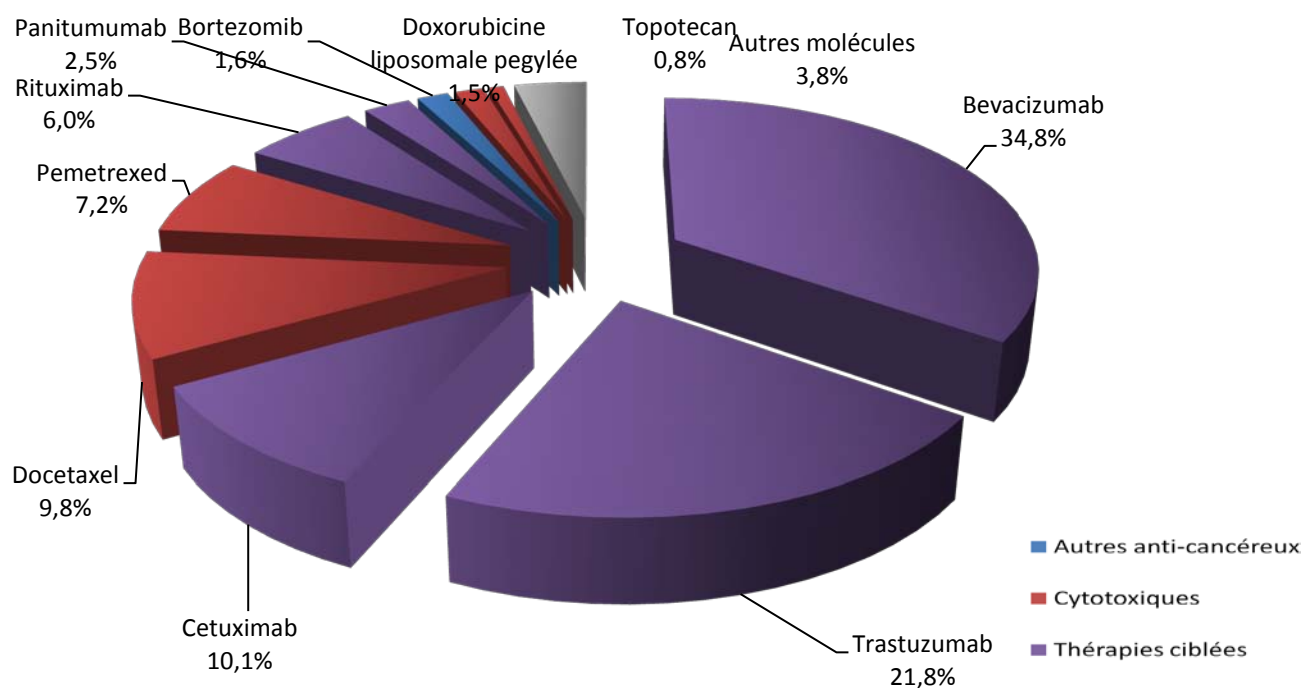


Quatre molécules représentent plus de 75 % des dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus, dans le privé. Les dépenses sont donc concentrées sur moins de molécules que pour le public.

Comparativement à la répartition des dépenses dans le secteur public, bevacizumab est également en première position, rituximab est classé septième (deuxième pour le public) traduisant la faible activité d'hématologie dans le secteur privé, et le cetuximab représente une part plus importante des dépenses dans le privé dépassant cette année le docetaxel nouvellement générique.

Figure 18. Répartition des dépenses des 10 premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS du Secteur privé en 2011

Source : ATIH-RSFA 2011. Traitement INCa 2012

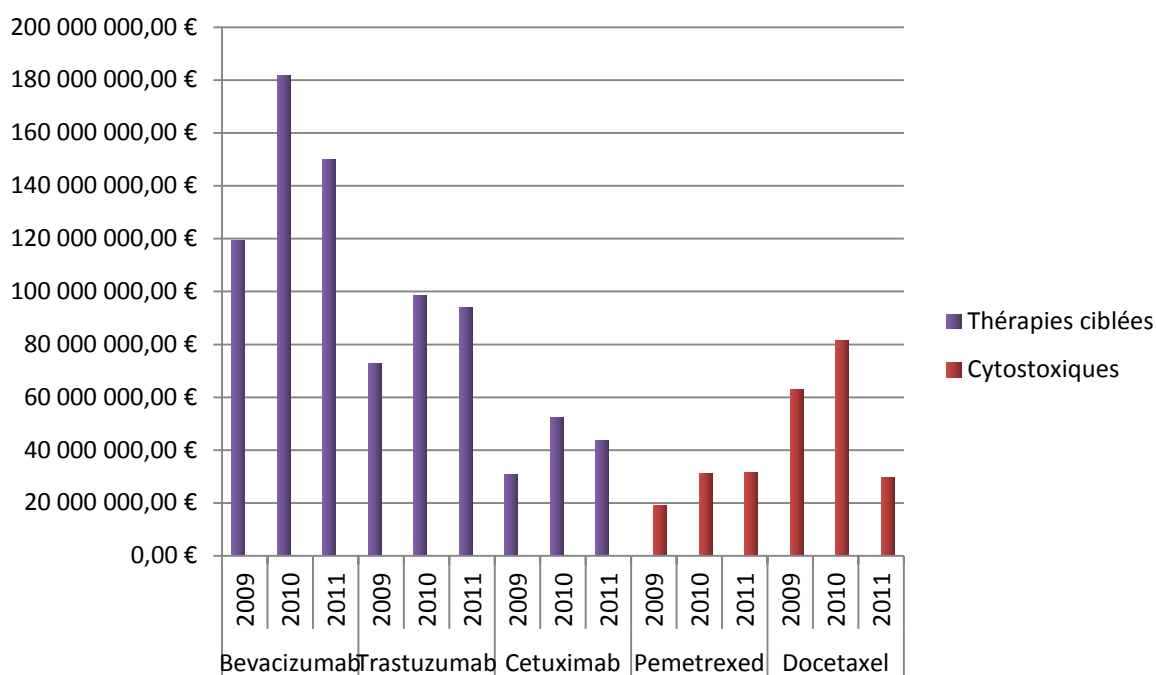


Les évolutions réglementaires qu'ont connues ces molécules peuvent expliquer ces variations. Elles sont décrites page 39.

Quatre des cinq spécialités anticancéreuses de la liste en sus ayant engendré le plus de dépenses pour le secteur privé sont les mêmes que pour le secteur public (dans l'ordre de dépenses pour le secteur public, il s'agit du bevacizumab, du rituximab, du trastuzumab et enfin du pemetrexed). La seule différence provient du docetaxel qui est la 5^e spécialité (7^e dans le public) et qui remplace le cetuximab.

Figure 19. Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS entre 2009 et 2011 (secteur privé)

Source : ATIH-RSFA 2011. Traitement INCa 2012



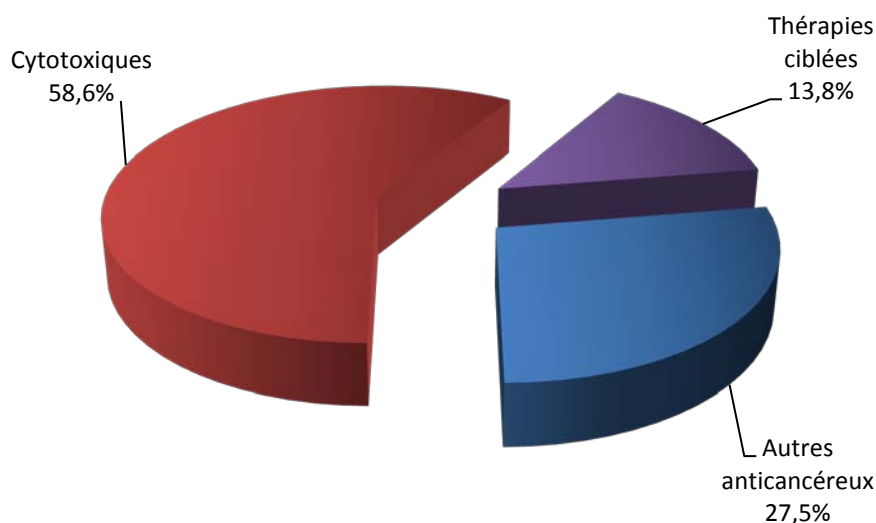
2.3.2. Hospitalisation à domicile

En 2011, l'administration de chimiothérapie en HAD représente 3 % de l'activité globale d'administration des traitements anticancéreux dans un cadre hospitalier (HAD en termes de journées et MCO en termes de séances).

En 2011, les dépenses relatives aux molécules anticancéreuses de la liste en sus dans les établissements HAD s'élèvent à 17 528 344 euros (contre 16,2 millions en 2010). Cela représente environ 1,2 % des dépenses cumulées de médicaments anticancéreux des établissements MCO publics et privés. Contrairement à ce que l'on peut observer dans le secteur MCO où les thérapies ciblées sont majoritaires (public = 65,9 %; privé = 75 %), 60 % des dépenses concernent des cytotoxiques et les thérapies ciblées ne représentent que 17 % des coûts liés aux anticancéreux administrés en HAD selon les données de l'application internet SNATIH.

Figure 20. Répartition des dépenses 2011 par catégories d'anticancéreux de la liste en SUS dans les établissements HAD (Secteurs public et privé)

Source : ATIH-HAD 2011. Traitement INCa 2012



2.3.3. Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux de la liste en sus les plus coûteux

L'augmentation de la survie des personnes sous traitement, les durées de traitement plus longues, les extensions d'indications thérapeutiques des autorisations de mise sur le marché, voire leurs valorisations par les ASMR sont des éléments d'explication des évolutions des dépenses par les établissements de santé. Toutefois, l'INCa ne dispose pas de données qualitatives et quantitatives exhaustives sur les utilisations de ces médicaments pour réaliser une analyse plus précise des évolutions de niveau de dépenses.

Les évolutions réglementaires depuis 2009 pouvant avoir un impact sur les dépenses des établissements de santé en 2011 sont présentées ici pour les 5 molécules les plus coûteuses du secteur privé et du secteur public.

◆ Bevacizumab

L'Avastin® (bevacizumab) a obtenu deux extensions d'indication d'AMM européenne dans le **cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif**, deux indications accordées, une en association avec le carboplatine et le paclitaxel (avis du 19/12/2011) et une en association avec la gemcitabine et le carboplatine (avis du 24/10/2012).

En ce qui concerne le **cancer du sein métastatique**, la révision du rapport bénéfice/risque conduite par l'EMA a conclu, fin 2010, que le bevacizumab en combinaison avec le docetaxel ne devrait plus être utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique avec un maintien de son utilisation avec le paclitaxel. Depuis une extension d'indication a été accordée, il s'agit de son association avec la capécitabine (29/06/2011).

◆ Rituximab

Le rituximab (Mabthera®) a obtenu trois extensions d'indication d'AMM européenne :

- **leucémie lymphoïde chronique** en association à une chimiothérapie non précédemment traitée (23/02/2009) et réfractaire ou en rechute (21/08/2009). L'indication de première ligne a reçu un niveau d'ASMR IV par la Commission de la transparence (avis du 27/01/2010) puis réévalué à un niveau d'ASMR III (avis du 25/05/2011). **Lymphome non hodgkinien stade III/IV** précédemment traité par un traitement d'induction (25/10/2010).

◆ Trastuzumab

Le trastuzumab (Herceptin®) a obtenu trois extensions d'indication d'AMM européenne :

- **adénocarcinome métastatique de l'estomac** en association avec la capecitabine ou le 5-Fu et au cisplatine (19/01/2010) ;
- **sein HER2+** (avis du 20/04/2011), une indication en association avec le docetaxel ou le paclitaxel après une chimiothérapie adjuvante (doxorubicine plus cyclophosphamide) et une indication en association à une chimiothérapie adjuvante (docetaxel plus carboplatine).

◆ Pemetrexed

Le pemetrexed (Alimta®) a obtenu deux extensions d'indication d'AMM européenne :

- **poumon non à petites cellules (CPNPC)**, deux indications, une en traitement de maintenance et une en seconde ligne de traitement après chimiothérapie à base de sels de platine (02/07/2009 et 24/10/2011). L'indication de traitement de maintenance a reçu un niveau d'ASMR IV par la Commission de la transparence (avis du 05/05/2010).

◆ Cetuximab

Le cetuximab (Erbix®) n'a pas eu d'extension d'indication récente.

◆ Docetaxel

Le docetaxel (Taxotère®) a obtenu une extension d'indication d'AMM européenne. Il s'agit d'une association à la doxorubicine et au cyclophosphamide pour traiter le cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire (01/07/2010).

NOTE

Selon le rapport d'expertise de l'ANSM, « Analyse des ventes de médicaments en France », publié en octobre 2012, les médicaments entrant dans la prise en charge des personnes atteintes par un cancer (antinéoplasiques et immunomodulateurs : classe ATC L01, L02, L03, L04) représentent 38,5 % du chiffre d'affaires réalisé à l'hôpital. Ce dernier étant estimé à 5,9 milliards d'euros, la part cancer est alors d'environ 2,2715 milliards d'euros.

CE QU'IL FAUT RETENIR

de l'évolution des dépenses liées aux anticancéreux dispensés à l'hôpital en France en 2011

- en 2011, pour la première fois depuis 2004 les dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus ont connu un repli de 9 % en moyenne par rapport à 2010
- le montant total de la liste en sus en 2011 s'élève à 2 541 494 452 euros dont 1 995 567 037 euros pour le public et 545 927 415 pour le privé
- dans le secteur public, 51,5 % de ce montant concernent les spécialités anticancéreuses (classes L01 et L02), les seules thérapies ciblées représentant 34 %. Le montant dépensé pour les anticancéreux de la liste en sus a peu varié par rapport à l'an dernier pour ce secteur
- dans le secteur privé, 76,2 % concernent les spécialités anticancéreuses (classes L01 et L02) dont environ 60 % pour les thérapies ciblées
- le docetaxel a eu un impact important sur le budget que représente l'achat des spécialités au sein de la liste en sus, la chute de son brevet dans le domaine public a induit une chute des dépenses liées aux cytotoxiques de la liste en sus autant pour le secteur public que pour le secteur privé

Le secteur public

La part des thérapies ciblées dans le montant dépensé par les établissements de santé pour les anticancéreux de la liste en sus, continue de s'accroître pour atteindre près des deux tiers de celle-ci.

Les dépenses sont concentrées sur très peu de molécules. En effet, les 10 médicaments les plus coûteux représentent 95 % du total des dépenses pour des anticancéreux de la liste en sus et cinq molécules représentent à elles seules les ¾ des dépenses.

(Note : 34 spécialités anticancéreuses ayant un code ATC commençant par L01 ou L02 sont inscrites sur la liste en sus cf. annexe page 71).

Le secteur privé

La part des thérapies ciblées dans le montant dépensé par les établissements de santé pour les anticancéreux de la liste en sus est d'environ 80 %.

À l'instar du secteur public, les dépenses du secteur privé sont concentrées sur très peu de spécialités. En effet, les 10 médicaments les plus coûteux représentent 96 % du total des dépenses pour des anticancéreux de la liste en sus et cinq molécules représentent à elles seules les trois quarts des dépenses.

L'hospitalisation à domicile

Le montant dépensé par l'HAD pour les médicaments anticancéreux sur la liste en sus est de 17 528 344 euros soit 0,7 % des dépenses cumulées des secteurs public et privé pour une activité représentant 1,2 % de l'activité globale.

2.4. Analyse des dépenses liées aux anticancéreux en ville

NOTE

Les termes « coût » et « dépense » utilisés dans ce rapport correspondent pour l'hôpital au montant des achats d'anticancéreux de l'hôpital à l'industrie pharmaceutique, et pour la ville, il correspond au montant remboursé par le régime général de l'assurance maladie

2.4.1. La rétrocession

NOTE

Cette année, par souci d'harmonisation, seules les molécules ayant un code ATC (classification OMS) débutant par L01 (cytostatiques, thérapies ciblées et autres anticancéreux) ou L02 (hormonothérapie) ont été prises en compte dans le calcul du montant des dépenses des anticancéreux de la liste de rétrocession.

Ainsi, deux molécules anticancéreuses classées en L04 (immunosuppresseur) n'ont pas été comptabilisées, il s'agit du :

- lenalidomide Revlimid® (cf. note page 31), le médicament est aussi délivré en rétrocession et a représenté en 2011, 114 510 433 euros ;
- thalidomide Thalidomide® qui a obtenu une AMM européenne en avril 2008 dans le traitement des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Ses dépenses représentent un montant de 12 341 020 euros. Il convient de noter que ces dépenses couvrent aussi les 18 indications hors AMM et hors cancérologie autorisées à la prise en charge dérogatoire, après avis de la Haute Autorité de santé et consultation de l'ANSM.

Le montant total des remboursements pour des médicaments anticancéreux placés sur la liste de rétrocession est de 51 077 724 euros, si on ne considère que les classes ATC L01 et L02. En incluant le thalidomide et le lenalidomide, ce montant est alors de 177 929 177 euros.

Les données concernant les médicaments placés sur la liste de rétrocession sont présentées pour la première année.

Bien que ces spécialités soient délivrées par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé, elles sont dispensées aux patients non hospitalisés (c'est-à-dire en ambulatoire). Ainsi, il est considéré que ces spécialités sont à usage de ville.

Ce système a été instauré pour permettre aux patients d'avoir un accès facilité aux médicaments n'exigeant pas un circuit hospitalier strict en leur permettant d'avoir une dispensation à domicile de ces molécules, et en leur donnant ainsi accès à des conseils de proximité donnés par le pharmacien hospitalier.

En 2011, le montant global des remboursements réalisés par l'Assurance maladie, toutes spécialités médicales confondues, pour des médicaments placés sur la liste de rétrocession était de 1 374 823 016 euros, en hausse d'environ 5 % par rapport à 2010 (1 315 317 392 euros). Ainsi, les médicaments anticancéreux de la liste de rétrocession représentent 3,7 % du total des remboursements réalisés pour des médicaments de la liste de rétrocession, en ne considérant que les classes L01 et L02, et 12,9 % en incluant thalidomide et lenalidomide.

Il existe une forte prépondérance de la classe des cytotoxiques et de la voie d'administration *per os*. Ces données montrent que le témozolomide, médicament cytotoxique oral utilisé pour traiter les tumeurs cérébrales a représenté à lui seul un coût de 37 024 725 euros sur les 51 077 724 que représente la liste de rétrocession pour les médicaments anticancéreux (soit 72,5 % de la liste).

NOTE

Le témozolomide (Temodal®) est un anticancéreux oral appartenant à la catégorie des cytotoxiques (agent alkylant). Ce médicament a obtenu une AMM le 26/01/1999. Ses indications sont le glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association à la radiothérapie, puis en traitement en monothérapie et de gliome malin, tel que le glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard. Le médicament n'a jamais été inscrit sur la liste en sus.

Figure 21. Répartition de la somme des montants remboursés par l'Assurance maladie par classe pharmacologique de la chimiothérapie rétrocédée pour 2010 et 2011

Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2011. Traitement INCa 2012

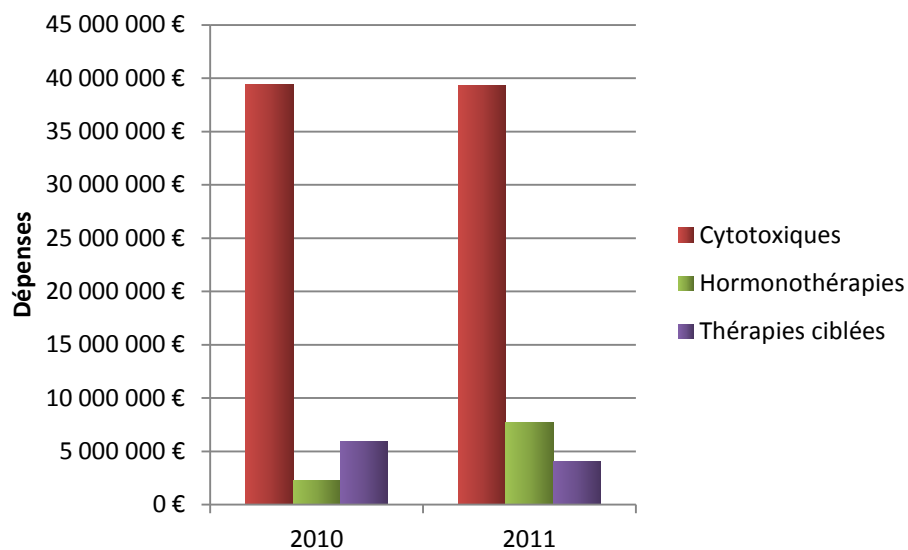
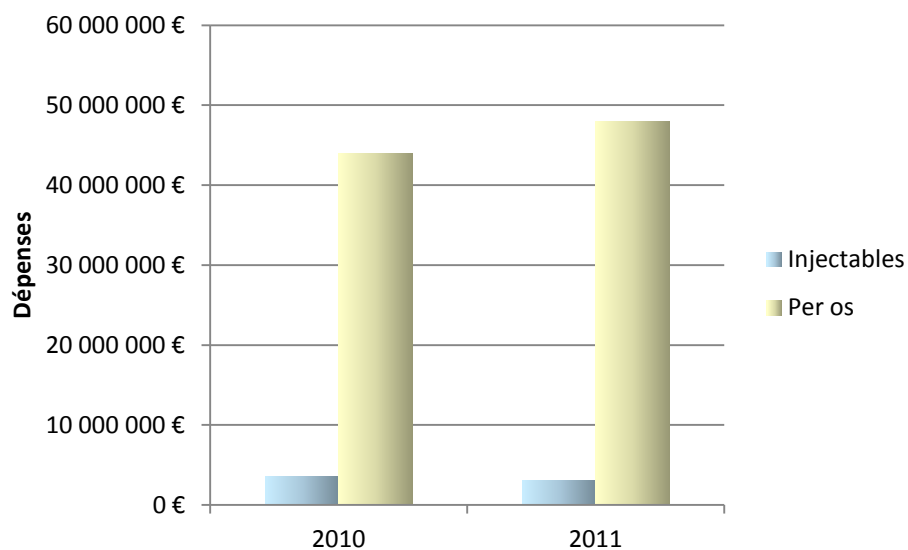


Figure 22. Répartition de la somme des montants remboursés par l'Assurance maladie selon la voie d'administration de la chimiothérapie rétrocédée pour 2010 et 2011

Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2011. Traitement INCa 2012



2.4.2. L'officine

◆ Anticancéreux délivrés à l'officine : consommation totale

Les données concernant les médicaments délivrés pour la ville (officine seule) sont présentées avec des chapitres spécifiques selon la voie d'administration. Toutefois, ces données sont issues du régime général de l'Assurance maladie et ne concernent donc qu'environ 73 % de la population totale.

NOTE

Quatorze molécules de thérapies ciblées, toutes inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ou apparentées (ciblant une voie de signalisation intracellulaire), sont sous forme *per os* délivrées en ville et ont été autorisées depuis 2001.

Dix disponibles en 2011 entrent dans l'analyse du rapport :

- novembre 2001 : imatinib (Glivec®) ;
- septembre 2005 : erlotinib (Tarceva®) ;
- juillet 2006 : sorafenib (Nexavar®) ;
- juillet 2006 : sunitinib (Sutent®) ;
- novembre 2006 : dasatinib (Sprycel®) ;
- septembre 2007 : nilotinib (Tasigna®) ;
- juin 2008 : lapatinib (Tyverb®) ;
- juin 2009 : gefitinib (Iressa®) ;
- août 2009 : everolimus (Afinitor®) ;
- juin 2010 : pazopanib (Votrient®) ;

Quatre ont obtenu une AMM en 2012 :

- février 2012 : vandetanib (Caprelsa®) ;
- février 2012 : vemurafenib (Zelboraf®) ;
- septembre 2012 : axitinib (Inlyta®) ;
- octobre 2012 : crizotinib (Xalkori®).

REMARQUE : une seule ITK est sous forme injectable, elle est inscrite sur la liste en sus, il s'agit du temsirolimus (Torisel®) (AMM novembre 2007).

Selon le rapport d'expertise de l'ANSM, « Analyse des ventes de médicaments en France » publié en octobre 2012, les médicaments entrant dans la prise en charge des personnes atteintes par un cancer (antinéoplasiques et immunomodulateurs : classe ATC L01, L02, L03, L04) représentent 11,8 % du chiffre d'affaires réalisé à l'officine. Ce dernier étant estimé à 21,7 milliards d'euros, la part cancer est alors d'environ 2,56 milliards d'euros.

En 2011, le montant total des remboursements réalisés, toutes spécialités confondues, par le régime général de l'assurance maladie était de **15 543 442 546 euros**, valeur en hausse de 0,1 % par rapport à 2010.

Parmi ces remboursements, **778 969 479 euros** étaient consacrés à des anticancéreux soit environ 5 % des remboursements toutes spécialités médicales confondues.

La moitié du montant total des remboursements pour des anticancéreux est concentré sur les thérapies ciblées (47 % en 2010). De même, 80 % de ces dépenses vont concerner les thérapies *per os*.

Figure 23. Répartition de la somme des montants remboursés par l'Assurance maladie selon la classe pharmacologique de la chimiothérapie dispensée à l'officine en 2011

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2011. Traitement INCa 2012

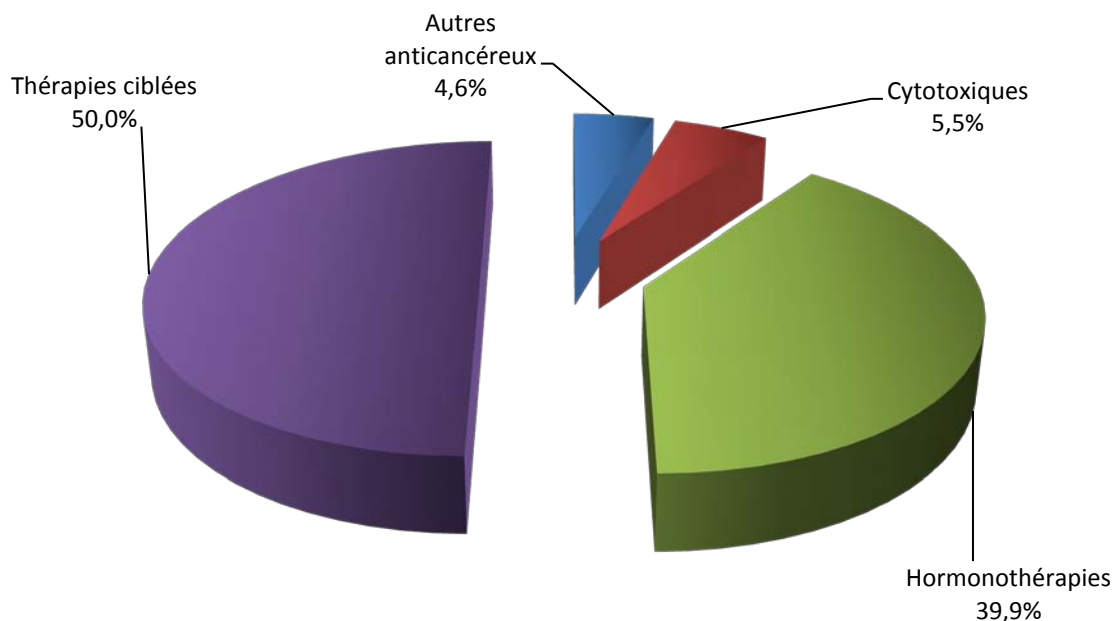
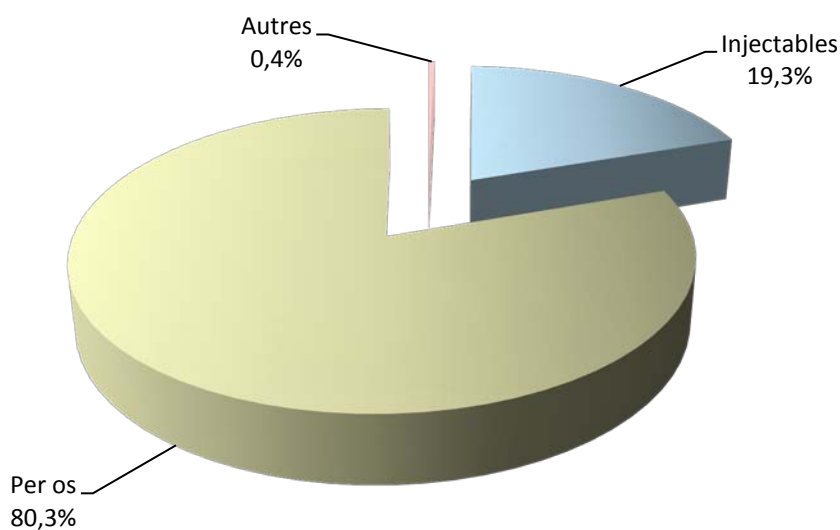


Figure 24. Répartition de la somme des montants remboursés par l'Assurance maladie par voie d'administration de la chimiothérapie délivrée à l'officine pour l'année 2011

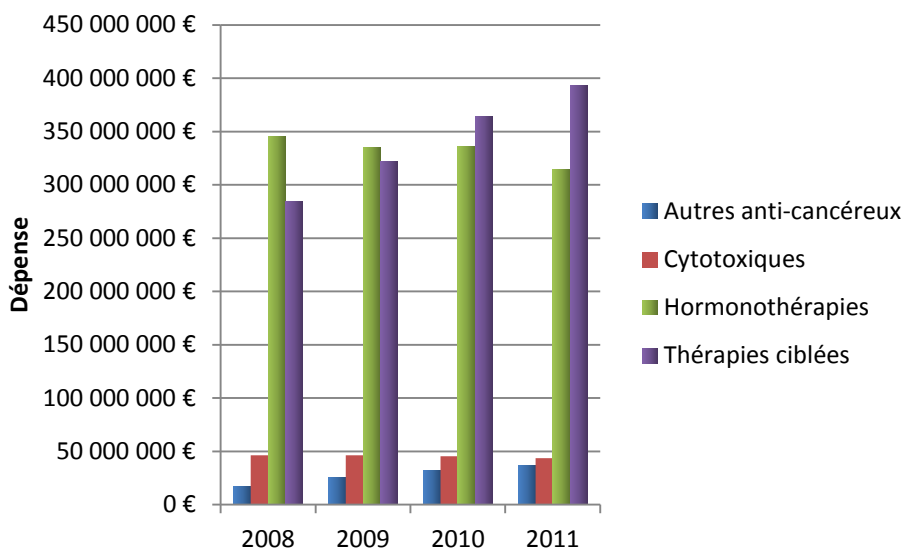
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2011. Traitement INCa 2012



La part croissante des dépenses des médicaments anticancéreux en ville est portée majoritairement par les thérapies ciblées et l'hormonothérapie ; si la dépense en hormonothérapie reste stable depuis 2008, les dépenses des thérapies ciblées croissent au fil des années.

Figure 25. Répartition des dépenses remboursées par le régime général par classes pharmacologiques entre 2008 et 2011 pour le marché officinal

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012



En 2011, 68 % des dépenses des médicaments anticancéreux vendus pour la ville (du régime général) sont concentrées sur 10 molécules (73 % en 2010).

Figure 26. Répartition des dépenses des 10 anticancéreux les plus coûteux du marché officinal en 2011

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2011. Traitement INCa 2012

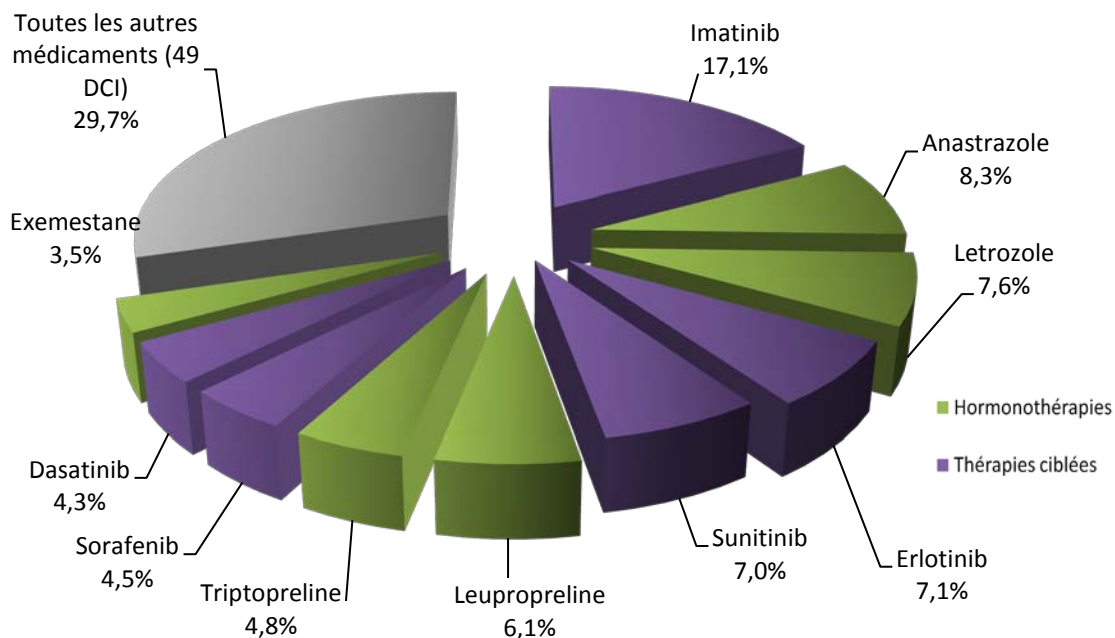
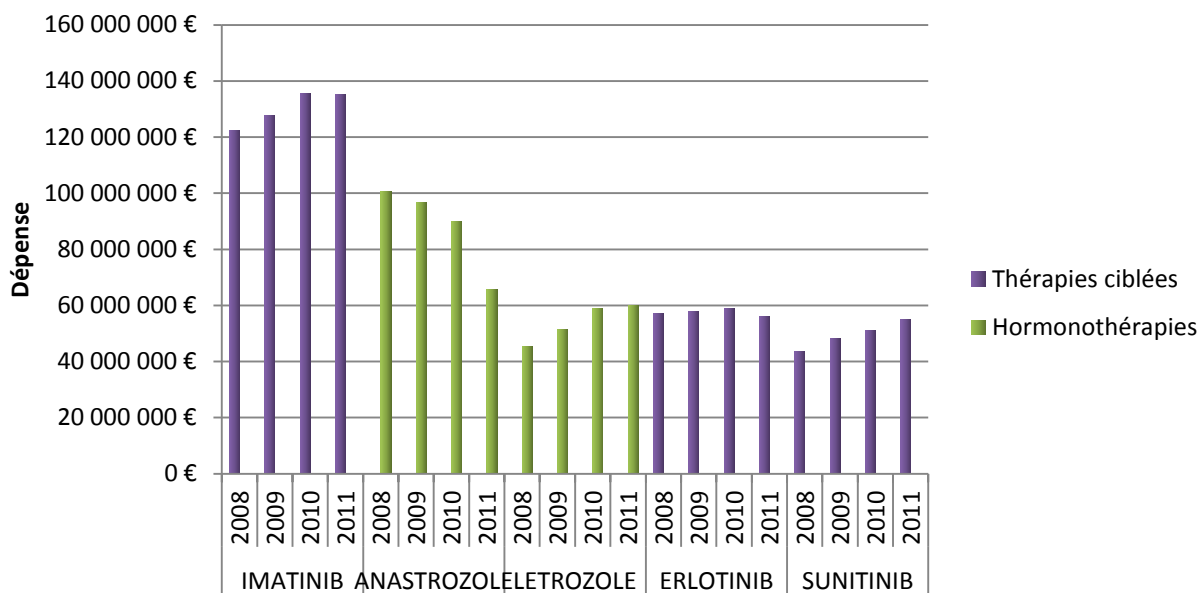


Figure 27. Évolution des dépenses des 5 anticancéreux les plus prescrits en 2011 (pour la ville)

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012



◆ Anticancéreux délivrés à l'officine : chimiothérapie *per os*

La dépense liée aux anticancéreux *per os* dispensés à l'officine en 2011 est de 623 655 802 euros.

Cette dépense a connu une forte croissance ces dernières années, +13,1 % entre 2008 et 2011, avec cependant un ralentissement la hausse n'étant que de 0,2 % entre 2010 et 2011. Ce phénomène est dû en particulier à la classe des thérapies ciblées (+38,6 % entre 2008 et 2011 et +8,06 % par rapport à 2010). Alors que sur la même période (2008/2011) l'hormonothérapie a perdu 16,5 %, dont 12,6 % uniquement entre 2010 et 2011.

En 2011, près des deux tiers (63,1 %) des dépenses de la chimiothérapie *per os* en ville sont consacrés à des molécules appartenant à la classe des thérapies ciblées.

On ne peut interpréter la croissance importante des dépenses de la classe des « autres anticancéreux » (+17 % par rapport à 2008), car elle correspond à des montants remboursés faibles, cette classe est soumise à de fortes variations.

Figure 28. Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie *per os*

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012

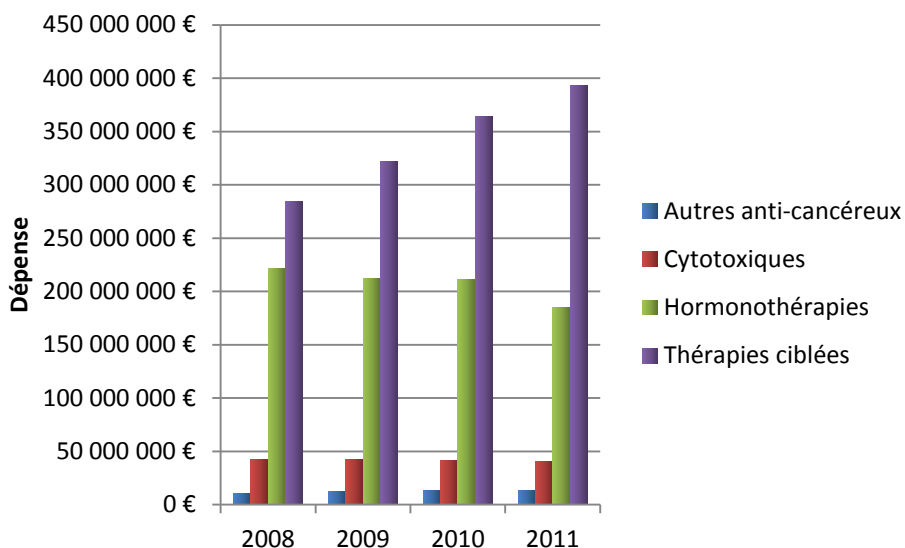
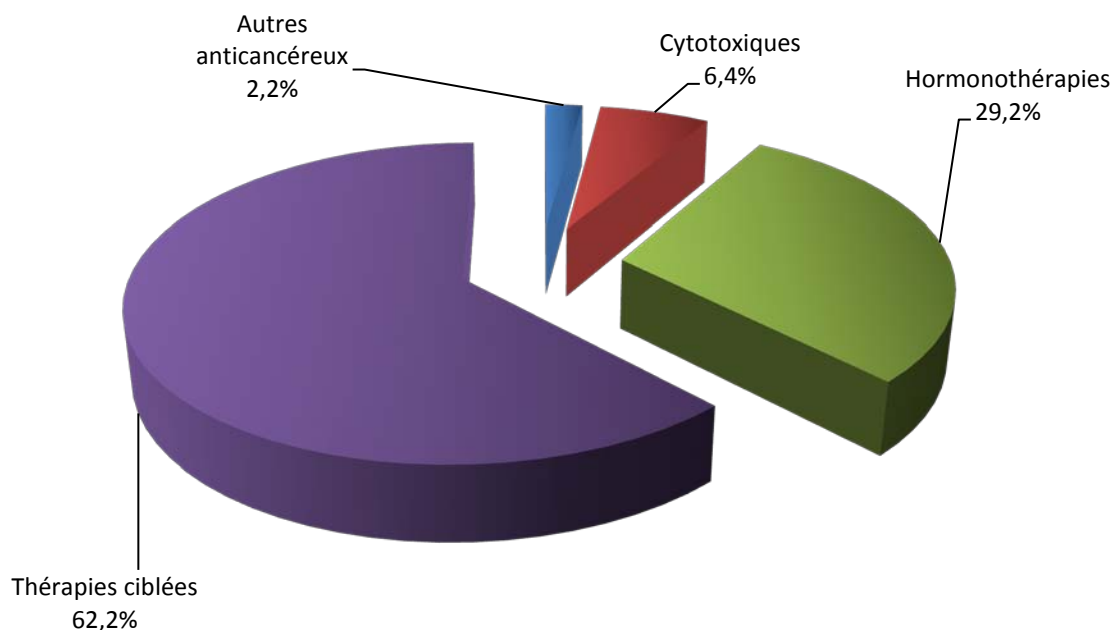


Figure 29. Proportions des différentes classes pharmacologiques anticancéreuses *per os* pour l'année 2011

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012



◆ Anticancéreux délivrés à l'officine : chimiothérapies injectables

En ville, la chimiothérapie injectable, en 2011, correspond à une dépense de 152 353 414 euros.

Cette dépense est à peu près stable ces dernières années (+4,2 % de hausse des dépenses en 2011 par rapport à 2008, dont 3,6 % entre 2010 et 2011).

L'hormonothérapie est la principale classe pharmacologique avec 84,8 % des montants remboursés. La progression des montants remboursés pour celle-ci a été plus faible ces dernières années que l'évolution globale des injectables dispensés à l'officine (4,2 % entre 2008 et 2011 et 3,6 % entre 2010 et 2011).

Figure 30. Répartition des dépenses selon la classe pharmacologique de la chimiothérapie officinale

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012

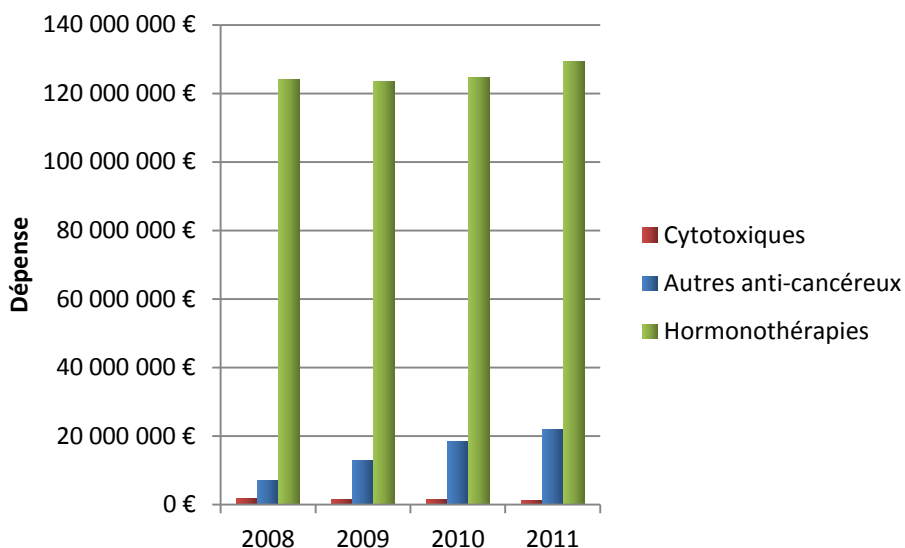
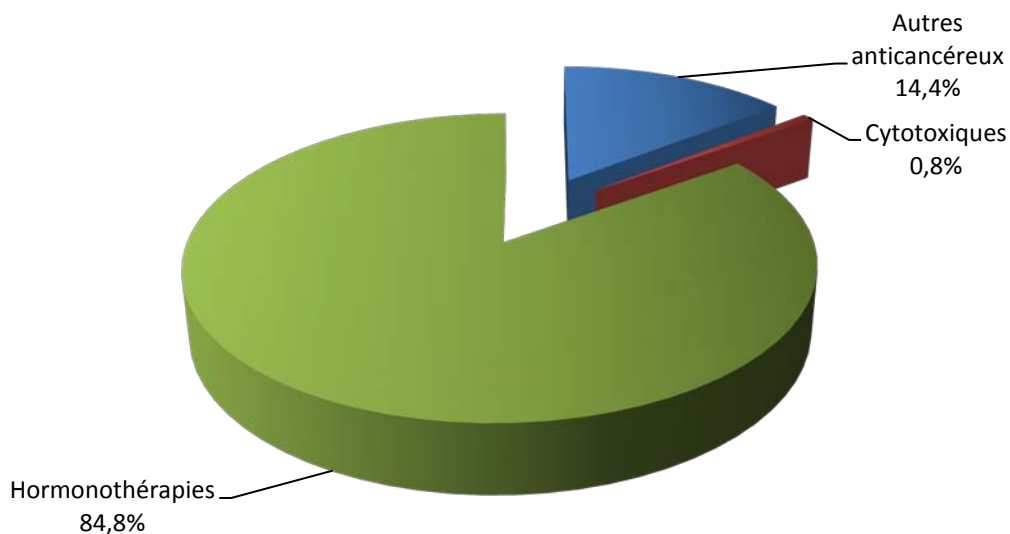


Figure 31. Proportions des différentes classes pharmacologiques anticancéreuses injectables pour l'année 2011

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012



◆ Anticancéreux délivrés à l'officine : chimiothérapies par voie locale

Ce groupe est formé de trois molécules (fluorouracile, méthyle aminolevulinatate et mitomycine) correspondant à quatre spécialités (effudix 5 % crème en tube de 20 ou 40 g, ametycine 40 mg poudre pour irrigation vésicale et metvixia 168 mg/g crème en tube de 0,5 g), pour un montant en 2011 de 2 960 263 euros en hausse de 23,3 % par rapport à 2008 mais en retrait de -4,1 % par rapport à 2010.

Les cytostatiques, fluorouracile et mitomycine représentent presque les trois quarts des remboursements réalisés pour cette classe.

Figure 32. Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique entre 2008 et 2011

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012

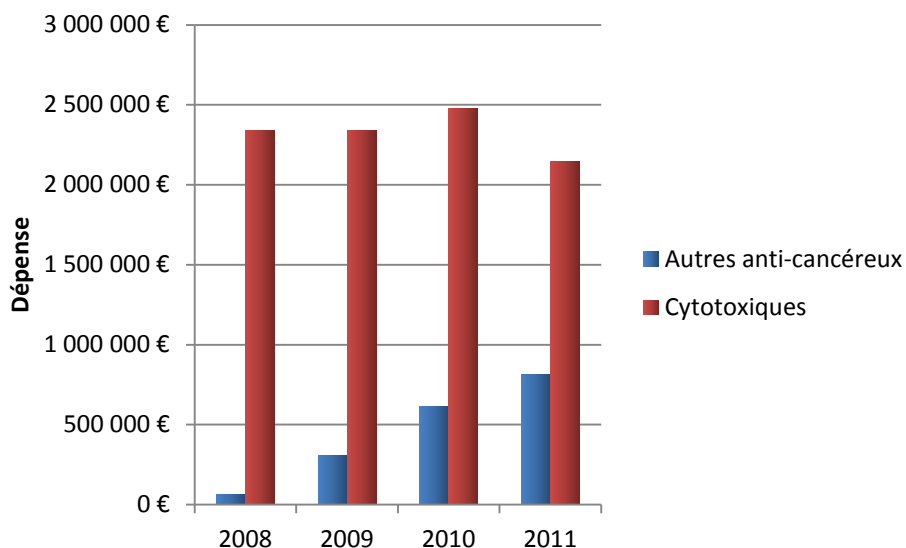
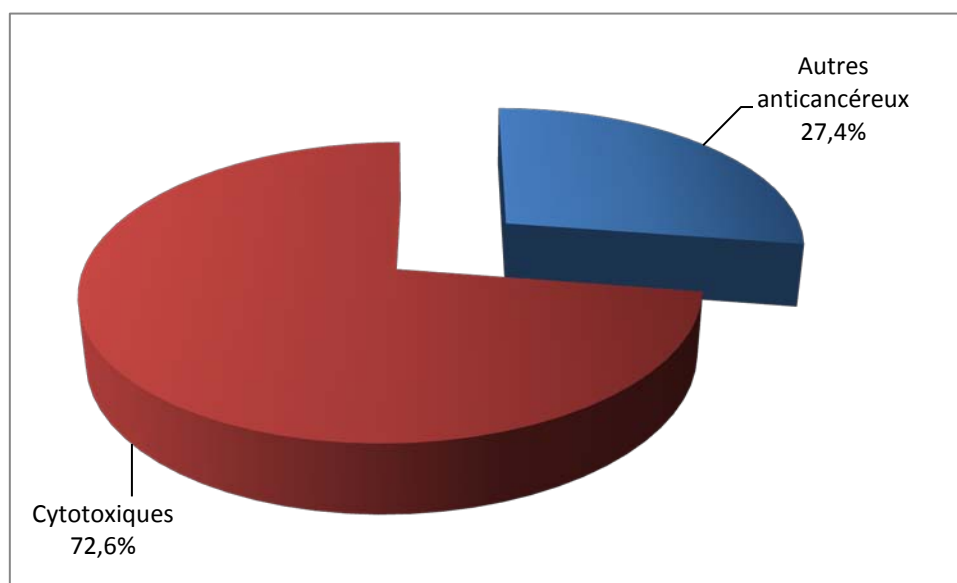


Figure 33. Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique en 2011

Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012



◆ Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux officinaux les plus coûteux

Les évolutions réglementaires depuis 2009 pouvant avoir un impact sur les remboursements effectués par le régime général de l'Assurance maladie en 2011 sont présentées ici pour les 5 molécules les plus coûteuses de ville.

> L'imatinib

L'imatinib (Glivec®) a obtenu une extension d'indication d'AMM européenne : **traitement adjuvant de patients ayant un risque important de rechute après résection de GIST Kit (CD 117) positive** (29/04/2009). Cette indication a reçu un niveau d'ASMR III par la Commission de la transparence (avis du 09/09/2009).

> Le sunitinib

Le sunitinib (Sutent®) a obtenu une extension d'indication d'AMM européenne : **tumeur neuroendocrine du pancréas** (29/11/2010). Cette indication a reçu un niveau d'ASMR V par la Commission de la transparence (avis du 21/09/2011).

> L'erlotinib

L'erlotinib (Tarceva®) a obtenu deux extensions d'indication d'AMM européenne dans le traitement de cancer du **poumon non à petites cellules (CPNPC)**. Les deux indications sont pour le traitement de maintien et en seconde ligne de traitement du CPNPC (24/04/2010 et 24/08/2011). La première indication a reçu un SMR insuffisant, il n'y a donc pas eu d'ASMR délivré par la Commission de la transparence (avis du 22/06/2011). La seconde extension d'indication a reçu un niveau d'ASMR IV par la Commission de la transparence (avis du 06/06/2012).

> Le letrozole

Le letrozole (Femara®) n'a pas eu d'extension d'indication.

> L'anastrozole

L'anastrozole (Arimidex®) n'a pas eu d'extension d'indication.

CE QU'IL FAUT RETENIR

de l'évolution des dépenses liées aux anticancéreux dispensés à l'hôpital en France en 2011

La rétrocession

Elle représente, pour le cancer un montant total remboursé par le régime général de l'Assurance maladie de **51 077 724 euros** en 2011 pour les médicaments appartenant aux classes ATC L01 et L02, et **177 929 177 euros** en incluant thalidomide et lenalidomide.

Au total, le montant de la liste de rétrocession était de **1 374 823 016 euros** en 2011.

L'officine

Elle représente un montant total remboursé par le régime général de l'Assurance maladie de **778 969 479 euros** en 2011 pour les médicaments anticancéreux sur un total de **15 543 442 546 euros**. Cela fait environ 5 % des remboursements consacrés à des médicaments anticancéreux.

La part des thérapies *per os* y est majoritaire, environ 80 % des montants.

Les coûts sont concentrés sur très peu de molécules, 10 spécialités représentent 71 % des montants remboursés en 2011.

Parmi les traitements *per os*, la classe majoritaire est celle des thérapies ciblées (63 % des dépenses).

L'injectable représente environ 20 % des montants remboursés à l'officine et sont majoritairement représentés par l'hormonothérapie (environ 85 %).

3. ACCÈS À L'INNOVATION

3.1. Tests génétiques

La majorité de ces nouvelles thérapies ciblent un phénomène biologique présent seulement dans des sous-groupes de tumeurs. Il est donc nécessaire d'analyser les caractères du génome tumoral ou l'expression de biomarqueurs tissulaires ou circulants (notamment par un test moléculaire) avant de choisir la molécule appropriée.

L'accès à ces tests se déploie dans 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire. En 2011, un catalogue de 60 tests différents est accessible dans ces plateformes et l'ensemble de ces tests a été réalisé pour 155 000 personnes atteintes de cancer avec des financements de l'INCa et de l'Assurance maladie. Quatorze de ces 60 tests sont effectués dans le cadre de l'accès aux thérapies ciblées et ont été réalisés chez 155 000 personnes en 2011.

L'INCa actualise régulièrement le « catalogue des biomarqueurs » indispensable à la prescription de ces molécules. En 2012, 8 biomarqueurs différents conditionnent l'emploi de 11 molécules actuellement mises sur le marché dans 7 sous-groupes de maladies cancéreuses. Cette liste s'allonge de même que celle des molécules concernées.

Le financement de ces tests est assuré initialement par des subventions de l'INCa puis par l'Assurance maladie : les 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers réalisent ces tests pour l'ensemble des personnes atteintes de cancer de la région, quel que soit leur lieu de prise en charge, et sans charge financière pour les établissements et laboratoires prescripteurs.

Il est à noter que depuis 2009 deux cancers très fréquents ont bénéficié de ces analyses moléculaires sur tout le territoire : les cancers colorectaux et les adénocarcinomes pulmonaires. 17 000 personnes atteintes d'un cancer colorectal ont bénéficié d'un test KRAS permettant la bonne prescription d'anticorps anti EGFR en 2011 et plus de 20 000 personnes atteintes d'un cancer du poumon ont bénéficié d'un test EGFR permettant la bonne prescription de deux inhibiteurs de la kinase EGFR. La faisabilité de cette approche en France est maintenant assurée.

Figure 34. Évolution du nombre de recherches de mutations de KRAS dans les cancers colorectaux

Source : INCa/Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2011

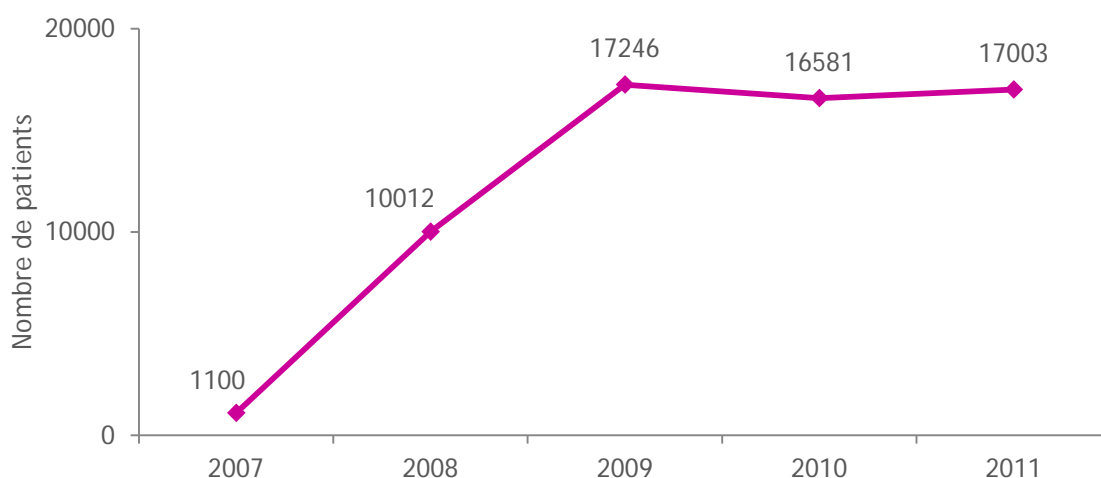


Figure 35. Évolution du nombre de recherches de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon

Source : INCa/Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2011

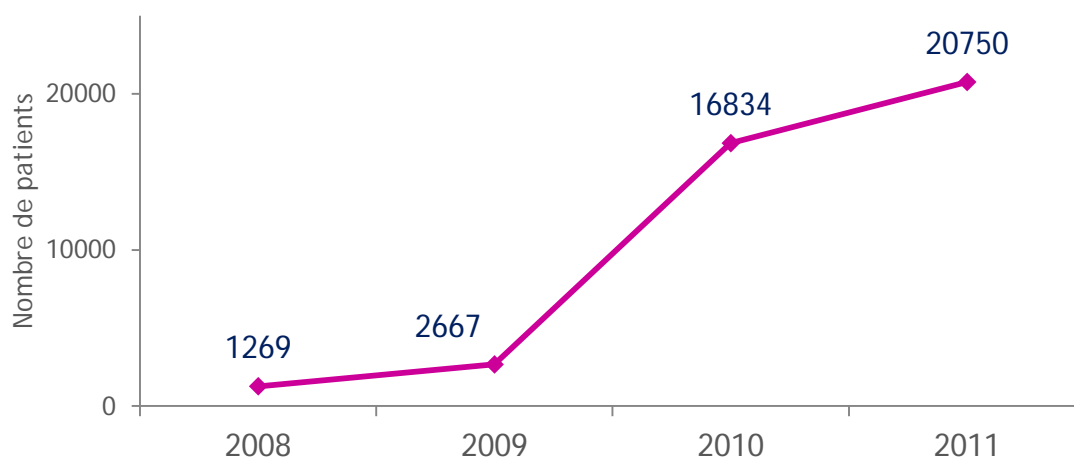


Tableau 1. Liste des thérapies ciblées avec AMM pour lesquelles un test est disponible

Source : INCa / Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2011

Pathologie	Biomarqueur	Molécule prescrite	Date de l'AMM
Leucémie myéloïde chronique (LMC) Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	1. Translocation de BCR-ABL au diagnostic 2. Détection de BCR-ABL pour le suivi de la maladie résiduelle 3. Mutation d'ABL	1. Prescription d'imatinib, de dasatinib et de nilotinib 2. Résistance à l'imatinib/prescription d'un traitement de seconde ligne 3. Résistance à l'imatinib/prescription d'un traitement de seconde ligne	Imatinib : 2001 Dasatinib : - 2006 (seconde ligne) - 2010 (première ligne) Nilotinib : - 2007 (seconde ligne) - 2010 (première ligne)
GIST	Mutation de <i>KIT</i> Mutation de <i>PDGFRA</i>	Prescription d'imatinib	Imatinib : 2002
Cancer du sein	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique	Trastuzumab : 2000 Lapatinib : 2008
Cancer gastrique	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique	Trastuzumab : 2009
Cancer colorectal métastatique	Mutations de <i>KRAS</i>	Prescription du panitumumab et du cetuximab	Panitumumab : 2007 Cetuximab : 2008
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	Prescription du gefitinib et de l'erlotinib	Gefitinib : 2009 Erlotinib : 2011
	Translocation d' <i>ALK</i>	Prescription du crizotinib	Crizotinib : 2012
Mélanome	Mutations V600 de <i>BRAF</i>	Prescription du vemurafenib	Vemurafenib : 2012

3.2. Thérapies ciblées

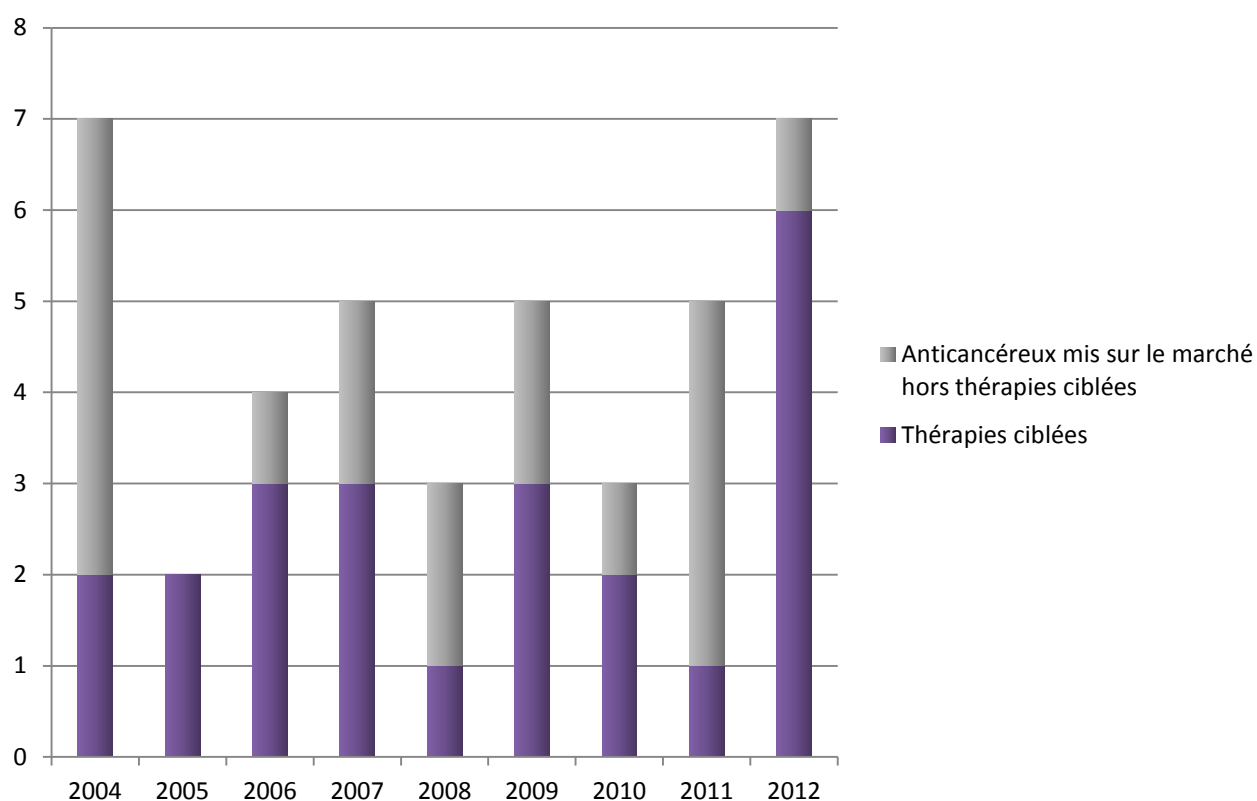
3.2.1. Nouveaux anticancéreux mis sur le marché depuis 2004 et part des thérapies ciblées au sein de ceux-ci

Au total, du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2012, 41¹³ molécules anticancéreuses ont obtenu une première AMM européenne centralisée en cancérologie.

Un peu plus de la moitié des nouvelles molécules mises sur le marché sur cette période appartient à la classe dite des « thérapies ciblées » (soit 22 médicaments).

Figure 36. Évolution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché français depuis 2004 en cancérologie

Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2012



Quatre molécules de thérapies ciblées avaient eu une AMM avant 2004, trois anticorps monoclonaux, rituximab, trastuzumab, alemtuzumab et un ITK l'imatinib.

Au total, 26 thérapies ciblées ont une AMM dont 15 sont des inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés et 11 des anticorps monoclonaux.

¹³ Ne sont pas comptabilisés ici trois AMM non centralisées (bendamustine, aminolevulinate de méthyle, amsacrine), quatre médicaments comportant un code ATC commençant par L03 ou L04 (ceplène, mepact, thalidomide et lenalidomide), quatre nouvelles formes de principes actifs disposant déjà d'AMM (cladribine, temozolomide, topotecan et 6-mercaptopurine monohydrate) ainsi que le thiotepa déjà existant lui aussi

Figure 37. Répartition par nombre de spécialités selon le type de thérapies ciblées

Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2012

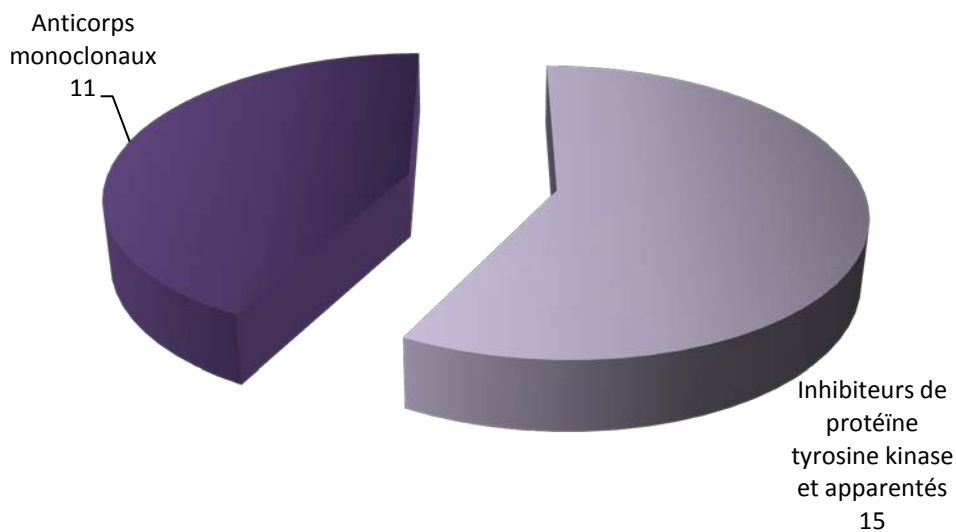
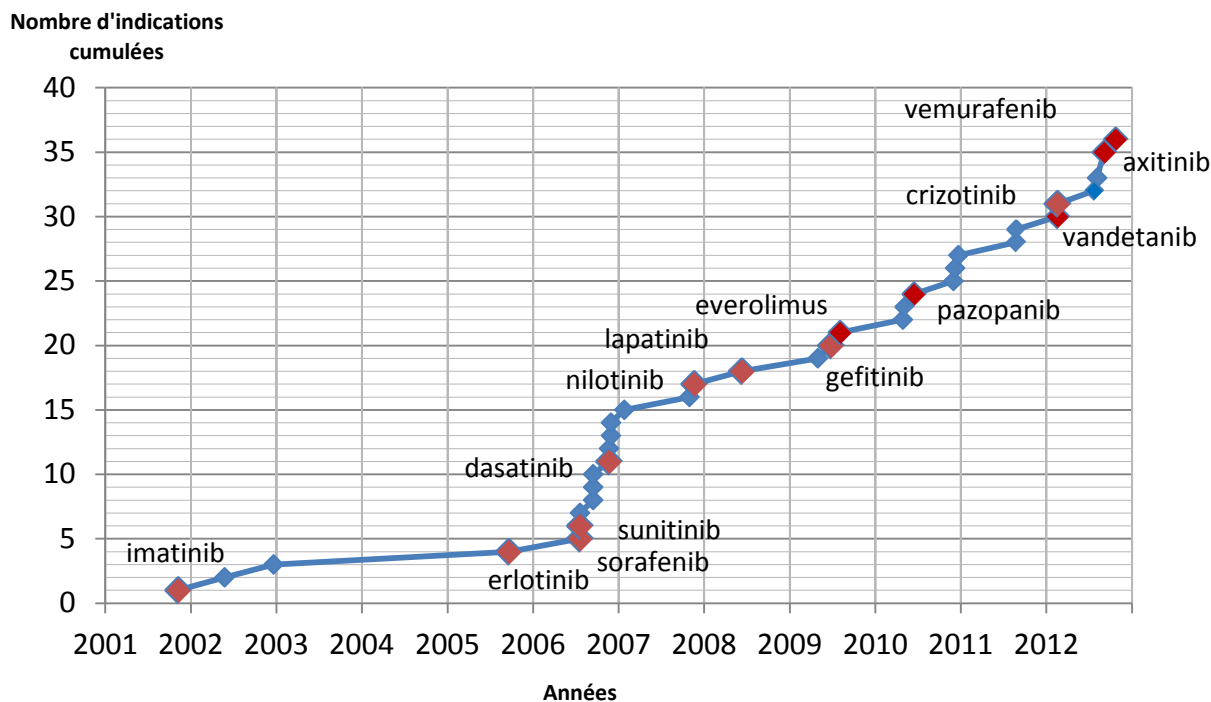


Tableau 2. Liste des thérapies ciblées

Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2012

Inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés				Anticorps monoclonaux			
DCI	Spécialité	Année d'AMM	Liste en sus	DCI	Spécialité	Année d'AMM	Liste en sus
imatinib	GLIVEC	2001	Non	rituximab	MABTHERA	1998	Oui
erlotinib	TARCEVA	2005	Non	trastuzumab	HERCEPTIN	2000	Oui
sorafenib	NEXAVAR	2006	Non	alemtuzumab	MABCAMPATH	2001	Oui
						Abrogation 2012	
sunitinib	SUTENT	2006	Non	cetuximab	ERBITUX	2004	Oui
dasatinib	SPRYCEL	2006	Non	ibritumomab tiutexan	ZEVALIN	2004	Oui
nilotinib	TASIGNA	2007	Non	bevacizumab	AVASTIN	2005	Oui
temsirolimus	TORISEL	2007	Oui	panitumumab	VECTIBIX	2007	Oui
lapatinib	TYVERB	2008	Non	catumaxomab	REMOVAB	2009	Non
gefitinib	IRESSA	2009	Non	ofatumumab	ARZERRA	2010	Oui
everolimus	AFINITOR / VOTUBIA	2009	Non	ipilimumab	YERVOY	2011	Oui
pazopanib	VOTRIENT	2010	Non	brentuximab vedotin	ADCETRIS	2012	Non
vandétanib	CAPRELSA	2012	Non				
vémurafénib	ZELBORAF	2012	Non				
axitinib	INLYTA	2012	Non				
crizotinib	XALKORI	2012	Non				

Figure 38. Augmentation du nombre d'indications des chimiothérapies par voie orale dans le traitement spécifique du cancer pour les molécules appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase depuis 2001



Les plots rouges indiquent une AMM initiale, le nom de la spécialité correspondante est indiqué à côté ; les plots bleus indiquent une extension d'indication d'une spécialité déjà autorisée dans le traitement du cancer.

3.2.2. Indications des thérapies ciblées en fonction de la localisation du cancer

NOTE

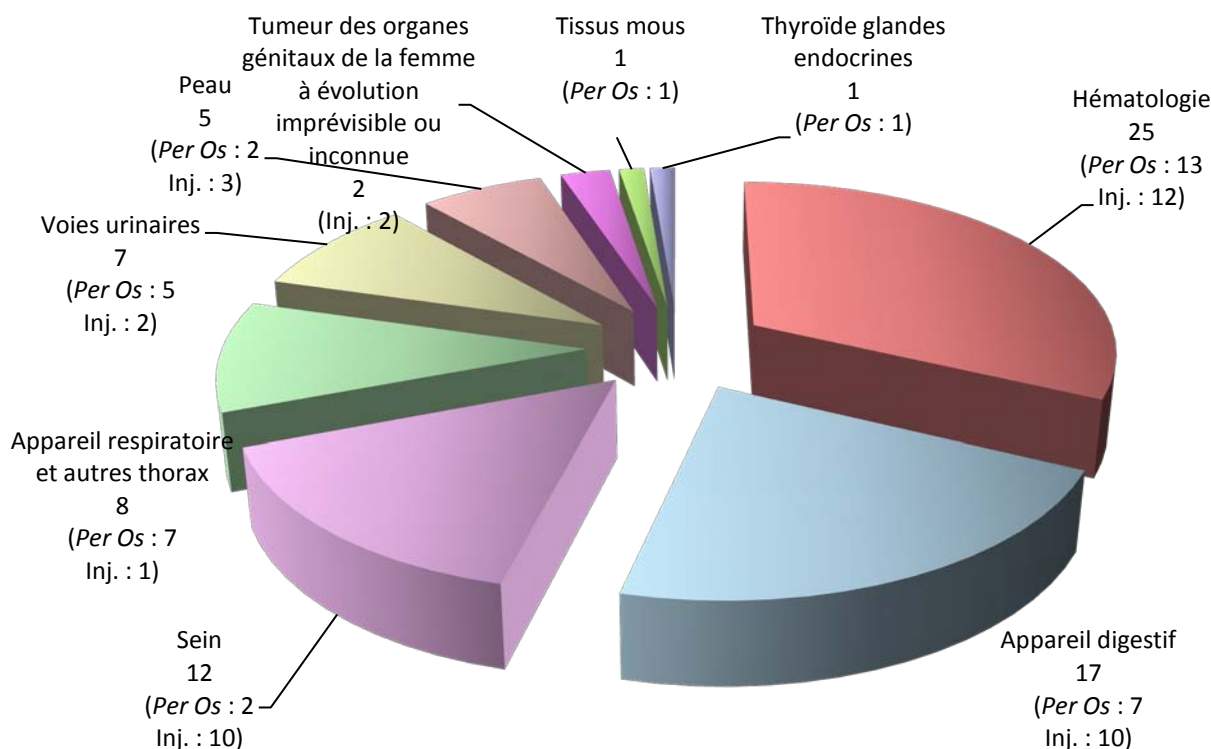
La classification par appareil correspond à la CIM10.

Les indications des thérapies ciblées concernent majoritairement dans l'ordre l'hématologie, l'appareil digestif et le sein.

On note pour le cancer du sein que les thérapies ciblées sont majoritairement sous forme injectable alors que pour les cancers hématologiques et digestifs, l'arsenal est réparti pour environ la moitié en formes orales et la moitié sous forme injectable.

Figure 39. Rapport *Per os*/Inj. de la répartition des indications en fonction des localisations pour l'ensemble des thérapies ciblées

Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2012



Deux thérapies ciblées sous forme injectable ne sont pas sur la liste en sus. Il s'agit du **brentuximab vedotin** (Adcétris®) indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), récidivant ou réfractaire chez l'adulte, ainsi que dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte et du **catumaxomab** (Removab®) indiqué dans le traitement de personnes atteintes de carcinomes EpCAM-positifs.

3.3. Évolution de l'offre des anticancéreux depuis 2004 jusqu'en 2012

En 2012, sur les 170 spécialités évaluées par la Commission de la transparence, 17 spécialités étaient indiquées dans le traitement du cancer, soit 10 % des spécialités expertisées.

Ce chiffre dénombre uniquement les spécialités sans tenir compte du nombre d'indications examinées pouvant être multiples pour une même spécialité.

Données clés

Entre 2004 et 2012 :

- 138 indications accordées dans le traitement du cancer
- 53¹⁴ nouvelles molécules mises sur le marché
- 22 sont des thérapies ciblées (anticorps + ITK)
- Entre 3 et 8 nouvelles AMM par an

Amélioration du service médical rendu (ASMR) par les anticancéreux sur les dernières années (2007-2012)

- 20 ASMR I à III

→ Une proportion d'ASMR I à III qui diminue : (2007-2009 : 32 % ; 2010-2012 : 22%)

- 55 % de ces ASMR I à III étaient relatives à des hémopathies
- 47 % de ces ASMR I à III ont été accordées à des thérapies ciblées

≈ 1 molécule sur 2 autorisées depuis 2007 et ayant relevé d'une ASMR I à III avait été mise à disposition de façon anticipée *via* une ATU de cohorte.

3.3.1. AMM initiales et extensions d'indication

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une autorisation nationale ou européenne délivrée à un titulaire par les autorités compétentes (ANSM ou EMA), après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique dans une ou plusieurs indications. Après l'obtention de l'AMM, le laboratoire exploitant peut également déposer des demandes d'extension d'indication. Lorsque les nouvelles données d'utilisation concernent une situation thérapeutique proche d'une indication déjà accordée, elles peuvent donner lieu à une « modification du libellé » de l'ancienne indication. Les modifications du libellé d'indication concernent des situations différentes : utilisation à une autre ligne de traitement, nouvelle association autorisée, restriction du périmètre de l'indication (en fonction de l'histologie par exemple), etc. À noter que les modifications du libellé d'indication ont été considérées dans cette analyse comme des extensions d'indication.

Sur la période 2004-2012, 138 indications (AMM initiales et extensions d'indication) ont été accordées à des chimiothérapies dans le traitement spécifique du cancer, correspondant à 65 molécules différentes ; 53^{15,16} molécules obtenaient alors leur autorisation initiale de mise sur le marché (AMM). En 2012, 15 indications (AMM et extensions d'indications) ont été accordées pour 13 molécules.

¹⁴ Dont trois AMM non centralisées (bendamustine, aminolevulinate de méthyle, amsacrine), quatre médicaments comportant un code ATC commençant par L03 ou L04 (ceplène, mepact, thalidomide et lenalidomide), quatre nouvelles formes de principes actifs disposant déjà d'AMM (cladribine, temozolomide, topotecan et 6-mercaptopurine monohydrate) ainsi que le thiotepa déjà existant lui aussi

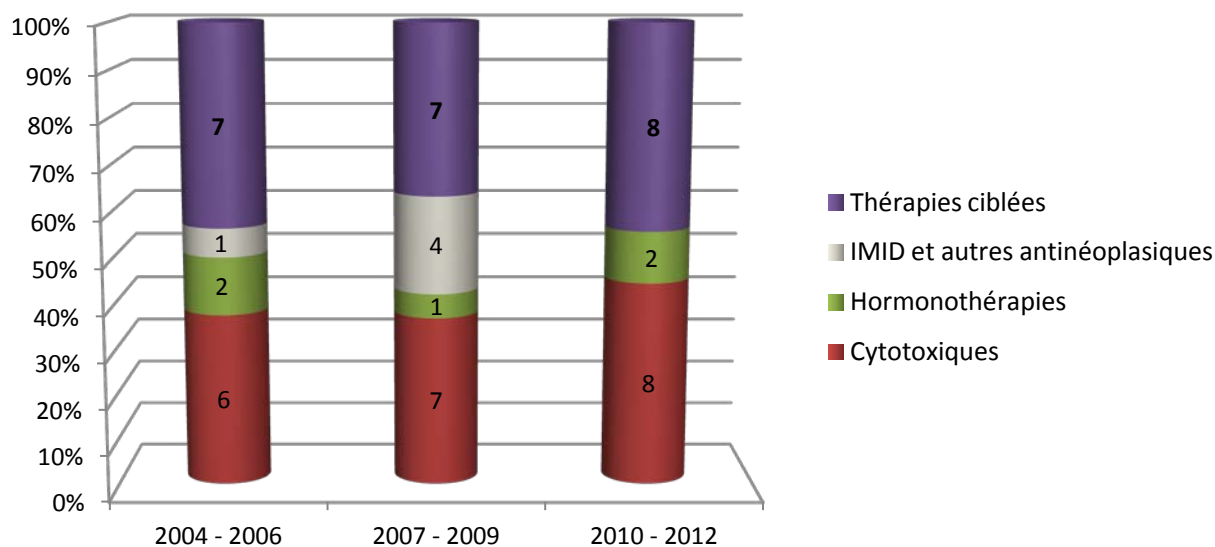
¹⁵ Dont les spécialités Litak® (cladribine sous-cutanée), Témodal® (temozolomide intraveineux), Hycamtin® gélule (topotecan *per os*) et Xaluprine solution buvable (mercaptopurine *per os*) qui ont obtenu une AMM mais dont la molécule était déjà utilisée dans les mêmes indications sous une forme galénique différente.

¹⁶ Dont la spécialité Tepadina® (thiotepa) qui a obtenu son AMM européenne selon la procédure exceptionnelle « *Well established use* ».

Sur les trois périodes étudiées et représentées en figure 40, le nombre de nouvelles AMM octroyées a été relativement stable, entre 16 et 19 molécules. La proportion des thérapies ciblées au sein des nouvelles AMM est proche de 45 % entre 2010 et 2012. Ce pourcentage est en augmentation par rapport aux années précédentes. Cette tendance se confirme en 2012 avec 4 nouvelles thérapies ciblées par voie orale et 1 anticorps monoclonal correspondant à plus de 60 % des AMM initiales accordées en cancérologie cette année, témoignant de la part croissante des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique (Figure 41).

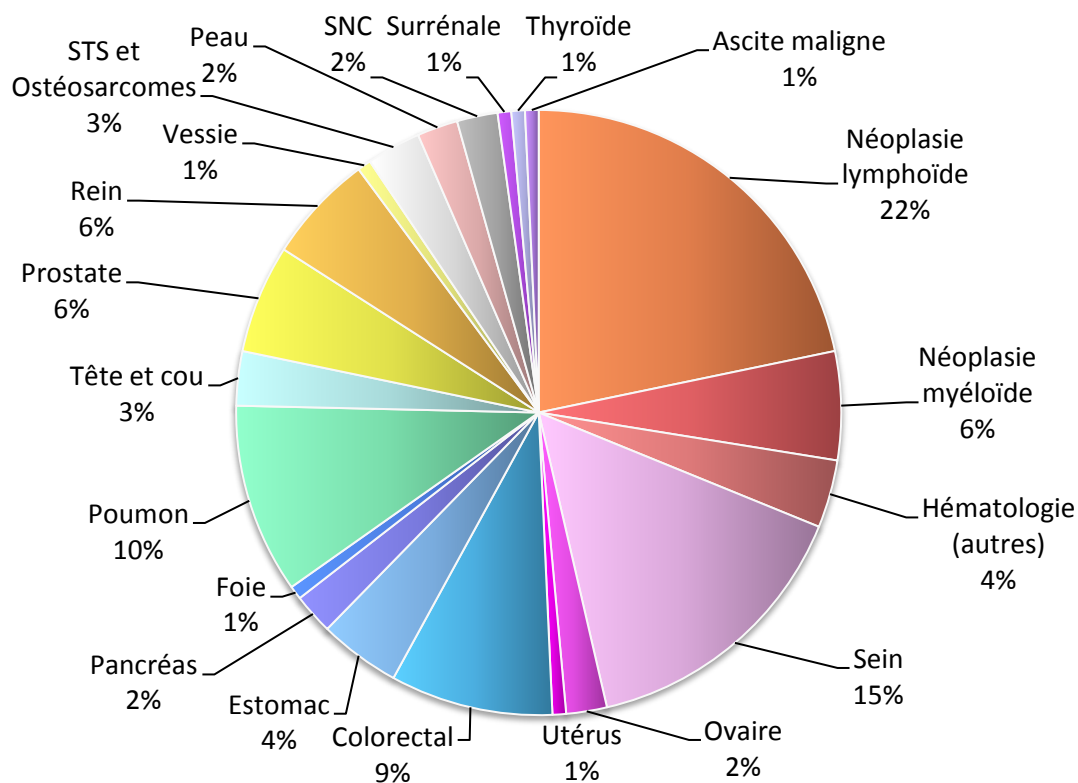
Figure 40. Répartition des nouvelles molécules mises sur le marché (AMM initiales) en fonction de leur classe pharmacologique de 2004 à 2006, de 2007 à 2009 et de 2010 à 2012

Abréviation : IMID, Analogues immunomodulateurs de thalidomide.



Les localisations tumorales les plus fréquemment concernées par les 137 indications (AMM initiales et extensions d'indication) qui ont été accordées entre 2004 et 2012 sont les cancers hématologiques, ainsi que les cancers gynécologiques et du sein qui représentent près de la moitié des indications (Figure 41).

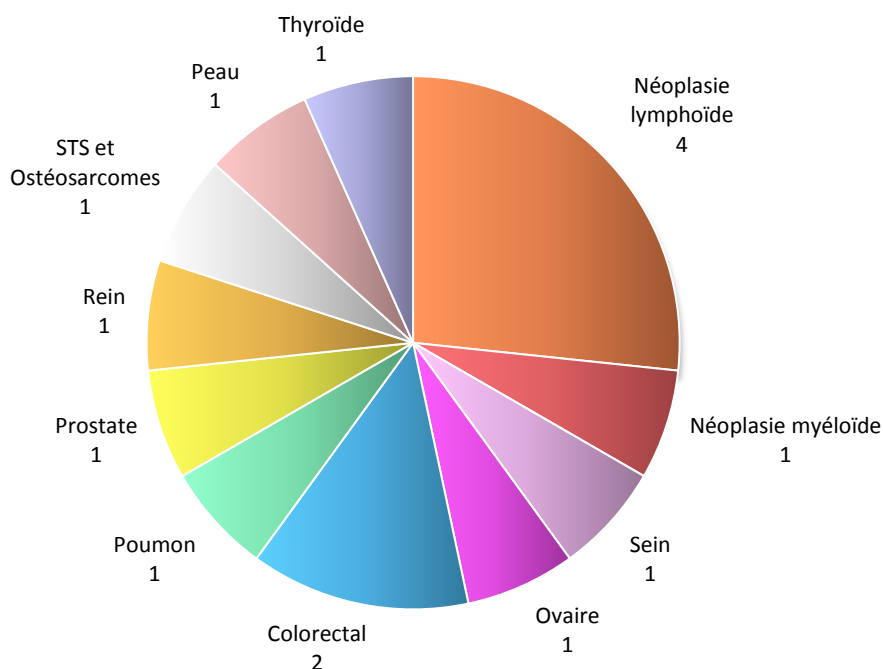
Figure 41. Pourcentages d'indications accordées sur la période 2004-2012, en fonction de la localisation tumorale



Les localisations concernées par les 15 indications accordées en 2012 ont une répartition similaire à celle observée depuis 2004 (Figure 42)¹⁷.

¹⁷ Un avis positif du CHMP a été rendu fin décembre 2012 pour trois indications concernant l'acétate d'abiratéron (prostate), l'aflibercept (colorectal) et le pertuzumab (sein) qui devraient donc prochainement bénéficier d'une autorisation européenne.

Figure 42. Nombre d'indications accordées en 2012, en fonction de la localisation tumorale (15 indications)



3.3.2. Évaluation des indications par la Commission de la transparence : SMR et ASMR

NOTE
une définition de l'ASMR est proposée page 18.

La grande majorité des indications évaluées par la Commission de la transparence (CT) ont fait l'objet d'un avis favorable pour le remboursement. Parmi les médicaments ayant obtenu une AMM entre 2004 et 2012, 6 ont fait l'objet d'un SMR insuffisant dont 3 correspondaient à une primo-inscription.

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont :

- un niveau d'efficacité très minime, sans pertinence clinique, au regard d'effets indésirables notables, malgré une balance bénéfice/risque favorable ;
- un niveau d'efficacité dont la démonstration manque de fiabilité ;
- une efficacité seulement démontrée dans une population autre que celle qui correspond à l'autorisation de mise sur le marché ou démontrée dans une population dont la transposabilité à la population effectivement rencontrée n'est pas certaine ;
- une absence de place dans la stratégie thérapeutique des affections visées par ses indications ;
- l'existence d'alternatives thérapeutiques (médicamenteuses ou non) ayant fait la preuve d'une efficacité plus fiable, plus importante ou dont les effets indésirables sont moins graves ; le nouveau médicament étant alors susceptible d'induire une situation de perte de chance pour les patients ;
- des associations pour lesquelles l'intérêt de l'association n'a pas été prouvé.

Parallèlement à ces 6 SMRi, on note également que 18 indications n'ont pas d'avis de la transparence publié fin 2012 : soit parce que le laboratoire n'a pas déposé de dossier auprès de la

CT, soit parce que l'évaluation est en cours. La liste des 24 indications n'ayant pas obtenu un SMR suffisant fin 2012 (SMR insuffisant ou SMR non encore évalué) est présentée en annexe.

Tableau 3. SMR (Services médicaux rendus) adoptés

Dates d'autorisation des indications	2004-2006	2007-2009	2010-2012
SMR suffisant	46	42	23 (+3) ¹⁸
SMR insuffisant	0	2	4
Non évalué	0	1	17

3.3.3. Focus sur les indications autorisées depuis 5 ans et leurs ASMR

L'avis de la Commission comporte une appréciation de l'amélioration du service médical rendu, par comparaison aux autres méthodes thérapeutiques disponibles.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est une évaluation du progrès thérapeutique apporté par le médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes ; elle mesure la valeur ajoutée médicale du médicament évalué et le progrès qu'il apporte dans le contexte thérapeutique du moment. Cette appréciation constitue un instantané dans un environnement évolutif.

Elle est qualifiée de majeure (niveau I), importante (niveau II), modérée (niveau III), faible (niveau IV) ou absente (niveau V).

Parmi les indications accordées entre 2007 et 2012, la Commission de la transparence a considéré que 20/71 indications (28 %) relevaient d'une ASMR de niveau I à III. Ces indications correspondent à 17 spécialités différentes (Levact® et Mabthera® ayant plusieurs indications) dont 8 étaient des thérapies ciblées (Figure 43). Il s'agissait d'une primo-inscription (AMM initiale) pour 12 d'entre elles (Figure 44). Le tableau en annexe 8 est une synthèse de ces données.

¹⁸ Trois modifications du libellé d'indication de cetuximab ont fait l'objet d'une procédure simplifiée pour l'examen du SMR

Figure 43. Répartition des ASMR en fonction de la classe pharmacologique des spécialités (Mabthera et Levact ne sont comptabilisés qu'une fois, malgré plusieurs ASMR I à III).

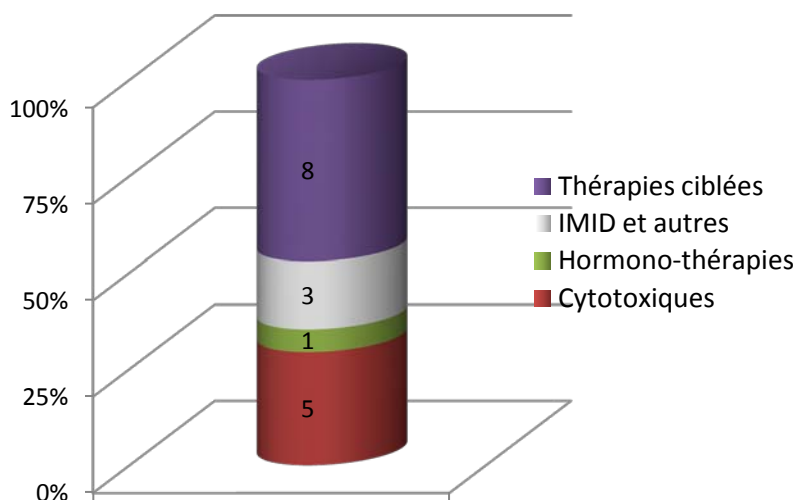
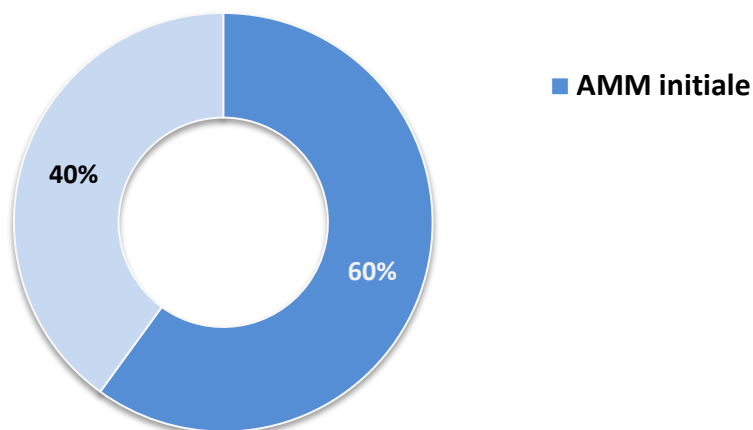
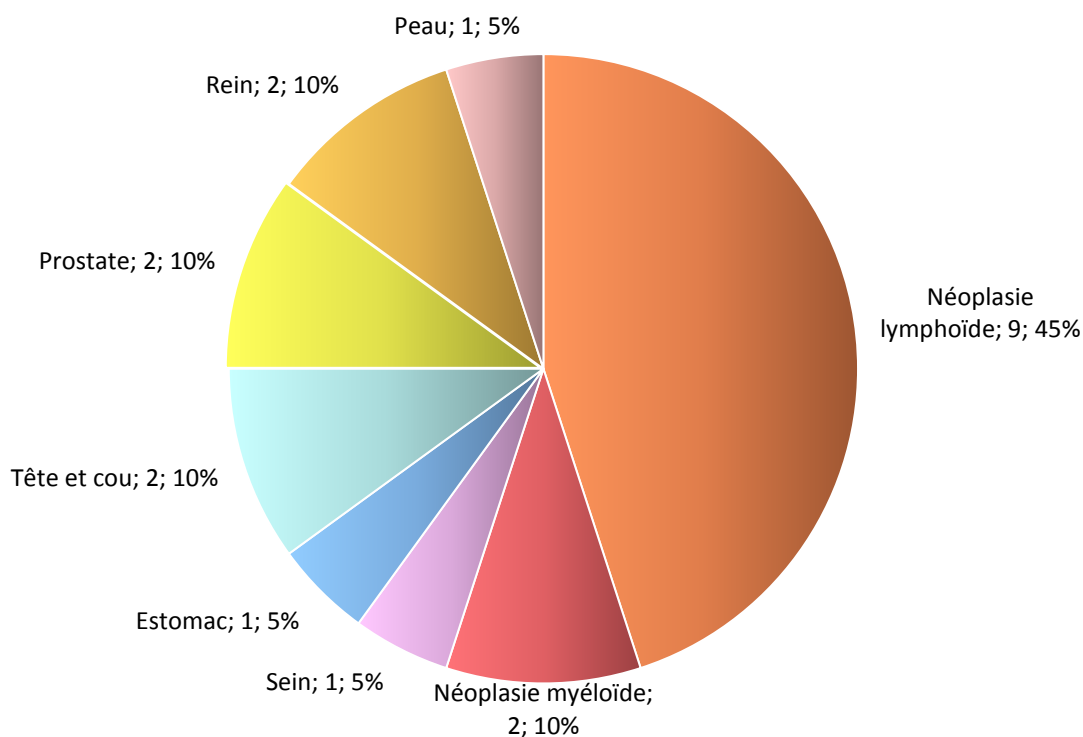


Figure 44. Pourcentage d'AMM initiales parmi les indications accordées depuis 2007 et ayant obtenu une ASMR I à III



Huit « localisations tumorales » sont concernées par ces ASMR I à III, notamment les hémopathies malignes qui représentent à elles seules 55 % de ces indications (Figure 45). Il est intéressant de souligner que dans les cancers colorectaux et pulmonaires, deux localisations importantes en termes d'incidence qui ont représenté par ailleurs 21 % de l'ensemble des indications accordées entre 2007 et 2012, il n'y a eu aucune ASMR I à III attribuées.

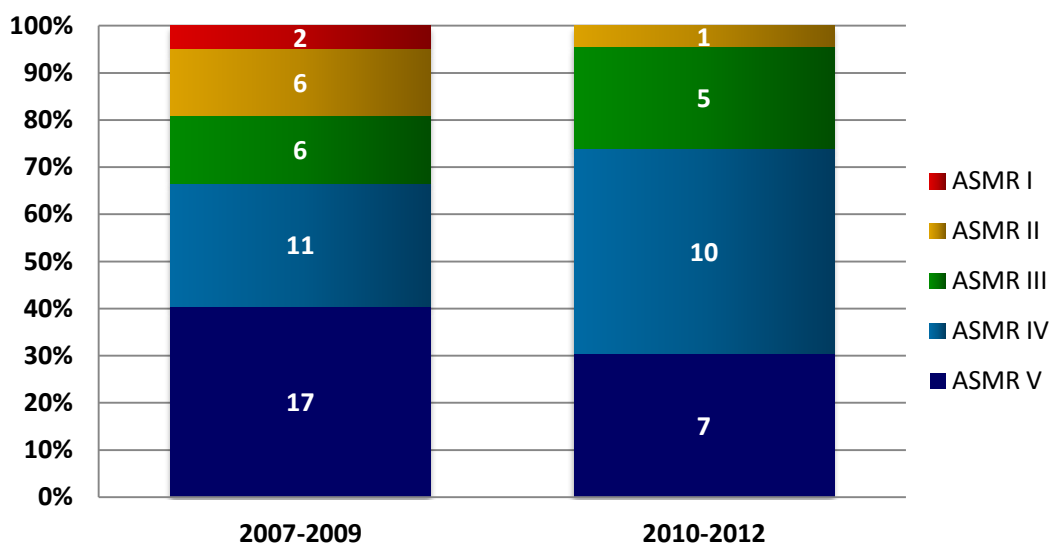
Figure 45. Pourcentages d'indications accordées depuis 2007 et ayant obtenu une ASMR I à III en fonction de la localisation tumorale



Le pourcentage d'ASMR I à III attribué par la Commission de la transparence de 2010 à 2012 est en recul par rapport aux années précédentes (Figure 46) :

- indications accordées entre 2007 et 2009 : 14 (32 %) ASMR I à III sur 44 indications évaluées ;
- indications accordées entre 2010 et 2012 : 6 (22 %) ASMR I à III sur 27 indications évaluées.

Figure 46. Répartition (%) des 42 ASMR attribuées de 2007 à 2009 et des 23 ASMR attribuées de 2010 à 2012



Lorsque plusieurs ASMR ont été attribuées à plusieurs sous-groupes d'une même indication, le meilleur niveau d'ASMR a été considéré. Lorsqu'une ASMR a été réévaluée, la dernière ASMR a été considérée.

◆ **Mise à disposition des nouvelles spécialités qui ont été autorisées depuis 2007 avec une ASMR de niveau I à III**

Les étapes réglementaires qui sont nécessaires pour la mise à disposition et le remboursement d'un médicament dans la pratique clinique française sont tout d'abord l'octroi d'AMM par l'ANSM ou l'EMA, puis l'évaluation de l'indication par la Commission de la transparence (à la demande du laboratoire exploitant la spécialité) et enfin son intégration dans le « panier de soins »¹⁹ par le ministère de la Santé. L'article R163-9 du Code de la sécurité sociale prévoit un délai maximum de 180 jours pour l'expertise de l'indication par la transparence et la publication des décisions relatives à la prise en charge du médicament. Ce délai est à compter du jour de réception de la demande d'inscription faite par le laboratoire pharmaceutique auprès du ministère (et non pas de la date d'octroi de l'AMM). Par ailleurs, en cas de données manquantes dans le dossier fourni, les délais sont suspendus jusqu'à réception des informations complémentaires demandées ce qui peut expliquer des délais supérieurs.

Pour le remboursement d'un médicament administré en ambulatoire (médicaments *per os* en particulier), celui-ci doit être inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (dispensation en officine) ou sur la liste des médicaments autorisés à la rétrocession (dispensation en PUI). Le prix de la spécialité pharmaceutique doit également être fixé. Pour un anticancéreux administré en établissement de santé, il est « accessible » à la pratique clinique courante, lorsqu'il est *a minima* inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Dans le cas particulier des médicaments utilisés en établissement de santé, l'inscription sur la liste hors GHS est le plus souvent nécessaire pour garantir l'accès aux médicaments les plus coûteux. Cette liste a été mise en place par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2004. Il s'agit d'un dispositif de financement des établissements de santé qui permet une prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie pour les médicaments à usage hospitalier onéreux à condition qu'ils répondent à certains critères, parmi lesquels celui d'être reconnus comme innovants et utilisés conformément à leur référentiel de bon usage. Le coût d'un médicament non inscrit sur cette liste est supporté par le forfait GHS associé à son utilisation.

> **Mise à disposition anticipée par les ATU de cohorte des spécialités relevant d'une ASMR I à III**

Le dispositif des ATU, spécifique à la France, permet une mise à disposition précoce des médicaments ne disposant pas encore d'une AMM. L'ATU de cohorte « concerne un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations »²⁰. Ce protocole d'utilisation thérapeutique anticipe le futur libellé d'AMM. L'ATU de cohorte peut être prise en charge par la solidarité nationale ou être fournie à titre gracieux par le laboratoire. La circulaire DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4/DSS/1C/2012/129 du 2 avril 2012 décrit les conditions de fourniture, d'achat, d'utilisation et de prise en charge des médicaments ayant fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation lorsqu'ils obtiennent une autorisation de mise sur le marché. Une continuité du financement est notamment prévue jusqu'à 7 mois après la date d'AMM, délai jugé suffisant pour l'obtention d'agrément aux collectivités ou aux assurés sociaux.

Parmi les médicaments ayant obtenu leur AMM initiale entre 2007 et 2012 et qui ont été évalués avec une ASMR I à III, 6/11 ont bénéficié d'une ATU de cohorte. Il s'agit des spécialités Revlimid®,

¹⁹ Le « panier de soins » fait référence à l'ensemble des soins remboursés, y compris les produits de santé.

²⁰ Définition ANSM disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-de-cohorte/%28offset%29/1>

Tyverb®, Vidaza®, Zelboraf® et Zytiga®. La thalidomide est également à disposition des patients depuis plusieurs années dans le cadre d'une ATU de cohorte suite à un retrait du marché en raison de sa tératogénéicité.

> **Délais d'accès aux spécialités relevant d'une ASMR I à III et n'ayant pas bénéficié d'une ATU de cohorte**

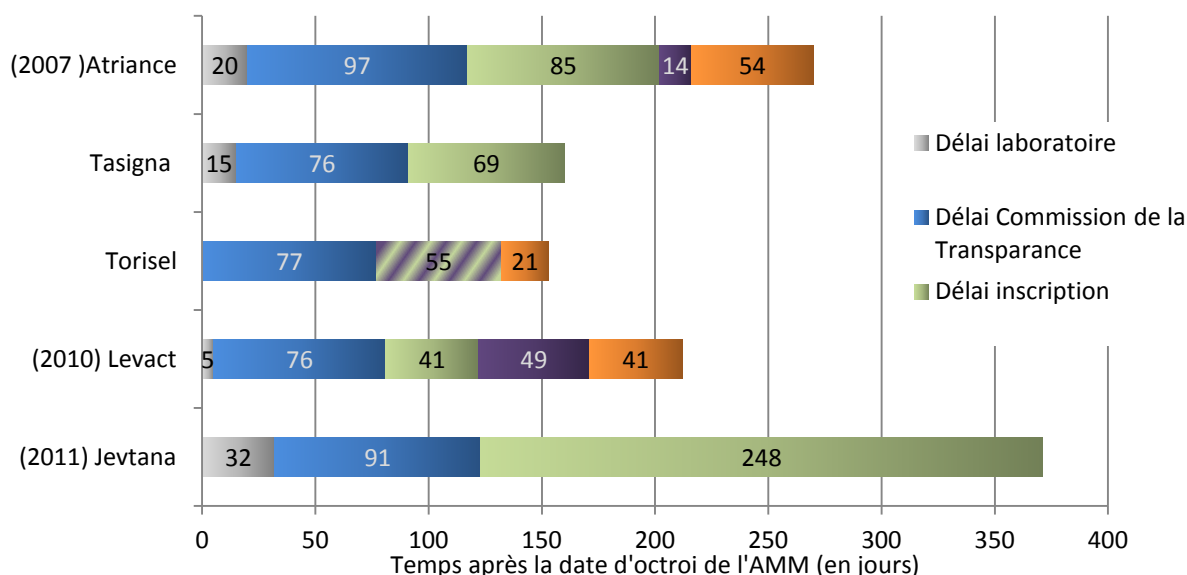
Tasigna®, une chimiothérapie par voie orale, a été inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités en 160 jours à compter de son AMM.

Levact® (2010), Torisel® (2007) et Atriance® (2007), des cytotoxiques injectables, ont été inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités en 122 jours, 132 jours et 202 jours à compter de leurs dates d'octroi d'AMM respectives.

Ces trois spécialités ont également été inscrites sur la liste des médicaments remboursés en sus du GHS et un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) a été fixé pour chacune. Les délais correspondant à cette étape supplémentaire ont été de 90 jours pour Levact®, 21 jours pour Torisel® et 68 jours pour Atriance®.

Dans le cadre de sa primo-inscription, Jevtana® avait bénéficié d'une ASMR IV en juillet 2011. À l'initiative du laboratoire, cette ASMR a été réévaluée en ASMR III en octobre 2012 sur la base du dépôt d'un nouveau dossier. En décembre 2012, Jevtana® n'avait pas été inscrit sur la liste des médicaments remboursés en sus du GHS.

Figure 47. Délais observés (en jours) nécessaires à la mise en oeuvre des différentes étapes réglementaires pour la mise à disposition des médicaments ayant obtenu une AMM depuis 2007, ainsi qu'une ASMR de niveau I à III



L'axe des ordonnées représente le moment d'octroi de l'AMM initiale. Les histogrammes représentent en jours et à partir de l'AMM, le temps mis par le laboratoire pour déposer un dossier auprès de la CT (délai labo), le temps jusqu'à adoption de l'avis de transparence (délai CT), le temps jusqu'à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, des médicaments remboursés aux assurés sociaux (officine ou rétrocession) (délai inscription), le temps jusqu'à l'inscription sur la liste des médicaments remboursés en sus des GHS (délai T2a) et jusqu'à la parution du prix associé à ce remboursement hors GHS (délai TFR).

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le coût du « cancer » et des médicaments anticancéreux en particulier fait souvent l'objet de débats. Ce rapport fait un état des lieux, permet de suivre les évolutions des pratiques au fil des ans, et cherche à éclairer par des données chiffrées ce que représente la prescription de chimiothérapie en France et comment celle-ci s'organise.

Il s'appuie sur les analyses du PMSI réalisées par l'INCa et les données de la CNAMTS qui démontrent une nouvelle fois l'importance et la place de la chimiothérapie dans la prise en charge des personnes atteintes de cancer en France en 2011.

Les résultats présentés dans ce rapport permettent d'établir que :

À l'hôpital :

- le montant cumulé des remboursements effectués par l'Assurance maladie pour des hospitalisations pour chimiothérapie (hors molécules facturables en sus) s'est élevé à un peu plus de 1 milliard d'euros en hausse par rapport à 2010 (+ 4,2 %), mais le coût des médicaments inclus dans les différents GHS n'est pas identifiable en tant que tel ;
- les coûts, pour les établissements de santé, relatifs aux médicaments de la liste en sus représentent un total d'environ 1,5 milliard d'euros. Ce montant a été réduit par rapport à 2010 (- 3 %) principalement du fait de la diminution du prix du docetaxel.

En ville :

- le montant cumulé des remboursements effectués par le régime général de l'assurance maladie (85 % de la population) pour des chimiothérapies placées sur la liste de rétrocession a représenté environ 180 millions d'euros, représentant une hausse des remboursements par rapport à 2010 (+ 6,9 %) ;
- le montant cumulé des remboursements effectués par le régime général de l'Assurance maladie (73 % de la population) pour des chimiothérapies dispensées en officine a représenté environ 780 millions d'euros, valeur également en hausse par rapport à 2010 (+ 1,2 %).

En ce qui concerne les données d'activité des établissements de santé pour chimiothérapie :

- 2 250 000 hospitalisations ont été réalisées ce qui représente 9 % de l'activité globale des établissements, toutes causes d'hospitalisation confondues. Cette activité est réalisée pour deux tiers par le secteur public ou privé d'intérêt collectif et pour un tiers par le secteur privé. On relève que près de 75 % de l'activité est réalisée par seulement 25 % des établissements réalisant au moins une hospitalisation (séance ou séjour) pour chimiothérapie, montrant une distribution très inégale de l'activité ;
- si le nombre de patients hospitalisés pour chimiothérapie augmente en 2011 par rapport à 2010 (+ 3 %), l'âge moyen reste stable, autour de 62 ans, et l'activité reste concentrée sur les plus âgés (20 % des patients ont plus de 75 ans).

Ces dépenses de chimiothérapie doivent être interprétées en fonction des données épidémiologiques dont on dispose pour les cancers

L'incidence des cancers est progressivement passée de 278/100 000 hommes et 176.6/100 000 femmes en 1980 à respectivement 392.1 et 254.1/100 000 en 2005, soit une augmentation de plus de 40 % en 30 ans. S'en suit mécaniquement une évolution du nombre de personnes traitées. Parallèlement, la survie des personnes atteintes d'un cancer s'est améliorée, grâce notamment à l'amélioration de la prise en charge (détection précoce, traitements plus performants). Cette meilleure prise en charge se traduit par un taux de guérison plus important, mais aussi par des maladies qui ont tendance à devenir chroniques, participant ainsi à l'augmentation de la

prévalence. L'impact des thérapeutiques peut être retracé au travers de deux exemples. Tout d'abord, le développement et l'utilisation des inhibiteurs de tyrosines kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a fortement contribué à l'amélioration de la survie (survie nette) à 5 ans qui est progressivement passée de 48 % pour les personnes diagnostiquées entre 1989 et 1991 à 75 % pour celles diagnostiquées entre 2001 et 2004. Une évolution similaire est observée chez les personnes atteintes d'un cancer du sein suite à l'utilisation de l'hormonothérapie (dont les antioestrogènes) à partir du début des années 2000, associée à un diagnostic plus précoce du cancer. La survie nette à 5 ans est ainsi passée de 81 à 89 %.

Selon les dernières données publiées par la CNAMTS, en 2009, les remboursements affectés à l'affection de longue durée (ALD) n°30 (Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique) étaient de 13,2 milliards d'euros. Ce montant cumulé global inclut les soins de ville et l'hospitalisation (moyen court séjour, psychiatrie, SSR et autres...). Il s'agit de l'ALD la plus coûteuse loin devant les affections psychiatriques de l'ordre de 9 milliards d'euros et du diabète environ 8 milliards d'euros.

Toutefois, le coût relatif, c'est-à-dire le coût de la prise en charge du cancer par patient pour l'Assurance maladie est lui situé à un niveau moyen par rapport aux autres ALD. Il se classe à la 14^e place (sur 30) à 8 730 euros, les trois premières ALD étant les néphropathies chroniques graves et syndromes néphrotiques primitifs (22 520 euros), la mucoviscidose (22 450 euros) et l'hémophilie et affections constitutionnelles de l'hémostase grave (19 590 euros). Ceci s'explique par le fait que les cancers sont des pathologies touchant plus de Français que d'autres ALD (néphropathies chroniques graves et syndromes néphrotiques primitifs, mucoviscidose, l'hémophilie et affections constitutionnelles de l'hémostase grave...). Le coût important lié à la prise en charge des pathologies cancéreuses est alors probablement plus dû au nombre de personnes atteintes qu'au coût de prise en charge unitaire d'un patient atteint de cancer.

Parmi les pathologies cancéreuses, les trois ayant entraîné le plus de dépenses par personne malade pour l'Assurance maladie sont la leucémie myéloïde (25 433 euros), le myélome multiple (20 677 euros) et la tumeur maligne du pancréas (16 985 euros). Mais globalement, les trois pathologies cancéreuses les plus coûteuses pour l'Assurance maladie en 2009 sont les trois les plus fréquentes, la tumeur maligne du sein (3 097 760 250 euros pour 512 450 patients), la tumeur maligne de la prostate (1 558 123 884 euros pour 322 326 patients) et la tumeur maligne du côlon (1 032 536 726 euros pour 121 862 patients).

Enfin, les données présentées par la CNAMTS montrent que 1 677 359 personnes ont bénéficié d'aides par l'Assurance maladie en 2009 pour des pathologies cancéreuses. Toutefois, ce chiffre ne prend en compte que les personnes prises en charge par le régime général, de plus n'ont pas été comptabilisées les pathologies qui comportaient moins de 10 000 patients.

Ces dépenses sont également à analyser au regard de l'accès des patients à l'innovation :

- les thérapies ciblées représentent une part importante de l'innovation des chimiothérapies, soit plus de la moitié des AMM européennes centralisées obtenues depuis 2004. Parmi celles-ci on retrouve les ITK et apparentés qui sont essentiellement donnés *per os*, avec une délivrance majoritaire en ville, alors que les anticorps monoclonaux, toujours sous forme injectable, sont majoritairement utilisés à l'hôpital, leur coût important justifiant leur remboursement en sus du forfait des GHS (liste en sus) ;
- l'accès facilité national et équitable aux tests moléculaires est rendu possible par la mise en place par l'INCa des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire, permettant un meilleur usage des médicaments innovants. En 2011, 9 thérapies ciblées ayant une AMM avaient un test disponible réalisé par les plateformes : 6 inhibiteurs de tyrosine kinases (imatinib, dasatinib, nilotinib, lapatinib, cetuximab et gefitinib) et 3 anticorps monoclonaux

(trastuzumab, panitumumab, erlotinib). Depuis 2009, deux cancers très fréquents ont bénéficié de ces analyses moléculaires sur tout le territoire : les cancers colorectaux avec le test KRAS dont 17 000 patients ont bénéficié en 2011 permettant une prescription justifiée d'anticorps anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), et les adénocarcinomes pulmonaires, avec un test EGFR dont plus de 20 000 patients ont bénéficié en 2011 permettant de justifier la prescription d'inhibiteurs de la kinase EGFR (gefitinib et erlotinib). Ces tests permettent de rationaliser la prescription des thérapeutiques ciblées aux patients qui peuvent réellement en bénéficier. La France est le seul pays à s'être doté d'un dispositif organisé au niveau de l'ensemble du territoire, permettant *in fine* de faire faire des économies à la collectivité en évitant des prescriptions inutiles.

Le service médical rendu (SMR) des nouvelles molécules est souvent considéré comme important avec 32 % d'ASMR I à III entre 2007 et 2009 et 22 % entre 2010 et 2012.

Ces molécules viennent compléter dans l'arsenal thérapeutique un certain nombre de molécules comme les taxanes, innovantes il y a 10 ans, qui sont maintenant dans le domaine public. Elles ne s'y substituent pas, mais s'ajoutent à des molécules de référence dans les stratégies de prises en charge des patients.

Ces médicaments qui contribuent à l'innovation et aux progrès thérapeutiques sont sources d'amélioration de la durée et de la qualité de vie, mais aussi d'un coût élevé, posant le problème de leur prise en charge par la collectivité pour assurer leur accès égalitaire.

D'ores et déjà, les discussions par les instances réglementaires et décisionnaires avec les firmes sur leur prix et leur modalité de prise en charge entraînent des difficultés d'accès pour certaines molécules. C'est le cas de médicaments qui ont reçu une AMM européenne et qui ne sont plus disponibles en ATU le cas échéant, mais dont l'attente d'un prix de remboursement a pour conséquence une absence de financement le temps des négociations (par exemple, Yervoy®, Jevtana®) ; ou encore de médicaments sortis de la liste en sus (Javlor®) ou non inscrits comme Yondelis® pour les sarcomes et dont le prix restreint l'usage à certains centres. La réalisation d'études médico-économiques centrées sur le système de santé français pourrait apporter des éléments d'appui à la réflexion pour l'avenir.

Les perspectives sont encourageantes pour les années à venir

En 2012, 5 nouvelles thérapies ciblées ont eu une AMM européenne dont 2 d'entre elles étaient accompagnées d'un test compagnon. Ces tests sont déjà réalisés par les plateformes : le crizotinib avec la recherche de translocation d'ALK pour le cancer pulmonaire et le vémurafénib pour le mélanome avec la recherche de BRAF. Les autres médicaments ne disposent pas de test.

De nouvelles familles de thérapies ciblées vont arriver sur le marché, probablement en 2013, sur des voies de signalisation anormales plus récemment identifiées. L'immunothérapie devrait se développer largement avec, en particulier, l'arrivée des anticorps monoclonaux anti PD-1 et PDL-1, ciblant des tumeurs multiples ou des anticorps bispécifiques, rapprochant les lymphocytes T cytotoxiques de certaines cellules tumorales. De même, de nouvelles stratégies semblent voir le jour, telle la fixation de chimiothérapie anticancéreuse sur des anticorps monoclonaux spécifiques d'une tumeur, permettant à la chimiothérapie de bénéficier d'une vectorisation et donc, théoriquement, d'une réduction des effets secondaires systémiques.

L'action des Centres labélisés INCa de phase précoce va se poursuivre pour favoriser une meilleure connaissance sur les médicaments innovants et en faire bénéficier les patients. Les 16 centres (CLIP²) travaillent en réseau et répondent aux appels à projets d'essais cliniques précoces lancés par l'INCa. Il s'agit de proposer des projets d'essais cliniques académiques, évaluant des molécules en développement fournies par un laboratoire pharmaceutique.

Cet accès direct à des molécules en développement permet de proposer des projets d'essais cliniques académiques dans des indications ou pathologies non prioritaires pour ces laboratoires, tels certains cancers rares. Ces essais conçus et portés par les CLIP² favoriseront le développement précoce de nouvelles stratégies thérapeutiques à proposer à des patients en France, dans des indications qui n'auraient probablement pas été investiguées autrement. Les données issues de ces essais de phase précoce alimentent également les connaissances sur la sûreté de ces molécules et participent à un meilleur usage. Ils contribuent à traiter de façon plus adaptée les différents « sous-types » de cancer issus du démantèlement moléculaire des tumeurs. Ces essais sont rendus possibles par l'activité des plateformes de génétique moléculaire.

La loi du 29/12/2011 relative au renforcement sanitaire du médicament et des produits de santé permet, tout en renforçant son encadrement, l'accès au médicament avant AMM et après AMM par l'ATU de cohorte et la RTU. Pour certaines tumeurs, qui ne font pas partie des indications de l'AMM et ne disposent pas d'ATU de cohorte ou de RTU, le risque est la prescription hors AMM. Dans ce cadre, l'INCA met en place le programme AcSé qui doit permettre de faire bénéficier dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 (essai à visée thérapeutique), les patients atteints de cancer en échec de thérapeutiques validées, d'un traitement basé sur la présence dans leur tumeur d'une anomalie moléculaire spécifique cible de ce dernier. L'objectif de ce programme est d'étudier l'intérêt des molécules ciblées innovantes, en termes d'efficacité et de tolérance, chez des patients atteints de cancers de différents types cytologiques ou histologiques, dès lors qu'ils présentent l'anomalie moléculaire ciblée, en l'absence d'AMM dans cette indication, d'essai clinique de développement, d'ATU de cohorte ou de RTU. De surcroît, ce programme doit permettre une égalité d'accès des patients aux traitements innovants sur tout le territoire français, que ces patients soient pris en charge dans le secteur public ou privé, et ceci dans le cadre sécurisé d'un essai clinique.

L'activité des plateformes de biologie moléculaire hospitalières doit se poursuivre et s'adapter aux nouveaux enjeux scientifiques et techniques. En 2012, deux nouvelles thérapies ciblées se sont vues accorder une AMM pour une mutation génétique particulière. Il s'agit du crizotinib, dans le cadre du cancer du poumon (mutation du gène ALK) et du vémurafénib pour le mélanome (mutation V600 du gène BRAF). Associée à la montée en charge de l'activité liée à la recherche des mutations génétiques des autres thérapies ciblées déjà concernées, la recherche des « mutations sensibles » à ces nouvelles thérapeutiques va permettre de contribuer à accroître le rôle grandissant des plateformes de génétiques moléculaires. Une réflexion devrait également s'engager avec les plateformes pour définir la place du séquençage à haut débit dans l'analyse de la génétique somatique en pratique clinique pour les années à venir.

Devant la place croissante de cette activité de chimiothérapie dans la prise en charge des cancers en France, il apparaît que, plus que jamais, l'activité de chimiothérapie doit être analysée, suivie, et encadrée afin d'accroître la performance et l'efficacité de notre système de santé au bénéfice des malades dont la vie et la survie en dépendent. L'accès aux données de santé déjà étudiées par les acteurs institutionnels participe à nous éclairer sur l'utilisation de la chimiothérapie dans le traitement des cancers et à alimenter la réflexion sur les évolutions possibles. Notre système de santé et l'organisation de l'accès à l'innovation dans le domaine du médicament doivent en effet veiller à ne pas créer d'inégalités d'accès aux soins et à préserver l'accès à l'innovation sur le long terme. Toutes les mesures permettant d'accroître les connaissances sur ces traitements et, en particulier, les activités de recherche clinique doivent être favorisées afin de rationaliser les prises en charge sur de l'« evidence based medicine » et à définir des règles de bon usage. Nous disposons d'un système de santé unique, qu'il nous faut aider à préserver.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES ANTICANCÉREUX INSCRITS SUR LA LISTE EN SUS AU PREMIER JANVIER 2012

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	Voie d'administration	Molécules (DCI)	Spécialités	Remarque
Autres anticancéreux	IV	arsenic trioxyde	TRISENOX	
		bortezomib	VELCADE	
		eribuline	HALAVEN	
		pentostatine	NIPENT	
		porfimer sodium	PHOTOBARR	AMM Abrogée 20/04/2012
			PHOTOFRIN	
Cytotoxiques	IV	topotecan	HYCANTIN	Radiation 01/03/2013
		azacitidine	VIDAZA	
		bendamustine	LEVACT	
		busulfan	BUSILVEX	
		carmustine	BICNU	Radiation 01/03/2012
		carmustine (implant)	GLIADEL	
		cladribine	LEUSTATINE	
			LITAK	
		clofarabine	EVOLTRA	
		cytarabine	DEPOCYTE	
		daunorubicine	DAUNOXOME	
		docetaxel	TAXOTERE	Radiation 01/03/2012
		doxorubicine liposomale	MYOCET	
		doxorubicine liposomale pégylée	CAELYX	
		fotemustine	MUPHORAN	
		nelarabine	ATRIANCE	
		pemetrexed	ALIMTA	
		pirarubicine	THEPRUBICINE	
		raltitrexed	TOMUDEX	
		trabectedine	YONDELIS	
	vinflunine	JAVLOR	Radiation 01/03/2012	
	IV/Per os	idarubicine	ZAVEDOS	Radiation forme orale 01/03/2013
Hormonothérapie	IV	fulvestrant	FASLODEX	Radiation 01/03/2012
Thérapies ciblées	IV	alemtuzumab	MABCAMPATH	AMM Abrogée 08/08/2012
		bevacizumab	AVASTIN	
		cetuximab	ERBITUX	
		ibritumomab tiutexan	ZEVALLIN	
		ipilimumab	YERVOY	
		ofatumumab	ARZERRA	
		panitumumab	VECTIBIX	
		rituximab	MABTHERA	
		temsirolimus	TORISEL	
		trastuzumab	HERCEPTIN	

NOTE

Ce tableau ne reprend que les anticancéreux de la liste en sus appartenant aux catégories L01 et L02. Le lenalidomide (Revlimid®) appartenait aussi à la liste en sus mais ne figure pas dans le tableau car possède un code ATC différent. Il a été radié de la liste le 1^{er} mars 2013.

ANNEXE 2 : LISTE DES SPÉCIALITÉS REMBOURSÉES EN 2011 PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE CLASSÉES SELON LE TYPE D'ANTICANCÉREUX ET SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (RETROCED'AM)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	Voie d'administration	Molécules (DCI)	Spécialités	
AUTRES ANTICANCÉREUX	INJECTABLE	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	
		CISPLATINE	CISPLATINE	
		OXALIPLATINE	ELOXATINE	
			OXALIPLATINE	
CYTOTOXIQUES	INJECTABLE	AZACITIDINE	VIDAZA	
		CARMUSTINE	BICNU	
		CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN	
			DACTINOMYCINE	COSMEGEN
			DOCETAXEL	TAXOTERE
			DOXORUBICINE	ADRIPLASTINE
				CAELYX
				DOXORUBICINE
			EPIRUBICINE	EPIRUBICINE
			ETOPOSIDE	CELLTOP
				ETOPHOS
				ETOPOSIDE
				VEPESIDE
			FLUDARABINE	FLUDARA
				FLUDARABINE
			FLUOROURACILE	FLUOROURACILE
			GEMCITABINE	GEMCITABINE
				GEMZAR
			IFOSFAMIDE	HOLOXAN
			IRINOTECAN	CAMPTO
				IRINOTECAN
			MELPHALAN	ALKERAN
			METHOTREXATE	METHOTREXATE
			MITOXANTRONE	MITOXANTRONE
			PACLITAXEL	PACLITAXEL
				TAXOL
			PEMETREXED	ALIMTA
			RALTITREXED	TOMUDEX
			THIOTEPA	THIOTEPA
			TOPOTECAN	HYCANTIN
			VINDESINE	ELDISINE
			VINORELBINE	NAVELBINE
				VINORELBINE
	ORALE	ALTRETAMINE	HEXASTAT	
		LOMUSTINE	BELUSTINE	
		TEMOZOLOMIDE	TEMODAL	
			TEMOZOLOMIDE	
		TIOGUANINE	LANVIS	
HORMONOTHERAPIE	ORALE	ABIRATERONE	ZYTIGA	
		MITOTANE	LYSODREN	

THERAPIES CIBLEES	AUTRES	ALITRETINOINE	PANRETIN
	INJECTABLE	ALEMTUZUMAB	MABCAMPATH
		BORTEZOMIB	VELCADE
		MITOGUAZONE	METHYL
		RITUXIMAB	MABTHERA
		TRASTUZUMAB	HERCEPTIN
	ORALE	BEXAROTENE	TARGRETIN
		EVEROLIMUS	AFINITOR
		SORAFENIB	NEXAVAR
		SUNITINIB	SUTENT
		TRETINOINE	VESANOID

ANNEXE 3 : LISTE DES SPÉCIALITÉS DISPENSÉES EN VILLE REMBOURSÉES PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE EN 2011, CLASSÉES SELON LE TYPE D'ANTICANCÉREUX ET SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (MEDIC'AM)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	Voie d'administration	Molécules (DCI)	Spécialités	
AUTRES ANTICANCEREUX	AUTRES	METHYLE AMINOLEVULINATE	METVIXIA	
		ASPARAGINASE	KIDROLASE	
	INJECTABLE	METHOTREXATE	METOJECT	
		MILTEFOSINE	MILTEX	
		ESTRAMUSTINE	ESTRACYT	
		HYDROXYCARBAMIDE	HYDREA	
		PROCARBAZINE	NATULAN	
CYTOTOXIQUE	AUTRES	FLUOROURACILE	EFUDIX	
		MITOMYCINE	AMETYCINE	
	INJECTABLE	BLEOMYCINE	BLEOMYCINE ROGER BELLON	
		CHLORMETHINE	CARYOLYSINE	
		CLADRIBINE	LITAK	
		CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN ASTA	
		CYTARABINE	ARACYTINE	
		FLUOROURACILE	FLUOROURACILE ICN	
		FOTEMUSTINE	MUPHORAN	
		METHOTREXATE	LEDERTREXATE	
			METHOTREXATE BELLON	
			AMETYCINE	
			THEPRUBICINE	
			VELBE	
			ONCOVIN	
			VINCRISTINE FAULDING	
		PER OS	ALTRETAMINE	HEXASTAT
			BUSULFAN	MYLERAN
			CAPECITABINE	XELODA
			CHLORAMBUCIL	CHLORAMINOPHENE
			CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN ASTA
			ETOPOSIDE	CELLTOP
				VEPESIDE
				FLUDARABINE
				FLUDARA
				ZAVEDOS
				ALKERAN
				PURINETHOL
				TEGAFUR EN ASSOCIATION
				UFT
		TOPOTECAN		
		HYCAMTIN		
	VINORELBINE			
	NAVELBINE			
HORMONOTHERAPIE	INJECTABLE	BUSERELINE	BIGONIST	
			SUPREFACT	
		DEGARELIX	FIRMAGON	
		FOSFESTROL	ST 52	
		FULVESTRANT	FASLODEX	

		GOSERELINE	ZOLADEX
		LEUPRORELINE	ELIGARD
			ENANTONE LP
		MEDROXYPROGESTERONE	DEPO PRODASONE
			FARLUTAL
		TRIPTORELINE	DECAPEPTYL
			GONAPEPTYL
			SALVACYL
	PER OS	ANASTROZOLE	Génériques de l'ANASTROZOLE
			ARIMIDEX
		BICALUTAMIDE	Génériques du BICALUTAMIDE
			CASODEX
			ORMANDYL Gé
		DIETHYLSTILBESTROL	DISTILBENE
		EXEMESTANE	AROMASINE
			Génériques de l'EXEMESTANE
			MEMELIN Gé
		FLUTAMIDE	EULEXINE
			FLUTAMIDE ARROW
			PROSTADIREX
		LETROZOLE	FEMARA
			Génériques du LETROZOLE
		MEDROXYPROGESTERONE	FARLUTAL
		MEGESTROL	MEGACE
		NILUTAMIDE	ANANDRON
		TAMOXIFENE	KESSAR
			NOLVADEX
			ONCOTAM
			TAMOFENE
			Génériques du TAMOXIFENE
		TOREMIFENE	FARESTON
THERAPIES CIBLEES	PER OS	DASATINIB	SPRYCEL
		ERLOTINIB	TARCEVA
		EVEROLIMUS	AFINITOR
		GEFITINIB	IRESSA
		IMATINIB	GLIVEC
		LAPATINIB	TYVERB
		NILOTINIB	TASIGNA
		SORAFENIB	NEXAVAR
		SUNITINIB	SUTENT

ANNEXE 4 : DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES CINQ SPÉCIALITÉS LES PLUS COÛTEUSES POUR LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ PUBLICS ET PRIVÉS EN FRANCE EN 2011

Le bevacizumab (Avastin®) a été mis sur le marché en janvier 2005 et ne dispose pas de génériques. Ses indications sont :

- Bevacizumab, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique (ASMR II première ligne) (ASMR IV deuxième ligne).
- Bevacizumab, en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) (ASMR V).
- Bevacizumab, en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois doivent être exclus d'un traitement par Avastin® en association à la capécitabine.
- Bevacizumab, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (ASMR V).
- Bevacizumab, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique (ASMR IV).
- Bevacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO, Fédération internationale de gynécologie obstétrique, III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes (ASMR IV).
- Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF (non évalué).

Le médicament n'a pas eu de nouvelles indications et n'a pas été réévalué par la HAS ni en 2011 ni en 2012. Il est inscrit sur la liste en sus depuis juillet 2005.

Pour le bevacizumab, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à un médecin exerçant dans un établissement hospitalier et ayant une spécialisation en cancérologie ou oncologie médicale.

Le rituximab (MabThera®) a été mis sur le marché en juin 1998 et ne dispose pas de génériques. Il est autorisé dans le traitement :

- lymphomes non hodgkiniens (LNH).
- MabThera® est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités (ASMR II).
- MabThera® en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction (ASMR I).
- MabThera® en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie (ASMR I).
- MabThera® est indiqué en association à une chimiothérapie « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif (ASMR I).
- leucémie lymphoïde chronique (LLC).
- MabThera® en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaire. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie. Il est inscrit sur la liste en sus depuis mai 2005 (ASMR III).

Pour le rituximab, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à un médecin exerçant dans un établissement hospitalier et ayant une spécialisation en cancérologie ou oncologie médicale ou hématologie ou rhumatologie ou médecine interne.

Le trastuzumab (Herceptin®) a été mis sur le marché en août 2000 et ne dispose pas de génériques. Il est autorisé dans le traitement :

Cancer du sein métastatique

Herceptin® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif :

- en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas (ASMR Ø) ;
- en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé (ASMR Ø) ;
- en association avec le docetaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique (ASMR II) ;
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab (ASMR V).

Cancer du sein précoce

Herceptin® est indiqué dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (ASMR I) ;
- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel (non évalué) ;
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine (non évalué) ;
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre (ASMR Ø).

Herceptin® ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

Cancer gastrique métastatique

Herceptin® est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

Herceptin® doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées. Le médicament n'a pas eu de nouvelles indications et n'a pas été réévalué par la HAS ni en 2011 ni en 2012. Il est inscrit sur la liste en sus depuis mai 2005 (ASMR IV).

Pour le trastuzumab, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à un médecin exerçant dans un établissement hospitalier et ayant une spécialisation en cancérologie ou oncologie médicale ou hématologie. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Le pemetrexed (Alimta®) a été mis sur le marché en septembre 2004 et ne dispose pas de génériques. Il est autorisé dans le traitement :

- mésothéliome pleural malin ;
- Alimta®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure (ASMR III) ;
- cancer bronchique non à petites cellules ;
- Alimta®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (ASMR V) ;
- Alimta® est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sels de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (ASMR V) ;

- Alimta® est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (ASMR IV).

Le médicament n'a pas eu de nouvelles indications et n'a pas été réévalué par la HAS ni en 2011 ni en 2012. Il est inscrit sur la liste en sus depuis octobre 2005.

Pour le pemetrexed, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à un médecin exerçant dans un établissement hospitalier et ayant une spécialisation en cancérologie ou oncologie médicale ou hématologie.

Le cetuximab (Erbix®) a été mis sur le marché en juin 2004 et ne dispose pas de génériques. Il est autorisé dans le traitement :

- Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) :
 - ✓ en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan (ASMR V première ligne) (ASMR V deuxième ligne) ;
 - ✓ en association au FOLFOX, en première ligne (non évalué) ;
 - ✓ en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan (ASMR IV).
- Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou :
 - ✓ en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée (ASMR III) ;
 - ✓ en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique. Le médicament n'a pas eu de nouvelles indications et n'a pas été réévalué par la HAS ni en 2011 ni en 2012. Il est inscrit sur la liste en sus depuis octobre 2005 (ASMR III)

Pour le cetuximab, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à un médecin exerçant dans un établissement hospitalier et ayant une spécialisation en cancérologie ou oncologie médicale.

Évolutions réglementaires du docetaxel

Le docetaxel (Taxotere®) a été mis sur le marché en novembre 1995 et dispose de génériques. Il est autorisé dans le traitement :

Cancer du sein

- Taxotere®, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire (ASMR V).
- Taxotere®, en association à la doxorubicine, est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection (ASMR V).

- Taxotere® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant (ASMR V).
- Taxotere® en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique (ASMR V).
- Taxotere® en association à la capecitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline (ASMR V).

Cancer du poumon non à petites cellules

- Taxotere® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure (ASMR IV).
- Taxotere®, en association au cisplatine, est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication (ASMR IV).

Cancer de la prostate

- Taxotere®, en association à la prednisone ou à la prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant (ASMR III).

Cancer gastrique

- Taxotere®, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique (ASMR V).

Cancer des voies aérodigestives supérieures

- Taxotere®, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aérodigestives supérieures (ASMR II).

Le médicament n'a pas eu de nouvelles indications et n'a pas été réévalué par la HAS ni en 2011 ni en 2012. Il a été inscrit sur la liste en sus en juillet 2005 et radié en 2012.

Pour le docetaxel, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à un médecin exerçant dans un établissement hospitalier et ayant une spécialisation en cancérologie ou oncologie médicale.

ANNEXE 5 : ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES DES CINQ SPÉCIALITÉS LES PLUS COÛTEUSES POUR L'OFFICINE EN FRANCE EN 2011

Le **letrozole (Femara®)** a été mis sur le marché en juillet 1996 et dispose de génériques depuis janvier 2009 commercialisés depuis mai 2010. Il est autorisé dans le traitement :

- Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée (ASMR III).
- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans (ASMR III).
- Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée (ASMR III).
- Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes (non retrouvé).
- L'efficacité du letrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs (non retrouvé).

Le médicament n'a pas eu de nouvelles indications et n'a pas été réévalué par la HAS en 2011.

L'**anastrozole (Arimidex®)** a été mis sur le marché en décembre 1996 et dispose de génériques commercialisés depuis mars 2008. Il est autorisé dans le traitement :

- du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée (ASMR V) ;
- adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée (ASMR III) ;
- adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans (non retrouvé).

Le médicament n'a pas eu de nouvelles indications et n'a pas été réévalué par la HAS depuis 2011.

Pour le letrozole et l'anastrozole, il n'y a pas de conditions particulières de prescription et de délivrance du produit. La prescription relève du cadre général de la réglementation des substances vénéneuses.

L'imatinib (Glivec®) a été mis sur le marché en novembre 2001 et est autorisé dans le traitement :

- des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention (ASMR I) ;
- des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique (ASMR I phase chronique) (ASMR II phase accélérée) ;
- des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie (ASMR I) ;
- des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie (ASMR II) ;
- des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) (ASMR III) ;
- des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR (ASMR III).

L'effet de Glivec® sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué.

Glivc® est indiqué dans :

- le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques (ASMR I) ;
- le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités (ASMR III) ;
- le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical (ASMR IV).

Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de Glivec® est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénétique des LAL Ph+, des SMD/SMP, sur les taux de réponses hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST résecables et/ou métastatiques et les DFSP et la survie sans rechute dans le traitement adjuvant des GIST. L'expérience avec Glivec® chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée. À l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie, pour ces maladies.

En 2011, le Glivec® a été réévalué par la Commission de la transparence au sein de la Haute Autorité de santé pour son indication dans le traitement des GIST. Cette réévaluation devait permettre de vérifier les résultats de l'étude post-inscription demandée par le CEPS permettant ainsi de renouveler l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Il a été soulevé que les conditions de l'AMM ont été respectées et qu'il y a eu un faible taux de participation des cliniciens à l'étude lié à la compétitivité cet observatoire avec les multiples essais cliniques en cours en France, un meilleur ciblage des praticiens, ou un nouveau

tirage au sort, aurait pu être réalisé. Les résultats obtenus sont conformes aux attentes, mais à considérer avec précaution du fait du caractère rétrospectif de certaines données et de l'absence de recueil exhaustif des décès au cours de l'étude.

Pour l'imatinib, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à une prescription initiale dans un établissement de santé pour une durée maximum de 6 mois à l'issue de laquelle une nouvelle prescription initiale hospitalière doit être faite. Les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription et le renouvellement à un médecin ayant une spécialité en cancérologie ou en hématologie ou en hépato/gastroentérologie ou en médecine interne ou en oncologie médicale.

L'erlotinib (Tarceva®) a été mis sur le marché en septembre 2005 et est autorisé dans le traitement :

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

- Tarceva® est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (ASMR IV).
- Tarceva® est également indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine (SMR insuffisant pour avoir un ASMR).
- Tarceva® est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie (ASMR V en 2^e ligne) (ASMR IV en 3^e ligne).

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération.

Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur (déterminée par IHC) était négative.

Cancer du pancréas

- Tarceva®, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique. Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée (SMR insuffisant pour avoir un ASMR).

Le médicament a été évalué par la HAS en juin 2012 pour une extension d'indication pour le traitement de première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR. Cette nouvelle indication avait été accordée en août 2011. Une ASMR IV a été donnée à cette nouvelle indication.

Pour l'erlotinib, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à un médecin exerçant dans un établissement hospitalier et ayant une spécialisation en cancérologie ou hématologie ou oncologie médicale.

Le sunitinib (Sutent®) a été mis sur le marché en juillet 2006 et est autorisé dans le traitement :

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

Sutent est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance (ASMR II).

Cancer du rein métastatique (MRCC)

Sutent est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés/métastatiques (MRCC) chez l'adulte (ASMR II).

Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET)

Sutent® est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte (ASMR V).

L'expérience du traitement par Sutent en première ligne est limitée. Le médicament a été évalué par la HAS en septembre 2011 pour son extension d'indication pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résecables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. Cette nouvelle indication avait été accordée en janvier 2011. Une ASMR V lui a été accordée.

Pour le sunitinib, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à un médecin exerçant dans un établissement hospitalier et ayant une spécialisation en cancérologie ou hématologie ou oncologie médicale.

ANNEXE 6: NOUVELLES MOLÉCULES MISES SUR LE MARCHÉ DEPUIS LE 1^{ER} JANVIER 2004 AYANT UNE PREMIÈRE AMM EUROPÉENNE EN CANCÉROLOGIE

Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2012

Médicaments	Molécules	Date AMM	Localisation	Inscription liste en sus
2004				
Zevalin®	ibrutinomab tiutexan	Janvier 2004	Hématologie (Thérapie ciblée)	Oui
Faslodex®	fulvestrant	Mars 2004	Sein	Oui Radié (03/2012)
Photobarr®	porfirmer sodium	Mars 2004	ORL	Oui
Velcade®	bortezomib	Avril 2004	Hématologie	Oui
Lysodren®	mitotane	Avril 2004	Carcinome corticosurrénalien	Non
Erbix®	cetuximab	Juin 2004	Digestif et ORL (Thérapie ciblée)	Oui
Alimta®	pemetrexed	Sept 2004	Poumon	Oui
2005				
Avastin®	bevacizumab	Janvier 2005	Digestif +Sein + Poumon + Uro (Thérapie ciblée)	Oui
Tarceva®	erlotinib	Sept 2005	Poumon + pancréas (Thérapie ciblée)	Non
2006				
Evoltra®	clofarabine	Mai 2006	Hématologie	Oui
Nexavar®	sorafenib	Juillet 2006	Digestif et urologie (Thérapie ciblée)	Non
Sutent®	sunitinib	Juillet 2006	GIST + urologie (Thérapie ciblée)	Non
Sprycel®	dasatinib	Nov 2006	Hématologie (Thérapie ciblée)	Non
2007				
Atriance®	nelarabine	Août 2007	Hématologie	Oui
Yondelis®	trabectedin	Sept 2007	Sarcome + ovaire	Oui
Torisel®	temsirolimus	Sept 2007	Urologie (rein) + hématologie (Thérapie ciblée)	Oui
Tasigna®	nilotinib	Sept 2007	Hématologie (Thérapie ciblée)	Non
Vectibix®	panitumumab	Déc 2007	Digestif (Thérapie ciblée)	Oui
2008				
Abraxane®	paclitaxel lié à l'albumine	Janvier 2008	Sein	Non
Tyverb®	Lapatinib	Juin 2008	Sein (Thérapie ciblée)	Non
Vidaza®	azacitidine	Déc 2008	Hématologie	Oui

2009				
Firmagon®	degarelix	Février 2009	Urologie (prostate hormonodépendant)	Non
Removab®	catumaxomab	Avril 2009	Ascite maligne (Thérapie ciblée)	Non
Iressa®	gefitinib	Juin 2009	Pneumologie (Thérapie ciblée)	Non
Afinitor®	everolimus	Août 2009	Urologie (rein) (Thérapie ciblée)	Non
Javlor®	vinflunine	Sept 2009	Urologie (vessie)	Oui Radié (03/2012)
2010				
Arzerra®	ofatumumab	Avril 2010	Hématologie (Thérapie ciblée)	Oui
Votrient®	pazopanib	Juin 2010	Urologie (rein) (Thérapie ciblée)	Non
Tepadina®	thiotépa	Mai 2010	Tumeurs solides (Cytotoxique)	Non
2011				
Halaven®	eribulin	Mars 2011	Sein	Oui
Jevtana®	cabazitaxel	Mars 2011	Urologie (prostate)	Non
Teysono®	tegafur / gimeracil / oteracil	Mars 2011	Digestif (estomac)	Non
Yervoy®	ipilimumab	Juillet 2011	Mélanome (Thérapie ciblée)	Oui
Zytiga®	abiraterone	Septembre 2011	Urologie (prostate)	Non
2012				
Caprelsa®	vandetanib	Février 2012	Thyroïde (Thérapie ciblée)	Non
Zelboraf®	vemurafenib	Février 2012	Mélanome (Thérapie ciblée)	Non
Pixuvri®	pixantrone dimaleate	Mai 2012	Lymphome (Cytotoxique)	Non
Inlyta®	Axitinib	Septembre 2012	Carcinome (Rein) (Thérapie ciblée)	Non
Dacogen®	decitabine	Septembre 2012	Leucémie aiguë myéloïde (Cytotoxique)	Non
Xalkori®	crizotinib	Octobre 2012	Poumon (NAPC) (Thérapie ciblée)	Non
Adcétris®	brentuximab vedotin	Octobre 2012	Lymphome (Thérapie ciblée)	Non

Au total :

- 41 molécules « anticancéreuses » ont obtenu une première AMM européenne en oncologie depuis le 1^{er} janvier 2004
- 7 nouvelles molécules anticancéreuses ont été mises sur le marché depuis le 1^{er} janvier 2012 et 3 depuis le 1^{er} juillet 2012 (date de publication du rapport « Situation de la chimiothérapie des cancers en 2011 »).

À noter, certains médicaments ne figurant pas dans ce tableau :

- Les médicaments qui ont eu une AMM pour une nouvelle forme pharmaceutique, mais présents sur le marché sous une autre forme avant 2004 pour une même indication :
 - ✓ cladribine (Litak®),
 - ✓ temozolomide (témodal®),
 - ✓ topotecan (hycamtin®),
 - ✓ 6-mercaptopurine monohydrate (Xaluprine®).
- Médicaments n'étant pas des antinéoplasiques à proprement parler, mais possédant un code ATC commençant par L01 ou L02 :
 - ✓ plerixafor (Mozobil®), 2009 - mobilisation de cellules-souches hématopoïétiques avant transplantation autologue chez les patients atteints d'un lymphome ou myélome multiple, inscrit sur la liste en sus,
 - ✓ chlorhydrate d'anagrélide (Xagrid®), 2004 - réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle (TE), présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas réduit à un niveau acceptable par leur traitement actuel,
 - ✓ hydroxy carbamide (Siklos®), 2007 - prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celle du syndrome thoracique aigu chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique,
 - ✓ acide 5-aminolévulinique (Gliolan®), 2007 - visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin (grade III et IV de l'OMS),
 - ✓ acide 5-aminolévulinique (Ameluz®) 2011 - traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2),
 - ✓ ruxolitinib (Jakavi®), 2012 - traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle
- Médicaments antinéoplasiques ne disposant pas d'un code ATC commençant par L01 ou L02 :
 - ✓ lénalidomide (Revlimid®), 2008
 - ✓ thalidomide (Thalidomide®), 2008 (ancienne forme 1994),
 - ✓ dichlorhydrate d'histamine (Celpene®), 2008,
 - ✓ mifamurtide (Mepact®), 2009.

- Les médicaments dont la procédure d'enregistrement n'est pas centralisée :

Procédure décentralisée :

- ✓ bendamustine (Levact®), 2010.

Procédures nationales :

- ✓ aminolevulinate de méthyle (Metvixia®), 2006,
- ✓ amsacrine (Amsalyo®), 2004.

Procédure de reconnaissance mutuelle :

- ✓ acétate de leuproréline (Eligard®), 2005,
- ✓ acétate d'histréline²¹ (vantas®), 2010.

²¹ L'acétate d'histréline ou Vantas® est un analogue de la LH-RH qui se caractérise par un code ATC, défini par l'OMS, très particulier commençant par H01. Son code est H 01 C A 03 (H = Préparation hormonales systémiques, sauf hormones sexuelles et insuline ; 01 = Hormones hypophysaires et hypothalamiques, et analogues ; C = Hormones hypothalamiques ; A = Hormones libérant la gonadotrophine ; 03 = Histéline). À noter que, les autres analogues de la LH-RH sont actuellement classés en L02AE. Le laboratoire pharmaceutique propriétaire de ce médicament revendique l'appartenance de son produit aux hormonothérapies (Classe ATC commençant par L02) notamment au vue du fait que le médicament ne dispose que d'une seule indication thérapeutique le « traitement palliatif du cancer avancé de la prostate ». La spécialité peut être prescrite par tous médecins.

ANNEXE 7 : ACTUALITÉS RÉGLEMENTAIRES EN 2012

◆ Nouveaux médicaments (nouvelles AMM)

Au cours de l'année 2012, neuf nouvelles molécules ont reçu une autorisation de mise sur le marché par la Commission européenne. Il s'agit de :

Per os :

- vandetanib (Caprelsa®) : thérapie ciblée (Inhibiteur de tyrosine kinase) en février 2012 indiquée pour « le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel » ;
- vemurafenib (Zelboraf®) : thérapie ciblée (Inhibiteur mTor) en février 2012 indiquée pour « monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 » ;
- axitinib (Inlyta®) : thérapie ciblée (Inhibiteur de tyrosine kinase) en septembre 2012 indiquée pour « le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine » ;
- crizotinib (Xalkori®) : thérapie ciblée (Inhibiteur de tyrosine kinase) en octobre 2012 indiquée pour « le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé » ;
- 6-mercaptopurine monohydrate (Xalpurine®) : cytotoxique en mars 2012 indiqué pour « le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes, les adolescents et les enfants » ;

IV :

- pixantrone dimaleate (Pixuvri®) : cytotoxique en mai 2012 indiqué pour « Pixuvri® est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaires. Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement » ;
- brentuximab vedotin (Adcetris®) : thérapie ciblée (anticorps monoclonal) en octobre 2012 indiquée pour « le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte : 1/après greffe autologue de cellules-souches (ASCT) ou 2/après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement. Adcetris® est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte » ;
- decitabine (Dacogen®) : cytotoxique en septembre 2012 indiqué pour « le traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard » ;

◆ Évaluations et réévaluations des améliorations du service médical rendu

Les étapes d'évaluation et de réévaluations des médicaments sont réalisées à la Haute Autorité de santé (HAS) par la Commission de la transparence (CT).

> Primo-inscription de molécules

Le cabazitaxel (Jevtana®) a été réexaminé en octobre 2012 pour son « association à la prednisone ou la prednisolone est indiquée dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormonorésistant précédemment traités par un traitement à base de docetaxel ». Obtenu en 2011, son niveau d'ASMR initialement de IV (octobre 2011) a été remonté à III (octobre 2012).

Le vémurafénib (Zelboraf®) a été expertisé en octobre 2012 (AMM obtenue en février 2012) pour son indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600 ». Une ASMR III lui a été donnée par la Commission de la transparence en octobre 2012.

L'acétate d'abistéron (Zytiga®) a été expertisé en février 2012 (AMM obtenue en septembre 2011) pour son indication « en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel ». Une ASMR III lui a été donnée par la Commission de la transparence en février 2012.

Le bexarotène (Targretin®) a été expertisé en mars 2012 (AMM obtenue en mars 2001) pour son indication « Traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique ». Une ASMR V lui a été donnée par la Commission de la transparence en mars 2012. Cette évaluation a fait suite à la radiation du médicament de la liste de rétrocession.

Le vandétanib (Caprelsa®) a été expertisé en juin 2012 (AMM obtenue en février 2012) pour son indication « Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel ». Une ASMR IV lui a été donnée par la Commission de la transparence en juin 2012.

La combinaison tégafur, giméracil et otéracil (Teysono®) a été évaluée en octobre 2012 suite à son AMM obtenue en mars 2011 pour l'indication « chez l'adulte pour le traitement du cancer gastrique avancé en combinaison avec le cisplatine », la Commission de la transparence a considéré que son SMR était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, aucun ASMR ne lui a été accordé.

> Réévaluation de molécules ou examen d'une nouvelle indication

Les molécules de la liste en sus

Deux molécules apparentant à la liste en sus ont été expertisées par la Commission de la transparence au cours de l'année 2012. Ces molécules sont les suivantes :

- Panitumumab (Vectibix®) :

ASMR V obtenue pour « le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) :

- ✓ en première ligne en association avec un protocole FOLFOX,

- ✓ en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) ».
- Rituximab (Mabthera®) :
 - ✓ ASMR II obtenue pour son indication « traitement d'entretien est indiquée chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction. »
 - ✓ ASMR III obtenue pour son indication « MabThera en association à une chimiothérapie est indiquée pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie. »
- bevacizumab (Avastin®) :
 - ✓ ASMR IV obtenue pour son indication « en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiquée en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO, Fédération internationale de gynécologie obstétrique) III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes. »

Autres molécules

- Everolimus (Afinitor®) : AMM obtenue en août 2009, la spécialité a été évaluée pour sa nouvelle indication « traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte », obtenue en août 2011. Une ASMR IV lui a été donnée.
- Erlotinib (Tarceva®) : AMM obtenue en septembre 2005, la spécialité a été évaluée pour sa nouvelle indication « traitement de première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR », obtenue en août 2011. Une ASMR IV lui a été donnée.

Il est intéressant de noter que le SMR et l'ASMR du lénélidomide (Revlimid®) ont été réévalués au cours de l'année 2012 sur une procédure d'autosaisine de la Commission de la transparence pour l'indication « association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. »

> Inscriptions et radiations de spécialités de la liste en sus

La gestion de la liste en sus relève du conseil de l'hospitalisation mis en place dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale de 2005.

Inscriptions

En 2012, trois molécules ont été inscrites sur la liste en sus. Il s'agit de :

- Ipilimumab (Yervoy®) ;
- Eribuline (Halaven®) ;
- Ofatumumab (Arzerra®).

Radiation

Cinq molécules ont été radiées de la liste en sus en mars 2012 :

- Fulvestrant (Falsodex®) ;
- Pirarubicine (Théprubicine®) ;
- Carmustine (Bicnu®) ;
- Vinflunine (Javlor®) ;
- Docetaxel (Taxotere®).

ANNEXE 8 : ÉVALUATIONS DES SMR ET DES ASMR

Tableau 1 : Liste des indications ne disposant pas d'un SMR suffisant fin 2012.

Spécialité	Indications	AMM initiale	Date de l'AMM	Motif et date d'examen de la CT
Tarceva®	Tarceva®, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.	Non	24/01/2007	SMRi 19/03/2008
Mepact®	Mepact® est indiqué chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes dans le traitement de l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résécable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète. Il est administré en association avec une polychimiothérapie postopératoire. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients âgés de 2 à 30 ans au moment du diagnostic initial	Oui	06/03/2009	SMRi 17/11/2010
Tarceva®	Tarceva® est également indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.	Non	27/04/2010	SMRi 22/06/2011
Votrient®	Traitement de première ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie	Oui	14/06/2010	SMRi 02/02/2011 En cours de réévaluation
Sprycel®	Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.	Non	06/12/2010	SMRi 18/01/2012
Teysono®	Teysono® est indiqué chez l'adulte pour le traitement du cancer gastrique avancé en combinaison avec le cisplatine	Oui	14/03/2011	SMRi 03/10/2012
Zevalin®	Zevalin® marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement de consolidation après induction d'une rémission chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traités antérieurement. Les bénéfices de Zevalin suite à l'utilisation du rituximab associé à une chimiothérapie n'ont pas été démontrés.	Non	18/04/2008	Dossier non déposé par le laboratoire
Taxotere®	Taxotere® en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce	Non	01/07/2010	Dossier non déposé par le laboratoire
Herceptin®	Traitement du cancer du sein précoce HER2 positif après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel	Non	20/04/2011	En cours d'évaluation
Herceptin®	Traitement du cancer du sein précoce HER2 positif en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine	Non	20/04/2011	En cours d'évaluation
Avastin®	Avastin® en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin® en association à la capécitabine.	Non	29/06/2011	Dossier non déposé par le laboratoire
Alimta®	ALIMTA® est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. (Modification du libellé le 24/10/2011 pour élargir l'association à toutes les	Non	24/10/2011	nc

chimiothérapies à base de platine)

Herceptin®	Traitement du cancer du sein précoce HER2 positif en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre	Non	19/12/2011	En cours d'évaluation (Avis CT du 09/01/2013)
Xaluprine®	Xaluprine® est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes, les adolescents et les enfants	Oui	09/03/2012	Dossier non déposé par le laboratoire
Pixuvri®	Pixuvri® est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement	Oui	10/05/2012	En cours d'évaluation
Afinitor®	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase	Non	23/07/2012	En cours d'évaluation
Votrient®	Traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS	Non	03/08/2012	En cours d'évaluation (Avis CT du 09/01/2013)
Inlyta®	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine	Oui	03/09/2012	En cours d'évaluation (Avis CT du 09/01/2013)
Dacogen®	Traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard	Oui	20/09/2012	En cours d'évaluation (Avis CT du 06/02/2013)
Xalkori®	Xalkori® est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé	Oui	23/10/2012	En cours d'évaluation
Avastin®	Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF	Non	24/10/2012	Dossier non déposé par le laboratoire
Adcetris®	Adcetris® est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte : 1. après greffe autologue de cellules-souches (ASCT) ou 2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.	Oui	25/10/2012	En cours d'évaluation
Adcetris®	Adcetris est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.	Oui	25/10/2012	En cours d'évaluation
Zytiga®	Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.	Non	18/12/2012	nc

Tableau 2. Liste des indications accordées depuis 2007 et ayant obtenu une ASMR I à III

Spécialité	Indications	Type d'indication	Date de l'AMM
Sutent®	Traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte (modification du libellé d'indication pour inclure la première ligne)	Modification du libellé	11/01/2007
Revlimid®	En association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Revlimid® est indiqué chez les adultes.	AMM	14/06/2007
Atriance®	La nélarabine est indiquée dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie. En raison de la faible population de patients dans ces pathologies, les informations étayant ces indications sont basées sur des données limitées.	AMM	22/08/2007
Tasigna®	Traitement de la leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie positif en phase chronique et accélérée chez l'adulte avec résistance ou intolérance à un traitement antérieur par imatinib	AMM	19/11/2007
Torisel®	Torisel® est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients adultes présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique	AMM	19/11/2007
Taxotere®	Taxotere® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aérodigestives supérieures	Extension d'indication	23/11/2007
MabThera®	MabThera® est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités (modification du libellé pour étendre l'indication en association à toutes les chimiothérapies)	Modification du libellé	18/01/2008
Thalidomide CLG®	En association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Thalidomide Celgene® doit être prescrit et délivré conformément au programme de prévention des grossesses,	AMM	16/04/2008
Tyverb®	Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique	AMM	10/06/2008
Velcade®	Velcade®, en association au melphalan et à la prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.	Extension d'indication	29/08/2008
Erbix®	Traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique	Extension d'indication	24/11/2008
Vidaza®	Vidaza® est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules-souches hématopoïétiques et présentant : <ul style="list-style-type: none"> • un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS), • une leucémie myélomonocytaire chronique (LMCM) avec 10-29 % de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif, • une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30 % de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). 	AMM	17/12/2008
Glivec®	Traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités	Extension d'indication	29/04/2009

MabThera®	MabThera® en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie. (modification du libellé pour inclure la 2 ^e ligne)	Modification du libellé	21/08/2009
Levact®	Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.	AMM	15/07/2010
Levact®	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.	AMM	15/07/2010
MabThera®	MabThera® en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction (modification du libellé d'indication pour étendre l'indication en première ligne).	Modification du libellé	25/10/2010
Jevtana®	Jevtana® en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormonorésistant précédemment traités par un traitement à base de docetaxel	AMM	17/03/2011
Zytiga®	En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel	AMM	05/09/2011
Zelboraf®	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	AMM	17/02/2012

ANNEXE 9 : ARTICLE 18 DE LA LOI N° 2011-2012 DU 29 DÉCEMBRE 2011 RELATIVE AU RENFORCEMENT DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Article L. 5121-12-1

I. - Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :

1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;

2° Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

II. - Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont mises à disposition des prescripteurs.

III. - Le prescripteur informe le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ».

Il informe le patient sur les conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite.

Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

IV. - Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont établies après information du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les recommandations temporaires d'utilisation sont élaborées dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État. Concernant les maladies rares, l'agence visée à l'article L. 5311-1 élabore les recommandations temporaires d'utilisation en s'appuyant notamment sur les travaux des professionnels de santé prenant en charge ces pathologies et, le cas échéant, les résultats des essais thérapeutiques et les protocoles nationaux de diagnostics et de soins.

Ces recommandations sont assorties d'un recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui l'exploite, dans des conditions précisées par une convention conclue avec l'agence. La convention peut comporter l'engagement, par le titulaire de l'autorisation, de déposer dans un délai déterminé une demande de modification de cette autorisation.

ANNEXE 10 : DÉCRET N° 2012-742 DU 9 MAI 2012 RELATIF AUX RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES

Publics concernés : entreprises pharmaceutiques, prescripteurs, pharmaciens, la Haute Autorité de santé, l'Institut national du cancer, les centres de référence et de compétence en charge des maladies rares, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, les associations de patients agréées.

Objet : conditions d'élaboration par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé des recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation pour une période maximale de trois ans, autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), dans une indication différente ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée autorisée. Le présent décret précise les conditions d'élaboration de ces recommandations et définit leur régime.

Références : les dispositions du code de la santé publique modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction résultant de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le décret est pris pour l'application de l'article 18 de la loi no 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre du travail, de l'emploi et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5121-12-1 ;

Le Conseil d'État (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1er. – Au chapitre Ier du titre II du livre Ier de la cinquième partie du code de la santé publique, il est inséré une section 7 bis intitulée : « Recommandation temporaire d'utilisation » ainsi rédigée :

« **Section 7 bis**

« **Recommandation temporaire d'utilisation**

« Art. R. 5121-76-1. – La recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 mentionne notamment, pour chaque spécialité concernée :

« 1° L'indication ;

« 2° La posologie et le mode d'administration ;

« 3° Les effets indésirables ;

« 4° Le classement de la spécialité dans les catégories mentionnées à l'article R. 5121-36, s'il diffère de celui indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.

« Elle comporte en outre la mention de sa durée de validité. Elle est assortie d'un argumentaire faisant apparaître les données disponibles qui permettent de présumer qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, les bénéfices attendus de la spécialité concernée sont supérieurs aux risques encourus dans cette indication ou ces conditions d'utilisation.

« Une recommandation temporaire d'utilisation peut concerner plusieurs spécialités, le cas échéant appartenant à un groupe générique mentionné à l'article L. 5121-1, et autoriser leur prescription dans la même indication ou dans les mêmes conditions d'utilisation, dès lors que leur mécanisme d'action est similaire.

« L'existence d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative mentionnée au 2o du I de l'article L. 5121-12 dans la même indication ne fait pas obstacle à l'établissement d'une recommandation temporaire d'utilisation.

« La recommandation temporaire d'utilisation prévoit notamment les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité, formalisées dans un protocole de suivi des patients, ainsi que la périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse de ces données. Lorsque l'utilisation de la spécialité concerne le traitement d'une maladie rare pour laquelle existe un centre de référence, la recommandation peut autoriser le laboratoire à lui confier en tout ou partie le suivi des patients.

« Art. R. 5121-76-2. – Une convention précise en tant que de besoin les modalités de suivi des patients et de recueil des informations prévues au dernier alinéa de l'article R. 5121-76-1. Elle indique le rôle de chacun des intervenants dans le cadre du dispositif de suivi mis en place et, notamment, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, des professionnels de santé ainsi que du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'entreprise assurant son exploitation et mandatée à cet effet par le titulaire.

« La convention peut comporter l'engagement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de déposer une demande de modification de cette autorisation dans un délai déterminé par l'agence.

« Cette convention est conforme à un modèle-type fixé par décision du directeur général de l'agence.

« Art. R. 5121-76-3. – Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la Haute Autorité de santé, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Institut national du cancer, les centres de référence et les centres de compétence en charge des maladies rares ainsi que les associations de patients agréées au titre de l'article L. 1114-1 peuvent signaler au directeur général de l'agence toute prescription d'une spécialité non conforme à son autorisation de mise sur le marché dont ils estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation.

« Art. R. 5121-76-4. – Lorsqu'elle envisage d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé demande au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité concernée, ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire, de lui transmettre, dans un délai de trois mois à partir de la réception de la demande, toutes les informations dont il dispose relatives à cette indication ou à ces conditions d'utilisation et notamment :

« 1° Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de la spécialité dans cette indication ou dans ces conditions d'utilisation ;

« 2° Le cas échéant, les titres et objectifs des recherches biomédicales en cours et leur état d'avancement ainsi que celles programmées en France ou en dehors du territoire national et la désignation des lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France ;

« 3° Une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;

« 4° Un projet de protocole de suivi des patients précisant les données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité de la spécialité dans l'indication considérée ou dans les conditions d'utilisation envisagées ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation de la spécialité ;

« 5° Lorsque l'indication ou les conditions d'utilisation de la spécialité pharmaceutique concernée sont autorisées dans un autre État, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance ou les documents équivalents ;

« 6° Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité prises par l'autorité compétente d'un autre Etat ;

« 7° Le cas échéant, la copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication ou ces conditions d'utilisation par l'Agence européenne des médicaments ou par l'autorité compétente d'un autre État.

« Art. R. 5121-76-5. – Outre les informations mentionnées à l'article R. 5121-76-4, l'agence sollicite simultanément dans le même délai de trois mois :

« 1° Si l'indication ou les conditions d'utilisation concernent une maladie rare, l'avis du centre de référence compétent, lorsqu'il existe ;

« 2° Si l'indication ou les conditions d'utilisation concernent le traitement d'un cancer, l'avis de l'Institut national du cancer.

« Ces avis portent notamment sur le besoin d'une évaluation par l'agence de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation envisagées au regard des pratiques et des recommandations de prise en charge thérapeutique existantes. Ils mentionnent en outre les données françaises et internationales disponibles qui permettent de présumer de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans l'utilisation concernée. S'agissant des maladies rares, l'avis indique, le cas échéant, les travaux conduits par le centre de référence de la pathologie.

« Art. R. 5121-76-6. – Sur la base des informations mentionnées aux articles R. 5121-76-4 et R. 5121-76-5 ainsi que des connaissances scientifiques disponibles et notamment, s'agissant de la prise en charge d'une maladie rare, du protocole national de diagnostic et de soins élaboré par la Haute Autorité de santé lorsqu'il existe, l'agence procède à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité présumées de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Si cette évaluation permet de présumer que le rapport entre le bénéfice attendu et les effets indésirables encourus est favorable, elle élabore un projet de recommandation temporaire d'utilisation qui comporte en annexe un protocole de suivi des patients élaboré à partir du projet mentionné au 4o de l'article R. 5121-76-4, ainsi que, en tant que de besoin, un projet de convention qui en précise les modalités.

« L'agence adresse, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire, le projet de recommandation temporaire d'utilisation accompagné du projet de convention.

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui en assure l'exploitation retourne à l'agence la convention signée, dans le mois qui suit la réception de ces documents. À la demande du titulaire ou de l'exploitant, ce délai peut être prolongé d'un mois. À l'expiration de ce délai, le directeur général de l'agence signe la recommandation ainsi que, en tant que de besoin, la convention.

« Art. R. 5121-76-7. – Le coût du suivi des patients traités est à la charge du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité ou de l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire. Le titulaire ou l'entreprise organise la collecte des données par les prescripteurs mentionnés à l'article L. 5121-12-1.

« Lorsque la recommandation temporaire d'utilisation concerne plusieurs spécialités, le coût du suivi est réparti entre les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités concernées ou les entreprises qui en assurent l'exploitation et qui ont été mandatées à cet effet par les titulaires au prorata du chiffre d'affaires respectif réalisé sur le marché français de chacune de ces spécialités l'année civile antérieure.

« Art. R. 5121-76-8. – En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'agence estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

« Sauf en cas d'urgence, la modification, la suspension ou le retrait de la recommandation ne peut intervenir qu'à l'expiration d'un délai d'un mois après réception, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité concernée ou l'entreprise en assurant l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire, d'un courrier recommandé avec avis de réception, l'informant de l'intention de l'agence de procéder à cette modification, à cette suspension ou à ce retrait.

« La délivrance d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1o du I de l'article L. 5121-12 pour une ou plusieurs indications ou conditions d'utilisation prévues par une recommandation temporaire d'utilisation met immédiatement fin, pour ces indications et conditions, à la recommandation.

« Art. R. 5121-76-9. – La recommandation temporaire d'utilisation initiale et chacune de ses mises à jour sont notifiées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation

mandatée à cet effet par le titulaire. L'agence transmet également chaque recommandation temporaire d'utilisation et ses mises à jour aux ordres professionnels des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes, ainsi que, le cas échéant, à ceux des autres professionnels de santé concernés.

« Les recommandations et les projets de recommandation font l'objet d'une publication sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé informe sans délai les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ainsi que la Haute Autorité de santé de toute décision renouvelant modifiant ou mettant fin à une recommandation temporaire d'utilisation. »

Art. 2. – Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'État auprès du ministre du travail, de l'emploi et de la santé, chargée de la santé, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 9 mai 2012.

Par le Premier ministre : FRANÇOIS FILLON

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé, XAVIER BERTRAND

La secrétaire d'État auprès du ministre du travail, de l'emploi et de la santé, chargée de la santé, NORA BERRA

NOTES



Édité par l'Institut national du cancer
Conception/Réalisation : Institut national du cancer
Tous droits réservés – Siren: 185 512 777
ISSN 1760-7248

DÉPÔT LÉGAL JUIN 2013

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Toutes les informations
sur le Plan cancer 2009-2013
www.plan-cancer.gouv.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

ETASITCHIM13