

Situation de la chimiothérapie des cancers

RAPPORT 2013

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 TYROSINE KINASE 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

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

- Jonathan FINZI, Direction des Recommandations et de la Qualité de l'Expertise, Département Recommandations et bon usage du médicament
- Laetitia VERDONI, Direction des Recommandations et de la Qualité de l'Expertise, responsable du Département Recommandations et bon usage du médicament

Ce document doit être cité comme suit : ©*Situation de la chimiothérapie des cancers - Rapport 2013*.
Collection États des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, avril 2014.

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.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	7
AVERTISSEMENT	8
PRÉAMBULE.....	9
MÉTHODOLOGIE	10
1. ÉPIDÉMIOLOGIE « TOUS CANCERS » EN FRANCE	20
2. ACTIVITÉ EN CANCÉROLOGIE POUR CHIMIOTHÉRAPIE	24
2.1. MCO.....	24
2.1.1. Séjours et séances	24
2.1.2. Personnes prises en charge pour chimiothérapie	28
2.2. HAD	30
2.3. Soins de suite et de réadaptation	31
2.4. Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier	34
2.4.1. Secteur MCO.....	34
2.4.2. Analyse régionale des dépenses en thérapies ciblées de la liste en sus pour le secteur MCO	43
2.4.3. Hospitalisation à domicile – secteur public.....	44
2.4.4. Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux de la liste en sus les plus coûteux.....	45
2.4.5. Répartition par localisation des prescriptions de thérapies ciblées de la liste en sus.....	47
2.5. Analyse des dépenses liées aux anticancéreux en ville	50
2.5.1. La rétrocession	50
2.5.2. L’officine	54
3. ACCÈS À L’INNOVATION	65
3.1. État des lieux des anticancéreux autorisés en 2012 et 2013	65
3.1.1. Les indications autorisées en 2012–2013.....	65
3.1.2. Nombre de patients concernés en France par l’élargissement de l’offre en 2012	69
3.2. État des lieux des thérapies ciblées depuis 2004.....	70
3.2.1. Nouveaux anticancéreux mis sur le marché depuis 2004 et part des thérapies ciblées au sein de ceux-ci.....	70
3.2.2. Indications des thérapies ciblées en fonction de la localisation du cancer	72
3.3. Tests génétiques.....	73
3.4. L’accès précoce aux médicaments en France en 2013	76
3.4.1. Les centres labellisés INCa de phase précoce : les CLIP ²	77
3.4.2. Programme d’accès sécurisé aux thérapies : programme AcSé.....	79
3.4.3. Les autorisations temporaires d’utilisation.....	80
3.4.4. Délai d’accès des médicaments anticancéreux autorisés en 2012-2013.....	84
3.4.5. Les indications autorisées en 2012-2013 pour des thérapies ciblées (AMM ou extension d’indication).....	86
3.5. Les tendances de l’innovation.....	87
4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	91

ANNEXES	94
ANNEXE 1 : LISTE DES ANTICANCÉREUX INSCRITS SUR LA LISTE EN SUS SUR LAQUELLE A PORTÉ L'ANALYSE DES DÉPENSES DE 2012.....	94
ANNEXE 2 : LISTE DES ANTICANCÉREUX REMBOURSÉS EN 2012 PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE CLASSÉS SELON LA CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (RETROCED'AM).....	96
ANNEXE 3 : LISTE DES ANTICANCÉREUX DISPENSÉS EN VILLE REMBOURSÉS PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE EN 2012, CLASSÉS SELON LA CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (MEDIC'AM).....	98
ANNEXE 4 : LISTE DES CODES CCAM DE CHIMIOTHÉRAPIE	100
ANNEXE 5 : DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES CINQ ANTICANCÉREUX LES PLUS COÛTEUX POUR LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ PUBLICS ET PRIVÉS EN FRANCE EN 2012.....	102
ANNEXE 6 : ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES DES CINQ ANTICANCÉREUX LES PLUS COÛTEUX POUR L'OFFICINE EN FRANCE EN 2012	106
ANNEXE 7: NOUVELLES MOLÉCULES MISES SUR LE MARCHÉ DEPUIS LE 1 ^{ER} JANVIER 2004 AYANT UNE PREMIÈRE AMM EUROPÉENNE EN CANCÉROLOGIE	110
ANNEXE 8 : LE CRIZOTINIB	114
ANNEXE 9 : ACTUALITÉS RÉGLEMENTAIRES EN 2013	116
ANNEXE 10 : ARTICLE 18 DE LA LOI N° 2011-2012 DU 29 DÉCEMBRE 2011 RELATIVE AU RENFORCEMENT DE LA SÉCURITE SANITAIRE DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ	120
ANNEXE 11 : DÉCRET N° 2012-742 DU 9 MAI 2012 RELATIF AUX RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION DES SPÉCIALITES PHARMACEUTIQUES	121

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1.	Évolution de l'incidence et de la mortalité « tous cancers » (taux standardisé monde estimé) de 1980 à 2012 selon le sexe.....	21
Figure 2.	Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie depuis 2009	24
Figure 3.	Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie selon le statut (public ou privé) de l'établissement depuis 2009.....	25
Figure 4.	Nombre cumulé d'hospitalisations par établissement.....	26
Figure 5.	Évolution des dépenses d'hospitalisation pour/avec chimiothérapie depuis 2009	27
Figure 6.	Répartition du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie en fonction de la localisation cancéreuse en 2012	27
Figure 7.	Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie selon la localisation cancéreuse depuis 2009	28
Figure 8.	Répartition, selon l'âge en 2012, du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie	29
Figure 9.	Évolution du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie selon le type d'établissement depuis 2009.....	29
Figure 10.	Répartition des journées pour chimiothérapie en HAD par localisation en 2012	31
Figure 11.	Répartition des dépenses de l'ensemble des médicaments appartenant à la liste en sus en 2012.....	35
Figure 12.	Répartition des dépenses de 2009 à 2012 des molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS par type d'établissement	35
Figure 13.	Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur public en 2012	36
Figure 14.	Répartition des dépenses de médicaments anticancéreux de la liste en sus selon le type d'établissement public entre 2009 et 2012	37
Figure 15.	Répartition des dépenses de 2009 à 2012 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS (hors secteur privé).....	38
Figure 16.	Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2012	39
Figure 17.	Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS, plus le docetaxel, entre 2009 et 2012 (hors secteur privé)	40
Figure 18.	Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur privé en 2012.....	41
Figure 19.	Répartition des dépenses de 2009 à 2012 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS (hors secteur privé).....	41
Figure 20.	Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS du secteur privé en 2012.....	42
Figure 21.	Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS entre 2009 et 2012 (secteur privé).....	43
Figure 22.	Part des thérapies ciblées dans l'ensemble des dépenses d'anticancéreux de la liste en sus par région en 2012.....	44
Figure 23.	Répartition des dépenses 2012 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus dans les établissements HAD (secteur public).....	45
Figure 24.	Répartition des dépenses de la liste de rétrocession entre 2010 et 2012	51
Figure 25.	Évolution des dépenses de la liste de rétrocession selon la catégorie d'anticancéreux entre 2010 et 2012.....	51

Figure 26.	Répartition des dépenses de médicaments sur la liste de rétrocession selon la voie d'administration en 2012	52
Figure 27.	Part des dix anticancéreux (hors anticancéreux immunomodulateurs) les plus coûteux de la liste de rétrocession en 2012	52
Figure 28.	Répartition de la somme des montants remboursés par l'Assurance maladie par classe pharmacologique d'anticancéreux rétrocédés pour 2010, 2011 et 2012	53
Figure 29.	Évolution du montant en euros remboursé par le régime général de l'Assurance maladie pour des médicaments dispensés à l'officine	55
Figure 30.	Évolution du montant en euros remboursé par le régime général de l'Assurance maladie pour des médicaments anticancéreux dispensés à l'officine	55
Figure 31.	Répartition des remboursements pour les anticancéreux par catégories en 2012	56
Figure 32.	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 2012	57
Figure 33.	Répartition des dépenses remboursées par le régime général par classes pharmacologiques entre 2008 et 2012 pour le marché officinal	57
Figure 34.	Répartition des dépenses des dix anticancéreux les plus coûteux du marché officinal en 2012... ..	58
Figure 35.	Évolution des dépenses des cinq anticancéreux les plus prescrits en 2012 (pour la ville)	58
Figure 36.	Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie <i>per os</i>	59
Figure 37.	Proportions des différentes classes pharmacologiques anticancéreuses <i>per os</i> pour l'année 2012	59
Figure 38.	Évolution des dépenses liées aux anticancéreux injectables	60
Figure 39.	Répartition des dépenses selon la classe pharmacologique de la chimiothérapie officinale	60
Figure 40.	Proportions des différentes classes pharmacologiques anticancéreuses injectables pour l'année 2012	61
Figure 41.	Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique entre 2008 et 2012	61
Figure 42.	Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique en 2012	62
Figure 43.	Population cible des anticancéreux ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché ou une extension d'indication en 2012	69
Figure 44.	Évolution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché français depuis 2004 en cancérologie	70
Figure 45.	Répartition par nombre de médicaments selon le type de thérapie ciblée	71
Figure 46.	Rapport <i>per os</i> /injection de la répartition des voies d'administration en fonction des localisations pour l'ensemble des thérapies ciblées	72
Figure 47.	Évolution du nombre de recherches de mutations de KRAS dans les cancers colorectaux	74
Figure 48.	Évolution du nombre de recherches de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon	74
Figure 49.	Évolution du nombre de patients inclus dans des essais des CLIP ² entre 2009 et 2012	78
Figure 50.	Répartition des inclusions en fonction du type de traitement dans les essais en monothérapie entre 2009 et 2012	78
Figure 51.	Évolution des inclusions en fonction du type de traitement dans les essais en monothérapie entre 2009 et 2012	79

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
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CHMP	Committee for Medicinal Product for Human Use
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CLIP2	Centres labellisés INCa de phase précoce
CNAMTS	Caisse nationale d'Assurance maladie 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	Établissement 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)
PUT	Protocole d'utilisation thérapeutique
RBUM	Recommandation de bon usage du médicament
RSA	Résumé de sortie anonymisé
RSFA	Résumés standardisés de facturation anonymisés
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SMR	Service médical rendu
SSR	Soins de suite et de réadaptation
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 2012 d'activité hospitalière en cancérologie pour la chimiothérapie des différentes catégories d'établissements de santé (court séjour, hospitalisation à domicile et soins de suite et réadaptation en médecine chirurgie obstétrique [MCO] hospitalisation à domicile [HAD] et soins de suites et de réadaptation [SSR]) d'une part, et 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 ou en HAD) d'autre part. Il présente également les données de remboursements des anticancéreux 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 et de modification de la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer mais aussi sur l'évolution des dépenses qu'elles engendrent.

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 décideurs 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 2012.

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

- données d'hospitalisation en secteur médecine-chirurgie-obstétrique, hospitalisation à domicile et soins de suite et réadaptation (PMSI 2009-2012) ;
- données de dispensation de molécules sur la liste en sus : fichier FICHCOMP pour les établissements publics 2009-2012 et résumés standardisés de facturation anonymisés (RSFA) pour les établissements privés (2010-2012) ;
- dépenses en molécules anticancéreuses de la liste en sus pour le secteur de l'HAD (site SNATIH)¹. Données 2012.

Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS, site Internet ameli.fr)² :

- consommation et montants remboursés pour les médicaments délivrés en officines (base de données **MEDIC'AM 2008-2012**) ;
- consommation et montants en rétrocession hospitalière (base de données **RETROCED'AM 2010-2012**).

Ces données ne concernent que les médicaments remboursés par le régime général, la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) en métropole, hors sections locales mutualistes (étudiants et fonctionnaires) pour MEDIC'AM, soit environ 73 % de la population française et incluant les sections locales mutualistes pour RETROCED'AM, soit 85 % de la population.

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 réalisés à l'hôpital et à l'officine. Ces données sont issues du rapport « Analyse des ventes de médicaments en France en 2012 », publié en juillet 2013³.

Ces données sont les chiffres d'affaires déclarés auprès de l'ANSM, elles tiennent compte des remises consenties par les fabricants, les unités ne sont pas valorisées par un prix catalogue mais par le prix de vente réel.

1 Site ATIH, tableaux MAT2A nationaux HAD, tableau 12 A : Valorisation des dépenses de molécules onéreuses. Année 2012, date de mise à jour: 13/04/2013.

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>

3 Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8a53c5219badcd6d0c100edc891a8c.pdf

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 2012⁴ ;
- 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 décrets d'application, d'inscription ou de radiation de médicaments, recensés au cours du temps ont permis d'établir la liste des médicaments hors GHS, aussi appelée liste en sus, aucune liste exhaustive n'étant publique. Cette liste a été rapprochée de celle tenue par l'ATIH et des bases de remboursement.

Les populations cibles (nombre de patients par année susceptibles de recevoir le médicament dans l'indication proposée au remboursement) retenues sont issues des estimations faites par la Commission de la transparence (HAS) dans ses avis publiés. Lorsque la population cible a été estimée par un intervalle, la moyenne a été retenue comme valeur de l'estimation.

Méthodes d'analyse

◆ Les données d'hospitalisation

L'activité de chimiothérapie est analysée grâce aux données issues du PMSI pour les trois secteurs médecine-chirurgie-obstétrique (MCO), hospitalisation à domicile (HAD) et soins de suite et de réadaptation (SSR). Ce recueil concerne l'ensemble des établissements français (France métropolitaine et DOM).

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

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. Lorsque le RSA ne mentionne pas de code cancer, l'information a été recherchée dans les autres RSA de la même personne.

◆ Secteur MCO

Toutes les hospitalisations mentionnant un code d'hospitalisation pour chimiothérapie pour tumeur (Z51.1) en diagnostic principal ou associé sont prises en compte, ainsi que les hospitalisations mentionnant un acte spécifique de chimiothérapie⁶. Elles sont dénommées dans la suite du document « hospitalisations pour/avec chimiothérapie ».

4 En cours de publication, date prévue pour janvier 2014.

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

6 Voir liste des codes CCAM en annexe.

Par rapport à la méthodologie utilisée l'an passé, la sélection a été élargie à la présence du code Z51.1 en diagnostic associé et à la mention d'actes de la classification commune des actes médicaux (CCAM) spécifiques afin d'avoir une image de l'ensemble de l'activité de chimiothérapie en MCO, qu'elle ait motivé ou non l'admission. Il est possible toutefois qu'une chimiothérapie anticancéreuse ait été réalisée au cours d'une hospitalisation pour un autre motif mais qu'elle ne soit pas codée en DAS. Auquel cas, elle n'est pas identifiable, et l'activité s'en trouverait sous-estimée.

Cette nouvelle méthode d'identification a été appliquée de 2009 à 2012 afin de pouvoir suivre l'évolution de l'activité. Cela explique que les chiffres rapportés dans ce document pour les années 2009 à 2011 diffèrent de ceux présents dans le rapport « Situation de la chimiothérapie en 2012 » édité l'an passé.

La valorisation monétaire des prestations d'hospitalisation prend en compte le tarif national des groupes homogènes de séjour (GHS) 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'établissement :

- publics (CHU, CHR, CH, établissements privés non commerciaux, Centres de lutte contre le cancer, Hôpitaux d'instruction des armées [HIA], hôpitaux locaux [HL]) ;
- privés (établissements privés commerciaux).

◆ Secteur HAD

Deux modes de prise en charge décrits en HAD sont en lien avec l'activité de chimiothérapie anticancéreuse :

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

Chaque hospitalisation comporte un mode de prise en charge principal et jusqu'à six autres modes de prise en charge (1 associé et 5 documentaires).

L'activité de chimiothérapie anticancéreuse en HAD a été définie par l'association du mode de prise en charge (principal, associé ou documentaire) n° 5 et d'un code de tumeur (mêmes codes que pour le MCO), qu'il figure en diagnostic lié au mode de prise en charge ou en diagnostic associé significatif.

◆ Secteur SSR

L'enregistrement de la morbidité lors des hospitalisations en SSR comporte l'identification d'une finalité principale de prise en charge, d'une manifestation morbide principale et le cas échéant d'une affection étiologique et de diagnostics associés significatifs.

L'activité de chimiothérapie en secteur SSR a été définie par la combinaison d'un code diagnostique d'hospitalisation pour chimiothérapie et d'un code diagnostique de tumeur (mêmes codes que pour le MCO), qu'ils figurent en finalité principale de prise en charge, manifestation morbide principale, affection étiologique ou diagnostic associé significatif. Au sein de chaque séjour, seules les journées de présence effective dans la structure ont été comptabilisées.

◆ 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 fondé 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 médicaments prescrits et reçus pendant l'hospitalisation.

Un dispositif dérogatoire, décrit à l'article L.162-22-7 du code de la Sécurité sociale, est prévu afin de garantir le financement des produits particulièrement onéreux dont l'introduction dans les tarifs des GHS n'est pas adaptée. Ces médicaments sont inscrits sur la liste dite « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation ».

Cette liste concerne exclusivement les patients hospitalisés en MCO (les données du secteur privé ne sont disponibles de manière prospective que depuis 2010) ou HAD (seules les données du secteur public sont disponibles en HAD). 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 (mise sur le marché d'un générique par exemple).

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

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).

Les données de consommation sont issues des fichiers FICHCOMP 2012 pour le secteur public et RSFA 2012 pour le secteur privé. L'ensemble des informations présentes dans ces fichiers FICHCOMP et RSFA a été traité, que l'hospitalisation correspondante soit ou non identifiée pour/avec chimiothérapie. Après mise en relation de ces données avec les données d'hospitalisation, l'indication cancérologie, pour les thérapies ciblées, a été retenue si l'hospitalisation relève d'une prise en charge en lien avec la cancérologie selon l'algorithme cancer⁷. La localisation est celle figurant dans l'hospitalisation correspondante.

◆ Les classifications des établissements de santé

Les établissements ont été regroupés dans les catégories suivantes : centres hospitaliers universitaires ou régionaux (CHU-R), centres hospitaliers (CH), Centres de lutte contre le cancer (CLCC), Hôpitaux d'instruction des armées (HIA), hôpitaux locaux (HL), privé non commercial et privé commercial. Le privé non commercial correspond aux établissements privés avec un mode de tarification public (ex-DG), le privé commercial correspond aux établissements privés tarifés avec un mode de tarification privé (ex-OQN).

Le secteur privé correspond au privé commercial, le secteur public regroupe toutes les autres catégories d'établissement.

◆ 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

7 Algorithme de sélection des hospitalisations liées à la prise en charge du cancer dans les bases nationales d'activité de court séjour « Algorithme cancer », ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2013.

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. Les PTT en vigueur prendront fin au plus tard le 31 décembre 2015⁸.

◆ 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 dispensés⁹ 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).

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.

8 Légifrance, disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=C14D6CD825F52513979B18329E54B497.tpdjo17v_1?idArticle=JORFARTI000027996766&cidTexte=JORFTEXT000027996735&dateTexte=29990101&categorieLien=id

9 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 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, seuls sont analysés au sein du groupe L les sous-groupes L01 correspondant aux agents antinéoplasiques et L02 les thérapies endocrines (ou hormonothérapies).

Parmi les sous-groupes L03 (immunostimulants) et L04 (immunosuppresseurs). Les thérapies associées au traitement des personnes atteintes de cancer sont les seules 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 mêmes 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 CIBLÉE**¹⁰ ». Cette catégorie est représentée par deux classes pharmacothérapeutiques : les anticorps monoclonaux (L01XC) et les inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés¹¹ (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.
3. **Les traitements médicamenteux agissant sur le système hormonal endocrinien** 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 estrogènes 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 estrogènes, les progestatifs, les analogues de la GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) et les autres hormones. Parmi les antagonistes hormonaux et agents similaires se trouvent les antiestrogènes, les antiandrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les autres hormones antagonistes et agents similaires.
4. **Les médicaments anticancéreux qui stimulent ou réduisent l'action du système immunitaire** appartiennent à une catégorie nommée dans le document « **ANTICANCÉREUX IMMUNOMODULATEURS** ». Les sous-groupes L03 (immunostimulants) et L04 (immunosuppresseurs) sont généralement des thérapies utilisées pour des pathologies non malignes (polyarthrite rhumatoïde...).
5. **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),

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

11 Deux médicaments ont un mécanisme d'action très proche des inhibiteurs de tyrosine kinase pure, mais sont en réalité des inhibiteurs de mTor (mammalian target of rapamycin) qui est une sérine/thréonine kinase.

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 fondée 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 : côlon (« 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.

Il existe quatre procédures d'AMM, dont la procédure centralisée, qui est obligatoire pour certaines catégories de médicaments :

la procédure centralisée permet 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).

Cette procédure est obligatoire¹² pour :

- les médicaments humains pour le traitement :
 - ✓ du SIDA (virus du VIH) ;
 - ✓ des cancers;
 - ✓ du diabète;
 - ✓ des maladies neurodégénératives et autres maladies immunitaires ;
 - ✓ maladies virales ;
- les médicaments issus des biotechnologies telles que le génie-génétique ;
- les médicaments de thérapies innovantes, telles que la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou les médicaments issus de tissus ;
- les médicaments avec la désignation de « médicament orphelin » (médicaments utilisés pour des maladies humaines rares).

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 médicaments 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 cinq 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 ;

12 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp

- 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 peut 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 bénéfique/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 15/12/2013.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE « TOUS CANCERS » EN FRANCE¹³

◆ Incidence estimée en 2012

En 2012, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer en France métropolitaine est estimé à 355 354 pour l'ensemble de la population, respectivement 200 350 hommes et 155 004 femmes. Avec 56 840¹⁴ nouveaux cas estimés en 2012, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme, devant le cancer du poumon (28 200 cas) et le cancer colorectal (23 200 cas). Avec 48 800 nouveaux cas estimés en 2012, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme, devant le cancer colorectal (18 920 cas) et le cancer du poumon (11 300 cas).

La survenue des cancers est plus fréquente chez l'homme. En 2012, les taux d'incidence (standardisés monde) des cancers sont estimés à 362,6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et à 252,0 chez la femme.

L'âge moyen au moment du diagnostic est estimé à 67 ans chez l'homme et à 66 ans chez la femme en 2012. Il varie de 38 ans (testicule) à 73 ans (vessie) chez l'homme et respectivement de 52 ans (thyroïde) à 77 ans (vessie) chez la femme.

◆ Mortalité estimée en 2012

En 2012, le nombre de décès par cancer est estimé à 148 000 (85 000 hommes et 63 000 femmes). Avec 21 300 décès estimés, le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus mortel chez l'homme, devant le cancer colorectal (9 300 décès) et le cancer de la prostate (8 900 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de mortalité, avec 11 900 décès, devant le cancer du poumon (8 600 décès) et le cancer colorectal (8 400 décès). Néanmoins, le taux de mortalité par cancer du sein chez la femme diminue en France depuis près de quinze ans.

La mortalité par cancer est près de deux fois plus importante chez l'homme que chez la femme. En 2012, les taux de mortalité (standardisés monde) des cancers sont estimés à 133,6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 73,2 chez la femme.

Chez l'homme, l'âge moyen au décès est estimé à 72 ans et varie entre 52 ans (testicule) et 81 ans (prostate). Chez la femme, l'âge moyen au décès est de 74 ans et varie de 65 ans (système nerveux central) à 81 ans (vessie).

◆ Évolution de l'incidence des cancers entre 1980 et 2012

Le nombre de nouveaux cas de cancers a considérablement augmenté entre 1980 et 2012, de 109 % chez l'homme comme chez la femme (+ 107,6 % et + 111,4 % respectivement). Cette hausse est en partie due à l'augmentation et au vieillissement de la population, la majorité des cas survenant chez les sujets âgés. Chez l'homme, cette augmentation se décompose ainsi : 30,8 % sont attribués à l'accroissement de la population, 33,7 % à son vieillissement et 43,3 % à l'augmentation du risque lui-même. Chez la femme, ces chiffres sont respectivement de 33,8 %, 22,5 % et 55,1 %.

En termes de variations du taux d'incidence (standardisés sur la population mondiale ou TSM), ce dernier a augmenté au cours de la période 1980-2012 en moyenne de + 0,8 % par an chez les hommes, passant de 283,5 à 363,6 pour 100 000 et de + 1,1 % par an chez les femmes, passant de 176,4 à 252,0 pour 100 000 (cf. Figure 1). Cependant, la tendance s'est inversée sur la période 2005-2012, avec une diminution de l'incidence en moyenne de - 1,3 % chez l'homme, et un

13 Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff S, Bossard N. « Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ». Juillet 2013. Données également détaillées dans le rapport INCa « La situation du cancer en France en 2013 ».

14 L'estimation 2012 pour l'incidence du cancer de la prostate repose sur une hypothèse de stabilité des taux d'incidence entre 2009 et 2012.

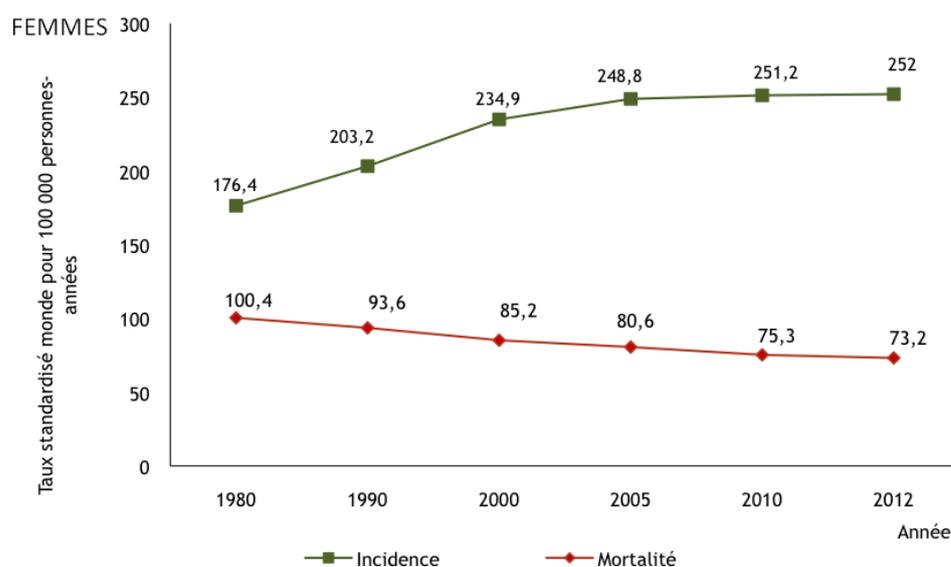
ralentissement de l'augmentation chez la femme (+ 0,2 % par an en moyenne). Ces tendances sont liées à celles du cancer de la prostate chez l'homme et du cancer du sein chez la femme.

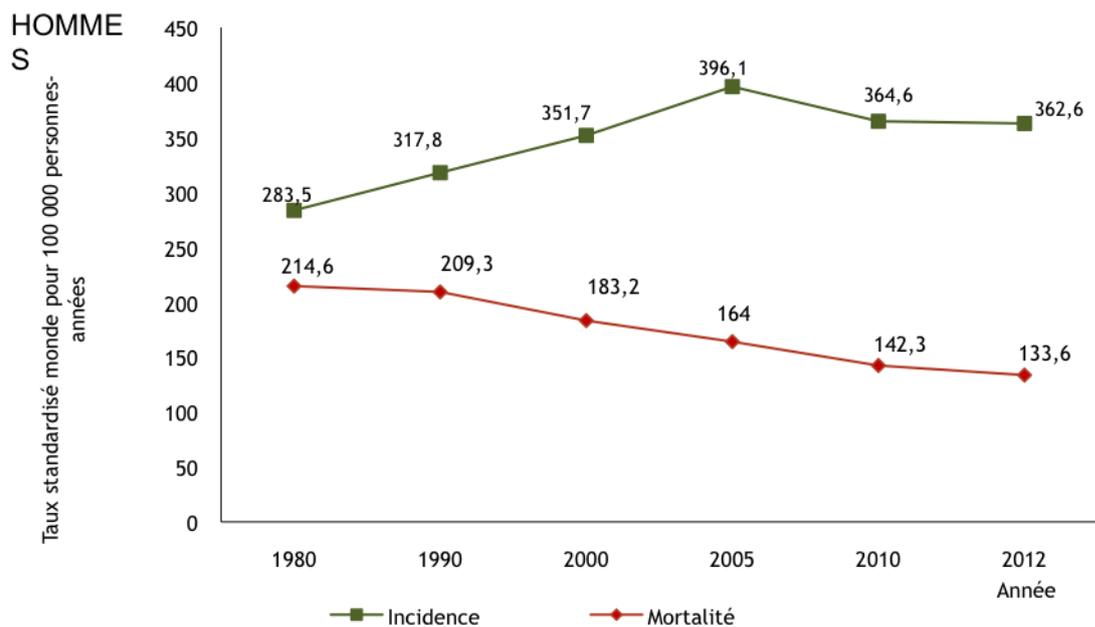
◆ Évolution de la mortalité par cancer entre 1980 et 2012

Le nombre de décès par cancer a augmenté de + 11 % chez l'homme et de + 20,3 % chez la femme entre 1980 et 2012. Chez l'homme, cette hausse se décompose ainsi : + 16,4 % sont attribués à l'accroissement de la population, + 43,3 % à son vieillissement et - 48,7 % à la diminution du risque lui-même. Chez la femme, les chiffres sont respectivement de + 19,3 %, + 34,5 % et - 33,5 %. Cela permet de conclure que l'augmentation constatée est attribuable à l'évolution démographique (augmentation et vieillissement) alors que le risque de décéder par cancer a diminué notablement chez l'homme comme chez la femme, la diminution étant plus marquée chez l'homme.

Le taux standardisé de mortalité (à la population mondiale ou TSM) a, pour sa part, diminué en moyenne de - 1,5 % par an chez les hommes et de - 1,0 % chez les femmes au cours de la période 1980-2012. Les taux de mortalité par cancer sont toujours plus élevés chez les hommes que chez les femmes, mais ils diminuent plus rapidement chez les hommes. Cette diminution est essentiellement liée à la baisse de la consommation d'alcool et de tabac chez les hommes.

Figure 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité « tous cancers » (taux standardisé monde estimé) de 1980 à 2012 selon le sexe





Sources : Binder-Foucard F, 2013. Traitement : INCa 2013

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 2012

L'incidence

355 000 nouveaux cas de cancer estimés en France en 2012

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

Augmentation considérable du nombre de nouveaux cas de cancers entre 1980 et 2012, de + 107,6 % chez l'homme et de + 111,4 % chez la femme

► Pour les hommes

- 200 000 nouveaux cas estimés par an
- Âge moyen au diagnostic en 2012 en France : 67 ans
- Taux d'incidence (standardisé monde) estimé en 2012 en France : 362,6 pour 100 000 hommes
- Type de cancer le plus fréquent : prostate (58 840 cas incidents par an)

► Pour les femmes

- 155 000 nouveaux cas estimés par an
- Âge moyen au diagnostic en 2012 en France : 66 ans
- Taux d'incidence (standardisé monde) estimé en 2012 en France : 252,0 pour 100 000 femmes
- Type de cancer le plus fréquent : sein (48 000 cas incidents par an)

La mortalité

148 000 décès par cancer estimés en France en 2012

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

Augmentation du nombre de décès par cancer de + 11 % chez l'homme et de + 20,3 % chez la femme entre 1980 et 2012

► Pour les hommes

- 85 000 décès estimés par an
- Âge moyen au décès en 2012 en France : 72 ans
- Taux de mortalité (standardisé monde) estimé en 2012 en France : 133,6 pour 100 000 hommes
- Type de cancer le plus mortel : poumon (21 300 décès estimés par an)

► Pour les femmes

- 63 000 décès estimés par an
- Âge moyen au décès en 2012 en France : 74 ans
- Taux de mortalité (standardisé monde) estimé en 2012 en France : 73,2 pour 100 000 femmes
- Type de cancer le plus mortel : sein (11 900 décès estimés par an)

2. ACTIVITÉ EN CANCÉROLOGIE POUR CHIMIOTHÉRAPIE

2.1. MCO

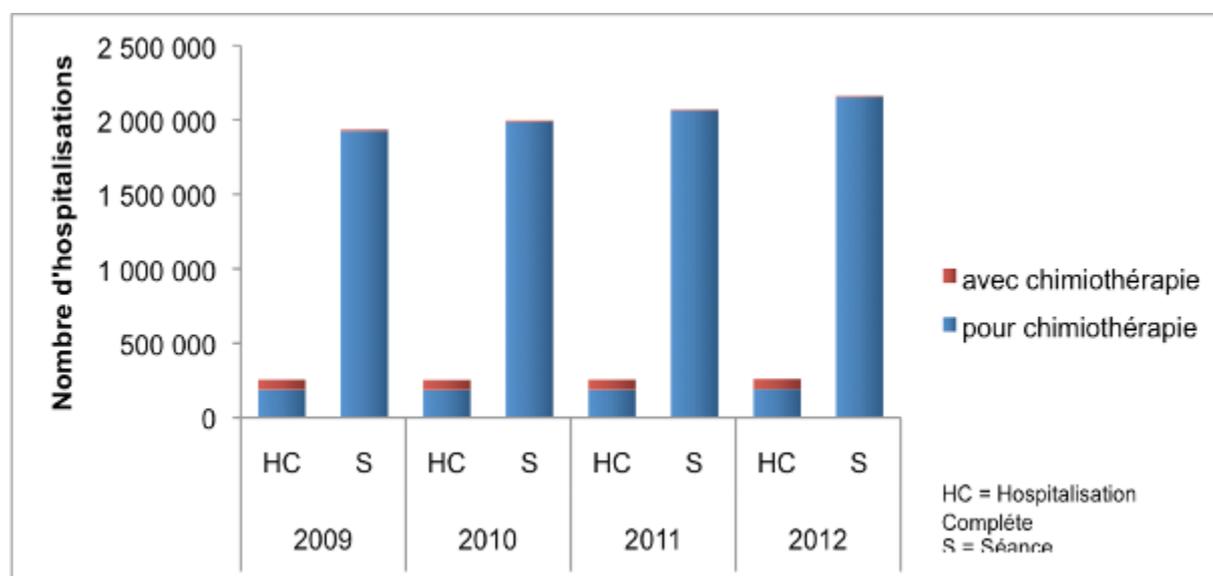
2.1.1. Séjours et séances

◆ Hospitalisations pour chimiothérapie

En 2012, un peu plus de 2 420 000 hospitalisations mentionnant une chimiothérapie ont été réalisées dans les établissements de santé, dont 89,3 % sont réalisées en séances (hospitalisation de jour). Les autres sont réalisées en séjour hospitalier (hospitalisation d'au moins une nuit).

En volume, l'activité hospitalière pour ou avec chimiothérapie augmente depuis plusieurs années : le nombre global de séjours (public + privé) s'accroît de 1,9 % entre 2011 et 2012, et le nombre global de séances s'accroît de 4,4 % sur la même période.

Figure 2. Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie depuis 2009



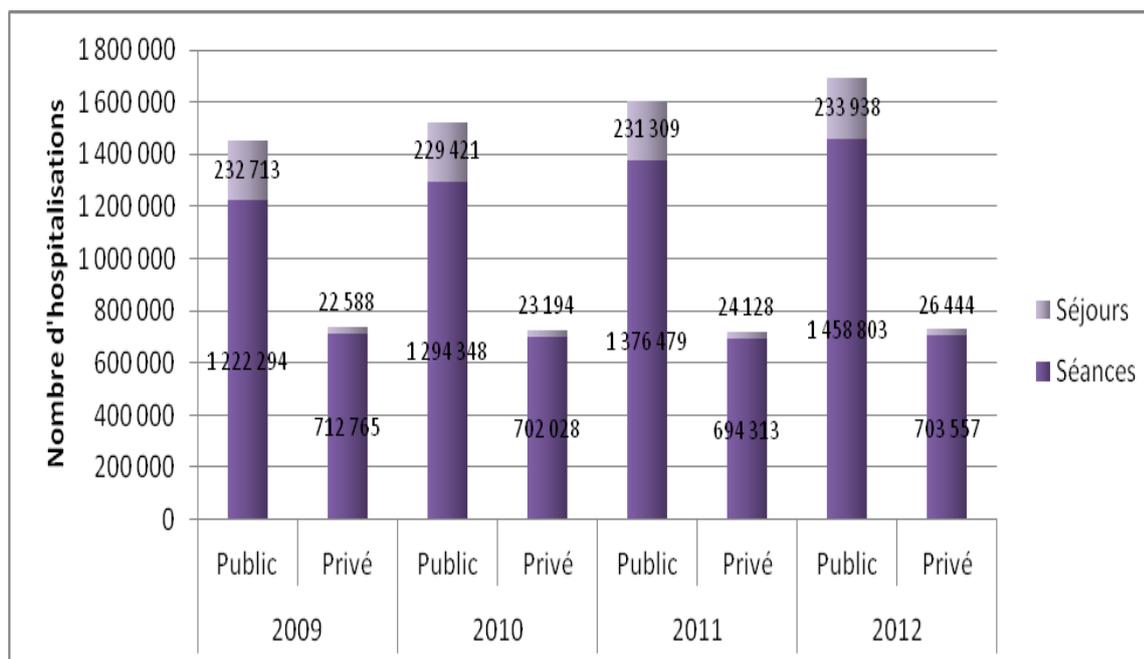
Source : ATIH-PMSI MCo 2009-2012. Traitement INCa 2013

Une séance sur cinq concerne une personne âgée de 75 ans ou plus.

La part du secteur public dans les hospitalisations pour ou avec chimiothérapie croît légèrement ces dernières années. En 2012, elle est de près de 70 % : 68 % pour les séances (63 % en 2009) et 90 % pour les séjours.

Depuis 2009, le nombre de séances progresse dans les établissements publics, mais le nombre de séjours est stable. Dans les établissements privés, le nombre de séances et de séjours varie peu depuis 2009.

Figure 3. Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie selon le statut (public ou privé) de l'établissement depuis 2009



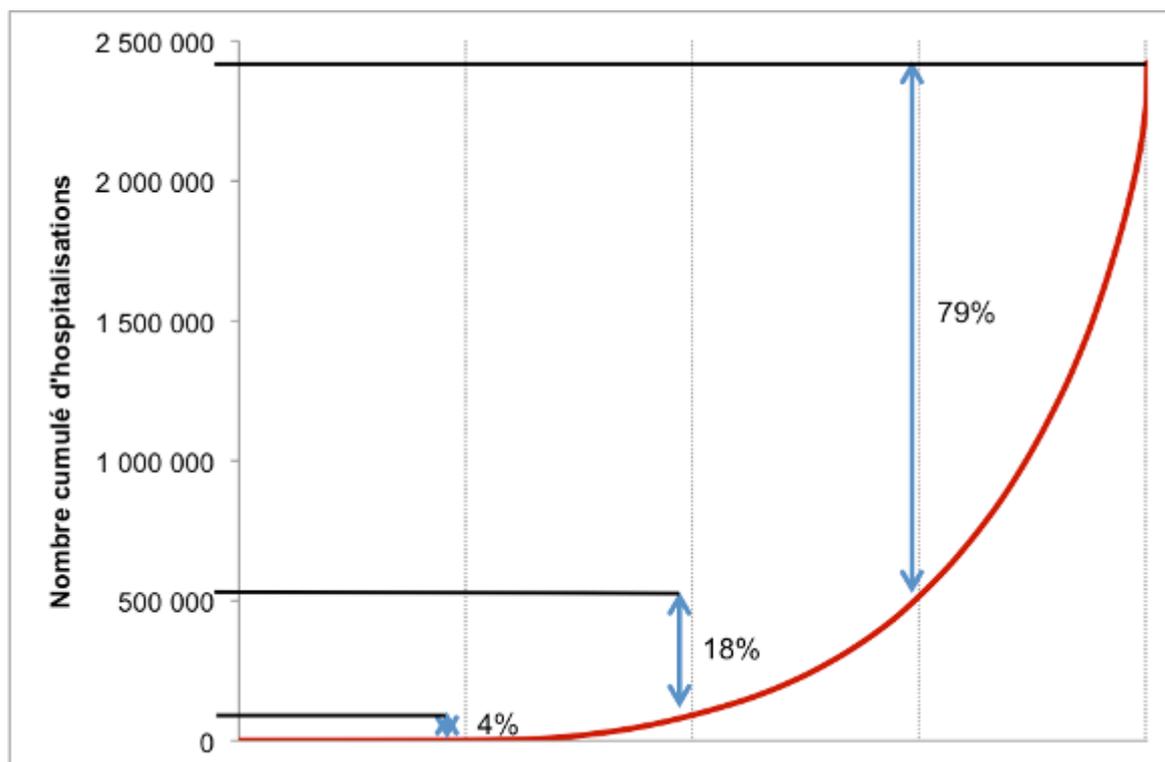
Source : ATIH-PMSI MCo 2009-2012. Traitement INCa 2013

En 2012, 802 établissements ont réalisé au moins une hospitalisation (séjour ou séance) pour/avec chimiothérapie, et 615 établissements ont réalisé au moins une séance pour/avec chimiothérapie. Ici, les différents établissements de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et de Marseille et des Hospices civils de Lyon sont comptabilisés comme un seul établissement.

Tout comme l'année précédente, l'activité est concentrée sur un quart de ces 802 établissements : 79 % de l'activité est réalisée par les 201 établissements ayant l'activité la plus élevée. À l'inverse, parmi les établissements réalisant au moins une hospitalisation pour chimiothérapie, les 25 % d'établissements ayant l'activité la plus faible effectuent moins 1 % de l'activité.

Les hospitalisations pour/avec chimiothérapie représentent 9,1 % des hospitalisations réalisées dans les établissements de soins français : 26,2 % pour les séances et 1,5 % pour les séjours comme en 2011.

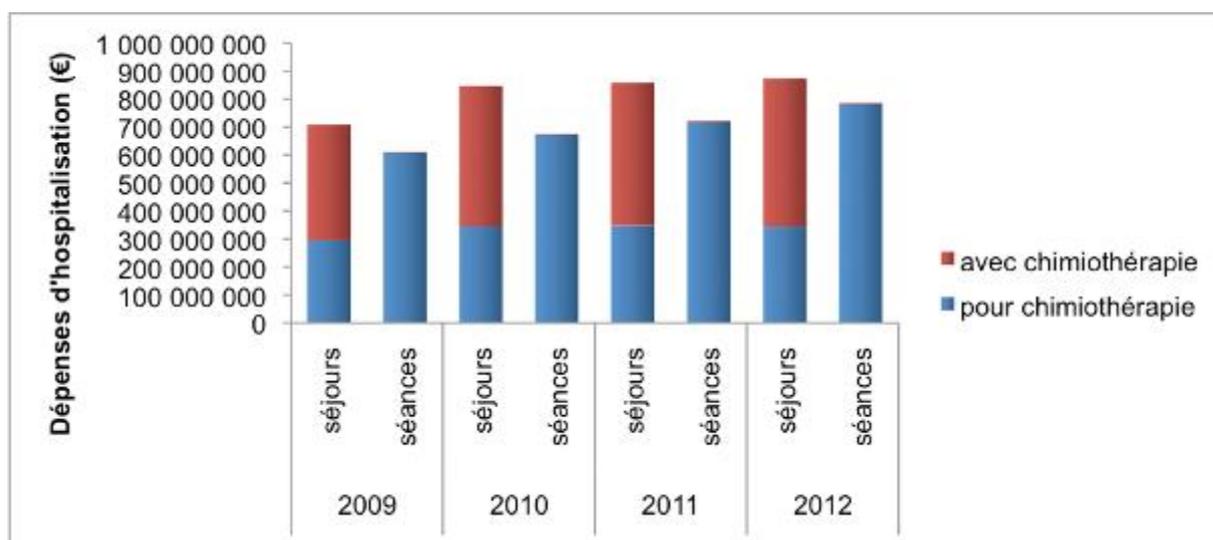
Figure 4. Nombre cumulé d'hospitalisations par établissement



Les dépenses d'hospitalisation (séjours et séances) pour/avec chimiothérapie en 2012 s'élèvent à **1,657 milliard d'euros** (872,4 millions d'euros pour les séjours, 784,4 millions d'euros pour les séances), soit une **augmentation de 5,0 % par rapport à 2011 à périmètre constant**¹⁵. Cette évolution est plus importante pour les séances (+ 8,8 %) que pour les hospitalisations (+ 1,8 %).

15 La méthode de comptage ayant changé par rapport au précédent rapport, la nouvelle technique a été réappliquée aux données 2011 afin de pouvoir mesurer une évolution cohérente.

Figure 5. Évolution des dépenses d'hospitalisation pour/avec chimiothérapie depuis 2009



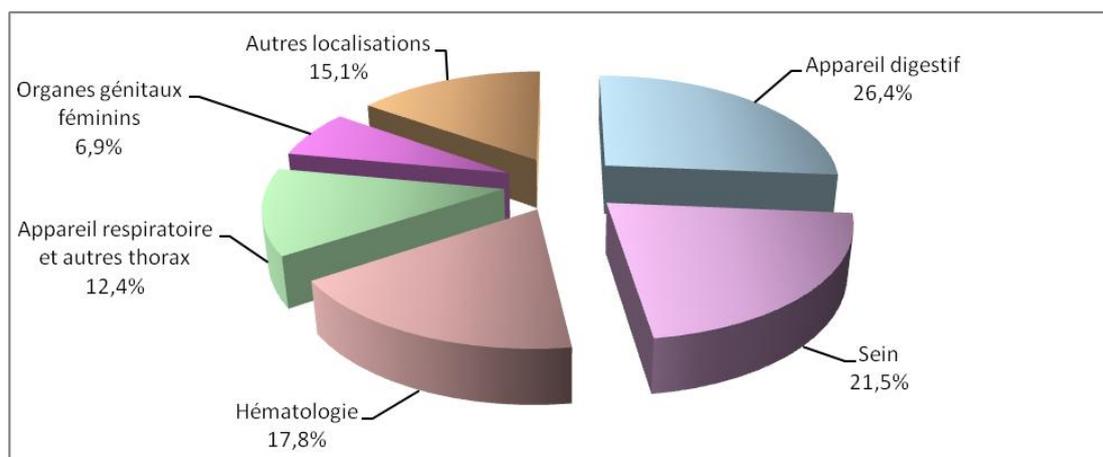
Source : ATIH-PMSI MCo 2009-2012. Traitement INCa 2013

◆ Hospitalisations pour chimiothérapie selon le type de cancer

Cinq types de cancer cumulent près de 85 % des séjours et des séances pour/avec chimiothérapie :

- les cancers de l'appareil digestif : 26,4 % (650 562 séjours ou séances) ;
- les cancers du sein : 21,5 % (529 088 séjours ou séances) ;
- les cancers hématologiques : 17,8 % (438 226 séjours ou séances) ;
- les cancers de l'appareil respiratoire : 12,4 % (305 207 séjours ou séances) ;
- et les cancers gynécologiques : 6,9 % (170 012 séjours ou séances).

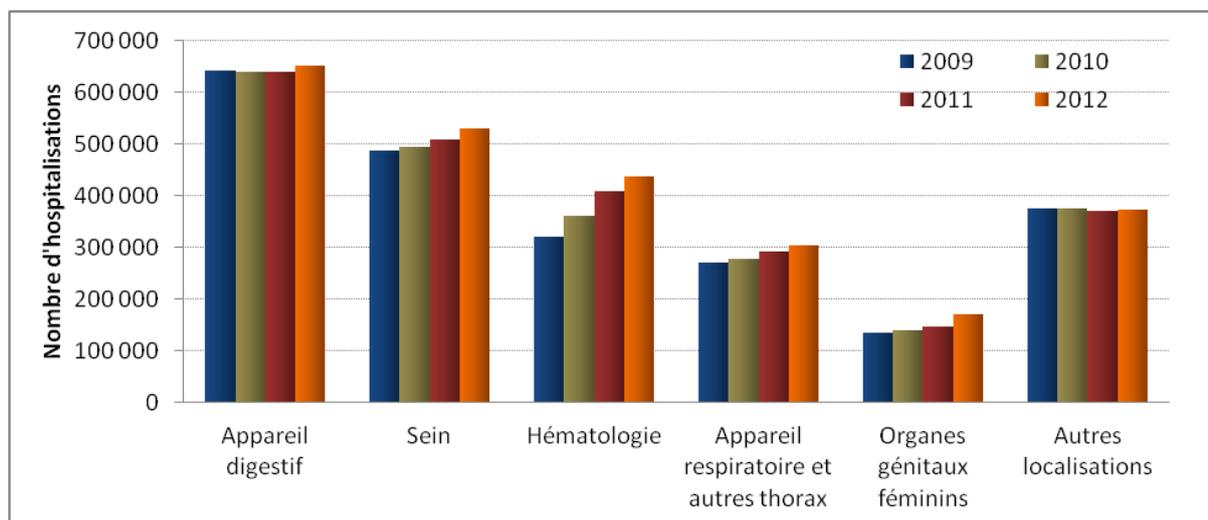
Figure 6. Répartition du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie en fonction de la localisation cancéreuse en 2012



Source : ATIH-PMSI MCO 2012. Traitement INCa 2013

L'augmentation du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie est à noter pour les cinq principaux appareils mais est particulièrement marquée pour l'hématologie (+ 36 % depuis 2009) et les cancers gynécologiques (+ 26 % depuis 2009).

Figure 7. Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie selon la localisation cancéreuse depuis 2009



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

2.1.2. Personnes prises en charge pour chimiothérapie

L'augmentation du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie antitumorale observée depuis plusieurs années se poursuit. Ainsi, en 2012, cette activité concerne 287 825 personnes, soit une hausse de 2,1 % (+ 5 916 personnes) par rapport à l'année précédente et de 6,1 % (+16 648 personnes) par rapport à 2009.

Les trois indicateurs relatifs à la distribution de l'âge traduisent un léger vieillissement des personnes hospitalisées pour chimiothérapie, passant :

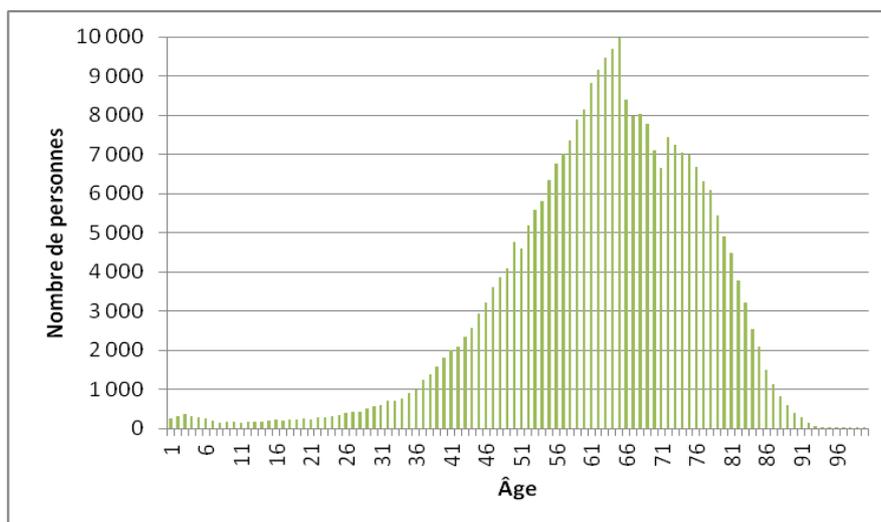
- de 61,9 ans en 2011 à 62,2 ans en 2012 pour l'âge moyen ;
- de 63 ans en 2011 à 64 ans en 2012 pour l'âge médian ;
- de 63 ans en 2011 à 65 ans en 2012 pour le mode (ou pic, c'est-à-dire l'âge pour lequel le nombre de personnes est maximal).

C'est dans la classe d'âge des plus de 75 ans que le nombre de personnes a le plus augmenté entre les deux années : +4 %. En 2012, une personne sur cinq a plus de 75 ans (57 605 personnes) et 1,4 % ont moins de 18 ans (3 995 personnes).

Le sex-ratio (nombre d'hommes/nombre de femmes) des personnes ayant reçu une chimiothérapie est resté stable à 0,95.

Près de 60 % des personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie en MCO en 2012 n'en avaient pas eu en 2011 dans ce même secteur MCO.

Figure 8. Répartition, selon l'âge en 2012, du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie

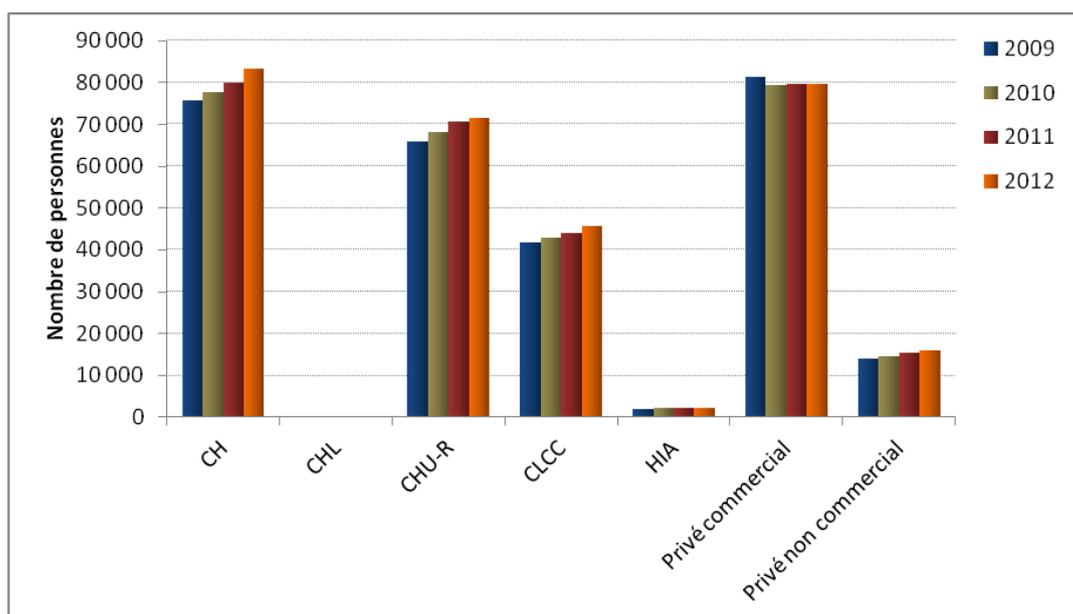


Source : ATIH-PMSI MCO 2012. Traitement INCa 2013

Le nombre de personnes ayant réalisé une hospitalisation pour/avec chimiothérapie au sein d'une structure de soin est en croissance constante depuis 2009 dans le secteur public (+ 9,4 % pour l'ensemble du secteur), et ce pour tous les types d'établissement mais en léger recul dans le secteur privé par rapport à 2009 (- 2,1 %) mais stable depuis 2010.

Une prise en charge a eu lieu en établissement privé pour 29 % des personnes, en CH pour 31 %, en CHU-R pour 26 %, en CLCC pour 17 % et en établissement privé non commercial pour 6 %. Près de 4 % des personnes ont eu une prise en charge dans plusieurs types d'établissement et seulement 1 % ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie à la fois dans un établissement du secteur public et du secteur privé.

Figure 9. Évolution du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie selon le type d'établissement depuis 2009



Source : ATIH-PMSI MCO 2009-2012. Traitement INCa 2013

Depuis quelques années, le nombre de personnes traitées par chimiothérapie croît plus vite que le nombre de nouveaux cas de cancers : les éléments d'explication peuvent être des nouvelles indications de chimiothérapie correspondant à plus de situations de cancers et donc de patients, la prolongation des traitements du fait de la chronicisation de certains cancers avec un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie par personne et l'augmentation du nombre de lignes de traitements proposés (traitements des stades avancés/métastatiques de la maladie). Cela explique notamment la figure 5 et l'évolution croissante du nombre de séjours pour cancer en hématologie.

2.2. HAD

Il existe deux modes de prise en charge en lien avec l'activité de chimiothérapie anticancéreuse décrits en HAD : la surveillance post-chimiothérapie et l'administration de chimiothérapie (cf. chapitre méthodologie) :

- la surveillance de chimiothérapie anticancéreuse est prépondérante. Elle représente 326 442 journées pour 6 377 personnes ;
- le nombre de journées réalisées pour/avec chimiothérapie anticancéreuse est 101 360 pour 3 491 personnes. Cela ne représente que 2,4 % des journées d'HAD toutes pathologies confondues et 3,4 % des personnes prises en charge en HAD, mais on note néanmoins une progression par rapport à 2011, avec respectivement 14 048 journées et 958 personnes supplémentaires (+ 16,1 % et + 37,8 %). Les trois quarts des journées sont réalisées dans des établissements publics.

La chimiothérapie est le mode de prise en charge principal pour deux tiers des journées. Dans ce cas, dans 81 % des cas il n'y a pas d'autre mode de prise en charge associé, et l'autre mode de prise en charge le plus fréquemment retrouvé est la prise en charge de la douleur (5,3 % des journées).

Si la chimiothérapie est un mode de prise en charge associé ou documentaire (1/3 des journées), le mode de prise en charge principal est « soins palliatifs » (58,2 % des journées) et « prise en charge de la douleur » (15,3 % des journées).

Le sex-ratio (nombre d'hommes/nombre de femmes) des personnes ayant reçu une chimiothérapie en HAD est de 0,94. Les personnes sont plus âgées qu'en MCO, avec un âge moyen de 62,8 ans, un âge médian de 66 ans, et plus d'une personne sur quatre (26,9 %) âgée de plus de 75 ans. Parmi les 3 491 personnes, 82 % ont eu également une hospitalisation pour/avec chimiothérapie en MCO la même année.

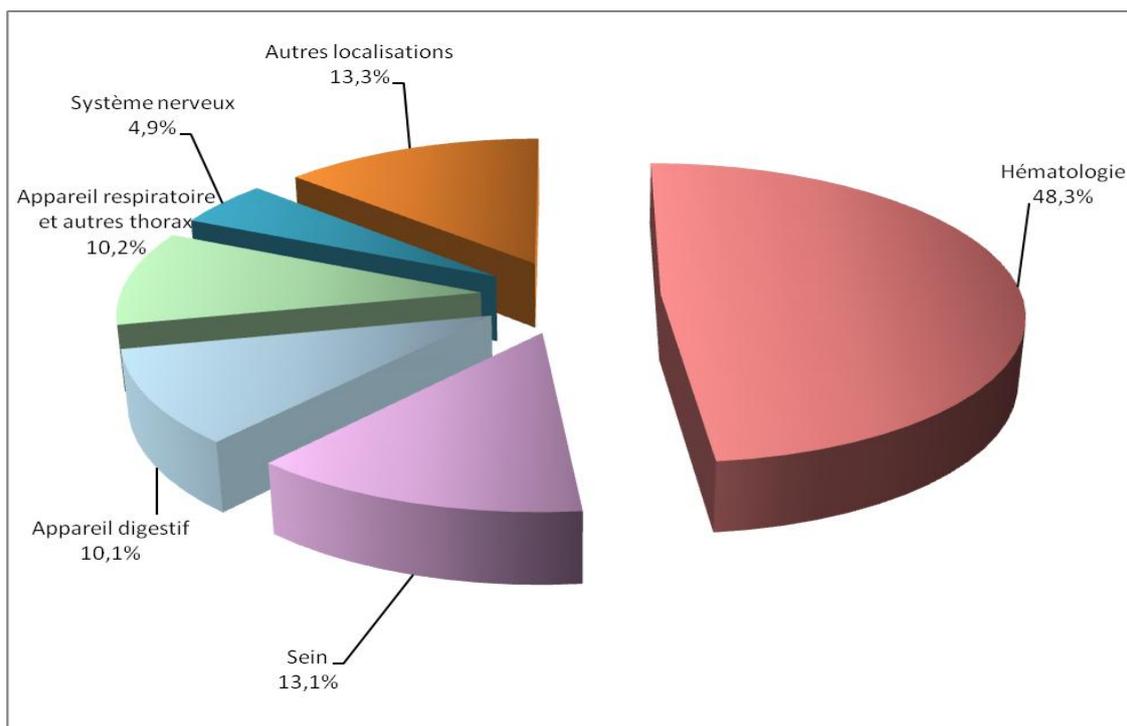
Près des trois quarts (72,5 %) des personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie en HAD en 2012 n'en avaient pas eu en 2011 dans ce même secteur.

Pour pratiquer la chimiothérapie, les établissements qui réalisent des prestations d'hospitalisation à domicile doivent être associés aux établissements autorisés. En 2012, parmi les 317 structures ayant pratiqué l'HAD, 219 ont réalisé des chimiothérapies anticancéreuses à domicile (soit 69 % des établissements).

La chimiothérapie en HAD est principalement développée en Île-de-France et en Rhône-Alpes. Alors que ces deux régions réalisent respectivement 21 % et 10 % de l'ensemble des journées d'HAD (toutes pathologies confondues), elles réalisent 34 % et 22 % des journées pour/avec chimiothérapie.

Près de la moitié des journées d'HAD avec un mode de prise en charge « chimiothérapie » sont en rapport avec une hémopathie. Les autres journées concernent principalement le cancer du sein, les cancers de l'appareil digestif et respiratoire. Ces quatre grandes localisations représentent 83 % des journées d'HAD avec un mode de prise en charge « chimiothérapie ».

Figure 10. Répartition des journées pour chimiothérapie en HAD par localisation en 2012



Source : ATIH-PMSI MCO 2009-2012. Traitement INCa 2013

2.3. Soins de suite et de réadaptation

En 2012, on compte 80 725 journées de SSR réalisées avec chimiothérapie anticancéreuse pour 2 447 personnes. Cela ne représente que moins de 1 % des journées et des personnes prises en charge en SSR.

Le sex-ratio (nombre d'hommes/nombre de femmes) des personnes ayant reçu une chimiothérapie en SSR est de 0,86. Les personnes sont plus âgées qu'en MCO, avec un âge moyen de 66,5 ans, un âge médian de 69 ans, et plus d'une personne sur trois (35,9 %) âgée de plus de 75 ans. Parmi les 2 447 personnes, 83 % ont eu également une hospitalisation pour/avec chimiothérapie en MCO la même année.

Parmi les 1 661 structures ayant une activité de SSR en 2012, 495 ont réalisé des hospitalisations avec chimiothérapie anticancéreuse (soit 30 % des établissements).

Près du quart des journées de SSR avec chimiothérapie sont en rapport avec une chimiothérapie pour cancer de l'appareil digestif. Les autres journées concernent principalement l'hématologie, l'appareil respiratoire, le sein et les voies aérodigestives supérieures. Ces cinq grandes localisations représentent 78 % des journées de SSR avec chimiothérapie.

CE QU'IL FAUT RETENIR

sur l'activité en cancérologie pour/avec chimiothérapie en France en 2012

Au total, ce sont 288 869 personnes qui ont reçu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie en 2012 en secteur MCO, HAD ou SSR.

Secteur MCO

► Séjours et séances

En 2012, **2 420 000 hospitalisations** pour chimiothérapie (public + privé) ont été réalisées.

Séances en MCO

- Hausse du nombre global de séances (public + privé) de 4,4 %, allant de 2 070 792 en 2011 à 2 162 360 en 2012
- Hausse pour le secteur public de 6,0 % (1 376 479 séances en 2011 à 1 458 803 en 2012)
- Hausse pour le secteur privé de 1,3 %, (694 313 séances en 2011 à 703 557 en 2012)

Séjours en MCO

- Hausse du nombre global de séjours (public + privé) de 1,9 %, allant de 255 437 en 2011 à 260 382 en 2012
- Hausse pour le secteur public de 1,1 % (231 309 séjours en 2011, 233 938 séjours en 2012)
- Hausse pour le secteur privé de 9,6 % (24 128 séjours en 2011, 26 444 en 2012)

802 établissements ont réalisé au moins une hospitalisation pour/avec chimiothérapie, mais **201 établissements, soit un quart, cumulent 79 % de l'activité.**

Le montant total des dépenses d'hospitalisation (séjours et séances) en 2012 est de **1,657 milliard d'euros**, en hausse de **5,0 %** par rapport à 2011.

Les types de cancer ayant entraîné le plus d'hospitalisation en MCO pour/avec chimiothérapie en 2012 sont les cancers de l'appareil digestif, environ **un quart** des hospitalisations, suivis des cancers du sein, environ une hospitalisation sur cinq, et des cancers hématologiques, environ une hospitalisation sur six.

► Les personnes concernées

- **287 825 personnes** ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie antitumorale, soit une hausse de **2,1 %** par rapport à 2011 ;
- un léger vieillissement des personnes, avec un âge moyen de **62,2 ans** et un âge médian de **64 ans** par rapport à 2011 ;
- un nombre de personnes de plus de 75 ans en hausse de **4 %** par rapport à 2011 ;
- **20 %** des personnes ont plus de 75 ans et **1,4 %** moins de 18 ans ;
- sex-ratio = **0,95** ;
- **60 % de nouvelles personnes par rapport à 2011** ;
- fréquentation des établissements :
 - établissement privé commercial (29 %) ;
 - CH (31 %) ;
 - CHU-R (26 %) ;
 - CLCC (17 %) ;
 - établissement privé non commercial (6 %).

Secteur HAD

► Journées

Les 101 360 journées d'HAD pour/avec chimiothérapie représentent seulement 2,4 % des journées d'HAD.

Le nombre global de journées a **augmenté de 16,1 %** par rapport à 2011.

Parmi les 317 structures d'HAD, 219 ont réalisé des chimiothérapies.

Les types de cancer ayant entraîné le plus de journées en HAD pour/avec chimiothérapie en 2011 sont les **cancers hématologiques**, avec près de la moitié des journées.

► Les personnes concernées

- **3 491 personnes** ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie antitumorale, soit seulement 3,4 % des personnes ayant eu une HAD en 2012.
- Une hausse de **37,8 %** par rapport à 2011.
- Des personnes plus âgées qu'en MCO, avec un âge moyen de 62,8 ans, un âge médian de 66 ans et **26,9 %** des personnes âgées de plus de 75 ans.

Secteur SSR

► Journées

L'activité de chimiothérapie anticancéreuse est marginale en SSR. Les 80 725 journées ne représentent que moins de 1 % de l'ensemble des journées de SSR.

► Les personnes concernées

- **2 447 personnes** ont eu une hospitalisation en SSR avec chimiothérapie antitumorale, soit moins de 1 % des personnes ayant eu une hospitalisation en SSR en 2012.
- Des personnes plus âgées qu'en MCO et en HAD avec un âge moyen de 66,5 ans, un âge médian de 69 ans, et **35,9 %** des personnes âgées de plus de 75 ans.

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

NOTE

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.

Toutefois, il existe sur la liste en sus trois anticancéreux immunomodulateurs (appartenant aux classes ATC L03 ou L 04). 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, de l'aldesleukine (Proleukin[®]), indiquée dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique, et de la tasonermine (Beromun[®]), indiquée pour le traitement des sarcomes des tissus mous en association avec le melphalan.

Les coûts représentés par ces trois molécules en 2012 étaient de 1 773 790 euros dans le public et 54 857 euros dans le privé. Ces montants sont faibles au regard des montants totaux remboursés pour les médicaments anticancéreux de la liste en sus. Ils représentent 0,18 % des montants publics et 0,01 % des montants privés.

NOTE

Le docetaxel est un cytotoxique qui a été radié de la liste en sus en mars 2012.

Une réduction des dépenses de docetaxel a été observée dès 2011 par anticipation de la baisse de prix de l'ordre de 56 % en 2011 par rapport à 2010. En 2012, les dépenses liées au docetaxel qui n'impactent la liste en sus que sur deux mois (janvier et février) ont encore diminué de 91 %.

2.4.1. Secteur MCO

En 2012, le montant total de la liste en sus pour les établissements des secteurs privé et public confondus a représenté 2 588 304 862 euros, dont 53,5 % sont pour les médicaments anticancéreux (soit 1 384 371 554 euros). En incluant les anticancéreux immunomodulateurs, cela représente un montant de 1 386 200 201 euros, soit 53,6 % du total de la liste en sus.

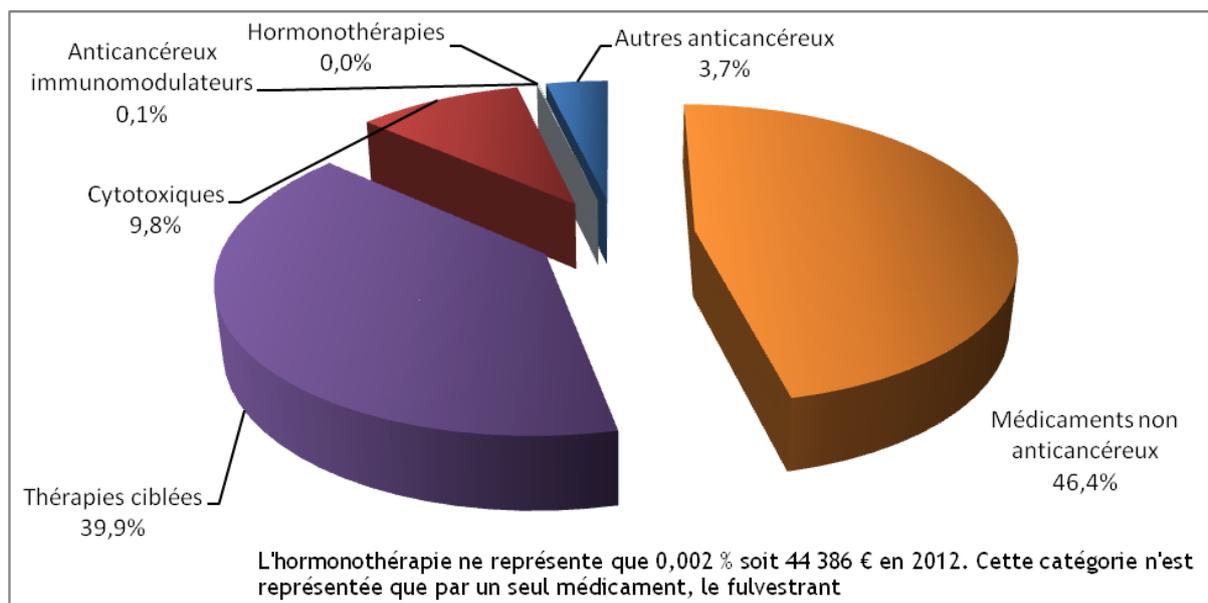
Les dix thérapies ciblées de la liste en sus représentent le groupe générant le plus de dépense, environ 40 % du total de la liste en sus.

Tableau 1. Liste des thérapies ciblées inscrites sur la liste en sus en 2012

DCI	Catégorie
alemtuzumab	Anticorps monoclonal
bevacizumab	Anticorps monoclonal
cetuximab	Anticorps monoclonal
ibritumomab tiuxetan	Anticorps monoclonal
ipilimumab	Anticorps monoclonal
ofatumumab	Anticorps monoclonal
panitumumab	Anticorps monoclonal
rituximab	Anticorps monoclonal
temsirolimus	Inhibiteur de tyrosine kinase ou apparenté
trastuzumab	Anticorps monoclonal

Source INCa 2013

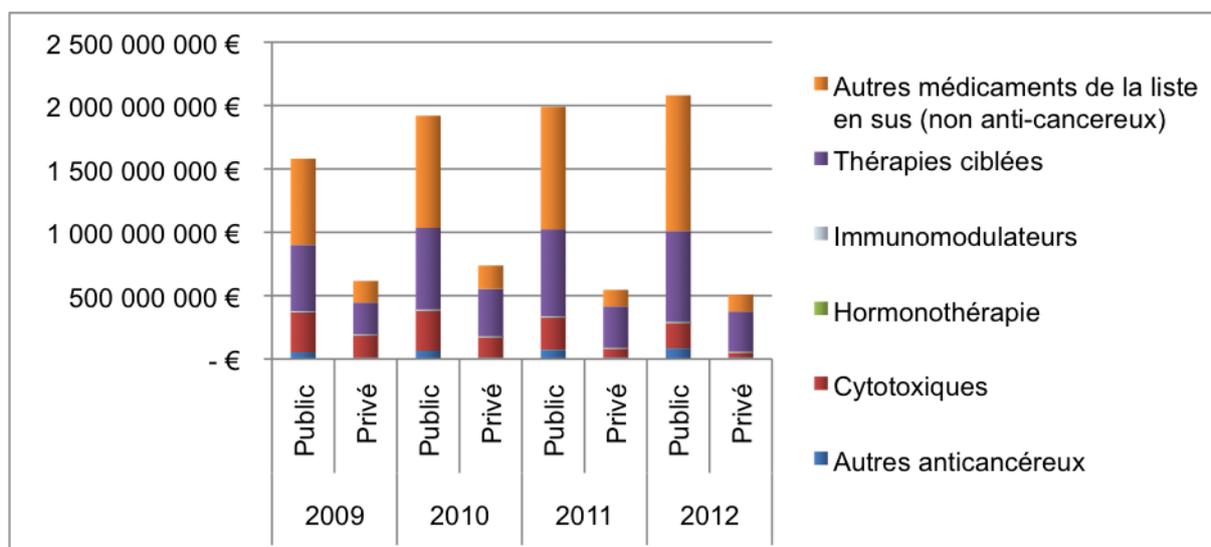
Figure 11. Répartition des dépenses de l'ensemble des médicaments appartenant à la liste en sus en 2012



Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2012. Traitement INCa 2013

En 2012, le montant total des dépenses d'anticancéreux de la liste en sus a peu varié dans le secteur public (- 1,3 %) alors qu'il a fortement diminué pour le secteur privé (- 9,7 %) par rapport à 2011. Cela a induit un repli global de - 3,7 % par rapport à 2011. Les réductions des dépenses, pour les anticancéreux, ont porté sur les cytotoxiques. Alors que le montant consacré aux thérapies ciblées et aux autres anticancéreux (public + privé) a globalement augmenté.

Figure 12. Répartition des dépenses de 2009 à 2012 des molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS par type d'établissement



Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2012. Traitement INCa 2013

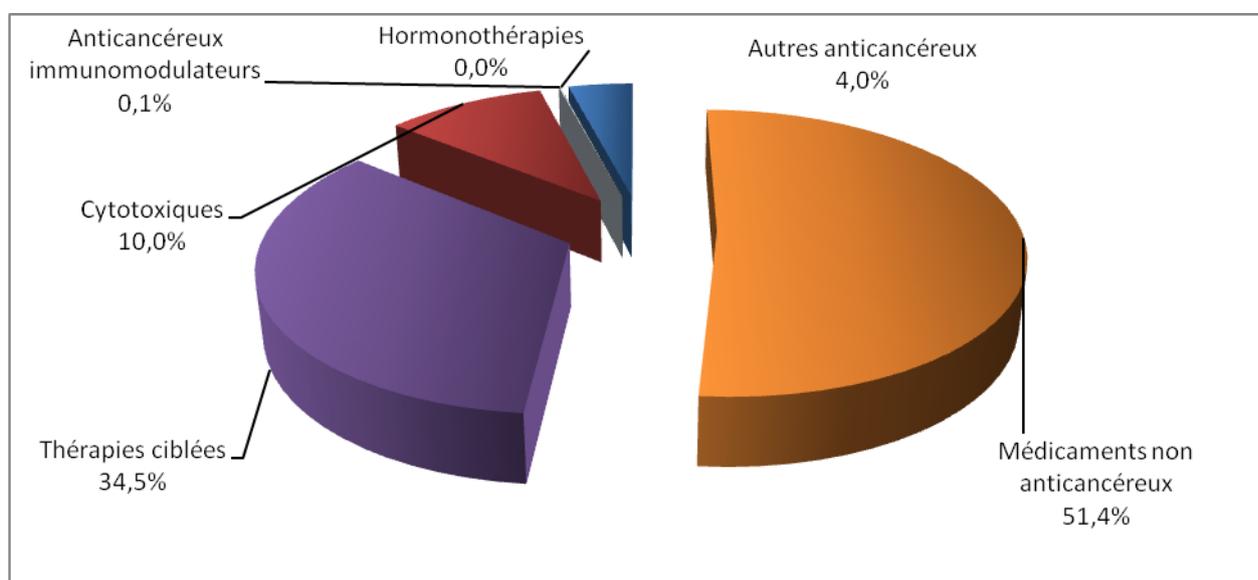
◆ Secteur public

Dans ce secteur, la part des anticancéreux de la liste en sus en 2012, hors anticancéreux immunomodulateurs, a diminué par rapport à 2011. En 2012, ce montant représente à peine la moitié (48,5 %) du montant total de la liste en sus, alors qu'en 2011 cette part était de 51,2 %. Ainsi la dépense pour les anticancéreux de la liste en sus en 2012 est de **1 008 633 875 euros** (1 021 661 015 euros en 2011), sur les **2 080 329 928 euros** (1 995 567 037 euros en 2011) de la liste en sus toutes classes thérapeutiques confondues pour le secteur public.

En incluant les anticancéreux immunomodulateurs, la dépense consacrée à ces médicaments en 2012 était de 1 010 407 665 euros, soit 48,6 % de la dépense totale consacrée à des médicaments de la liste en sus.

Les thérapies ciblées représentent à elles seules 34,5 % des dépenses de la liste en sus.

Figure 13. Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur public en 2012



Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2012. Traitement INCa 2013

Les médicaments non anticancéreux représentent 51,4 % des dépenses, soit 1 069 922 264 euros.

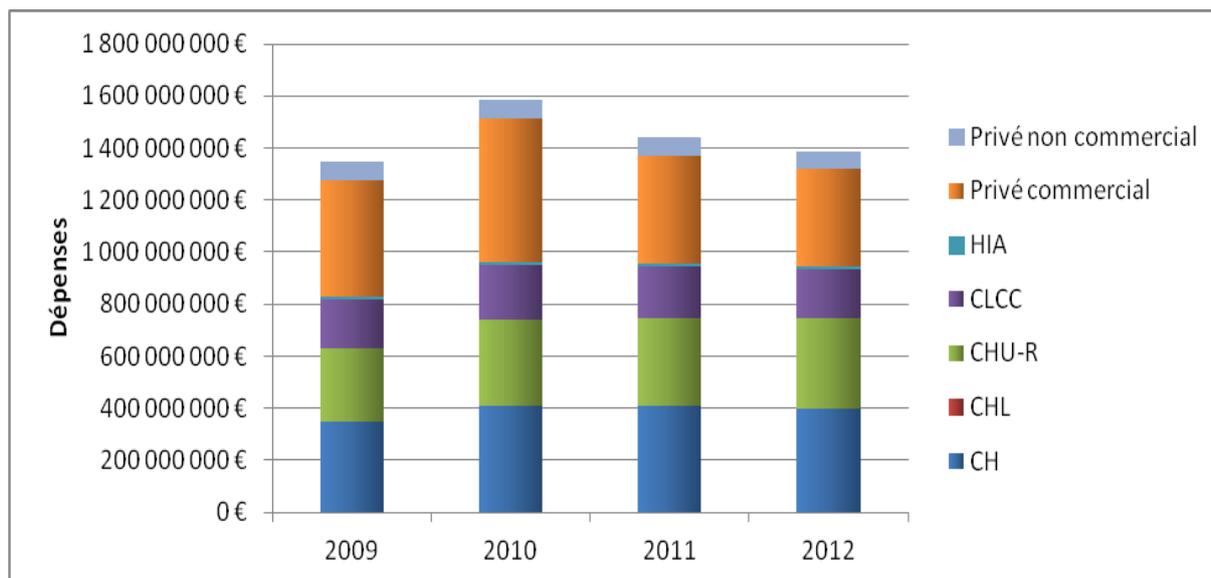
Deux tendances sont à observer sur la Figure 14, une phase croissante des dépenses avant 2010 et une réduction des dépenses ensuite. Ces deux tendances s'expliquent par des mécanismes différents.

La croissance notable sur la période antérieure à 2010 doit 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 ensuite s'explique essentiellement par l'expiration du brevet du docetaxel¹⁶ en 2011 entraînant l'arrivée de génériques de cette molécule et la réduction de 55 % de son prix. En 2012, il n'a coûté que 10 % des dépenses de 2011 du fait qu'il a été radié de la liste en sus en mars.

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

Figure 14. Répartition des dépenses de médicaments anticancéreux de la liste en sus selon le type d'établissement public entre 2009 et 2012



Source : ATIH-FICHCOMP 2009-2012. Traitement INCa 2013

Sur le plan qualitatif, les dépenses effectuées par les établissements de santé selon les catégories d'anticancéreux évoluent. En 2012, les thérapies ciblées représentent **71,1 %** des dépenses liées aux achats d'anticancéreux appartenant à la liste en sus (cf. annexe 1). Cette dépense est en augmentation par rapport à 2011 (67,2 % en 2011).

Au fil des années, les dépenses en molécules classiques dites cytotoxiques ont 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 2010 et 2012, six anticancéreux ont été inscrits sur la liste en sus :

- 2010 : la vinflunine (Javlor[®], cytotoxique) ;
- 2011 : la bendamustine (Levact[®], cytotoxique) et la trabectedine ¹⁷ (Yondelis[®], cytotoxique) ;
- 2012 : l'eribuline (Halaven[®], autres anticancéreux¹⁸), l'ipilimumab (Yervoy[®], thérapie ciblée) et l'ofatumumab (Arzerra[®], thérapie ciblée).

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

- 2010 : l'oxaliplatine (Eloxatine[®], autres anticancéreux), l'epirubicine (Farmorubicine[®], cytotoxique), fludarabine (Fludara[®], cytotoxique), la vinorelbine (Navelbine[®], cytotoxique), le paclitaxel (Paxène[®], cytotoxique), le paclitaxel (Taxol[®], cytotoxique) ;
- 2011 : l'irinotecan (Campto[®], autres anticancéreux) et la gemcitabine (Gemzar[®], cytotoxique) ;

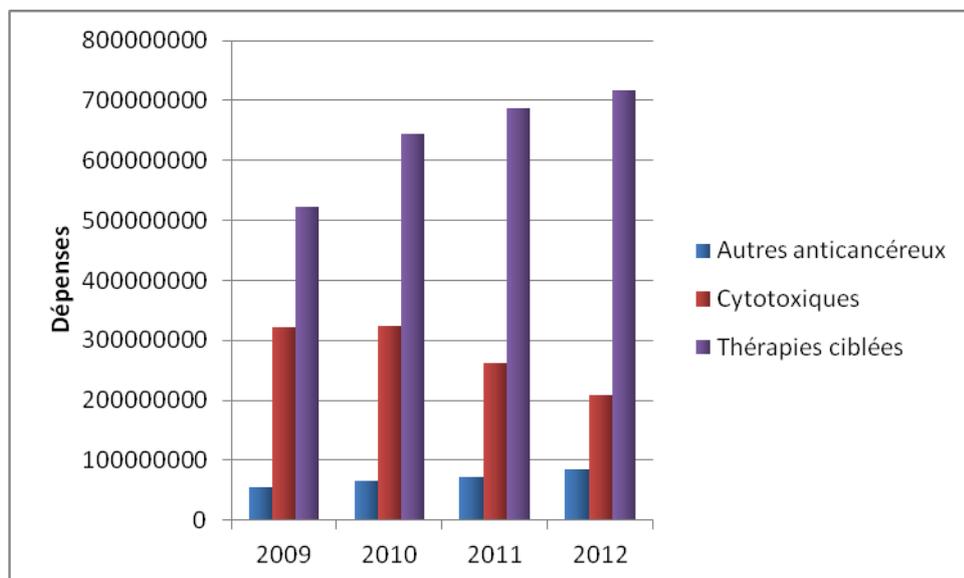
17 La prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation de ces spécialités est limitée au traitement du cancer de l'ovaire.

18 L'eribuline est un poison du fuseau mitotique qui inhibe la polymérisation de la tubuline. Il s'agit d'un analogue de synthèse de l'halichondrine B. Le mécanisme est différent de celui des taxanes, des alcaloïdes de la pervenche et des épothilones. Même si ce mécanisme d'action le rapproche des cytotoxiques, il a été classé, en accord avec la classification ATC de l'OMS, « autres anticancéreux ».

- 2012 : la carmustine (Bicnu[®], cytotoxique), le docetaxel (Taxotère[®], cytotoxique), le fulvestrant (Faslodex[®], hormonothérapie), la pirarubicine (Theprubicine[®], cytotoxique), et la vinflunine (Javlor[®], cytotoxique).

Ainsi sur les trois dernières années, deux cytotoxiques, deux thérapies ciblées et un autre anticancéreux ont été inscrits. Sur la même période, dix cytotoxiques, une hormonothérapie et deux autres anticancéreux ont été radiés.

Figure 15. Répartition des dépenses de 2009 à 2012 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS (hors secteur privé)



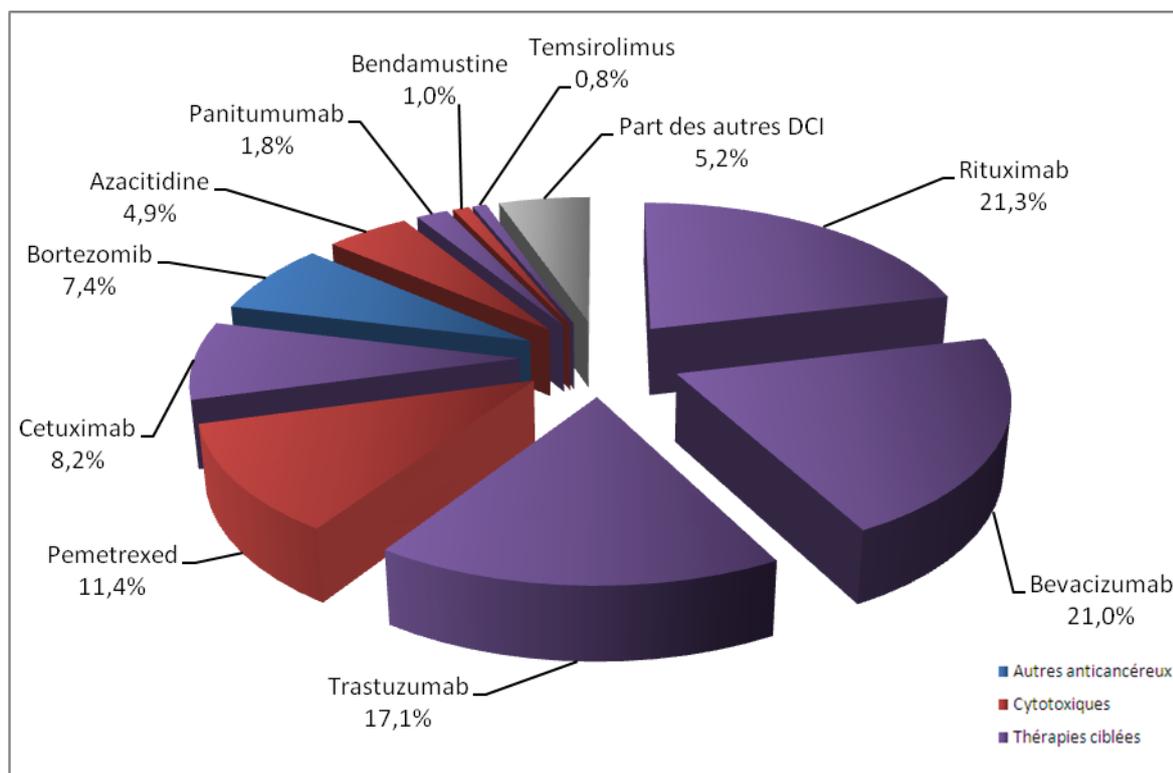
Source : ATIH-FICHCOMP 2009-2012. Traitement INCa 2013

Les montants correspondant aux hormonothérapies et aux anticancéreux immunomodulateurs étant trop faibles, ils n'ont pas été conservés sur la figure ci-dessus.

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 955 723 807 euros, soit 94,8 % des dépenses totales de cette liste, 1 008 633 874 euros (en 2011, les dix molécules les plus coûteuses représentaient 94,6 %). Les cinq premières thérapies ciblées sont des anticorps monoclonaux qui génèrent environ 70 % des dépenses des anticancéreux de la liste en sus pour le secteur public.

Figure 16. Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2012



Source : ATIH-FICHCOMP 2012. Traitement INCa 2013

Cinq molécules représentent 78,9 % des dépenses en 2012. 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 :

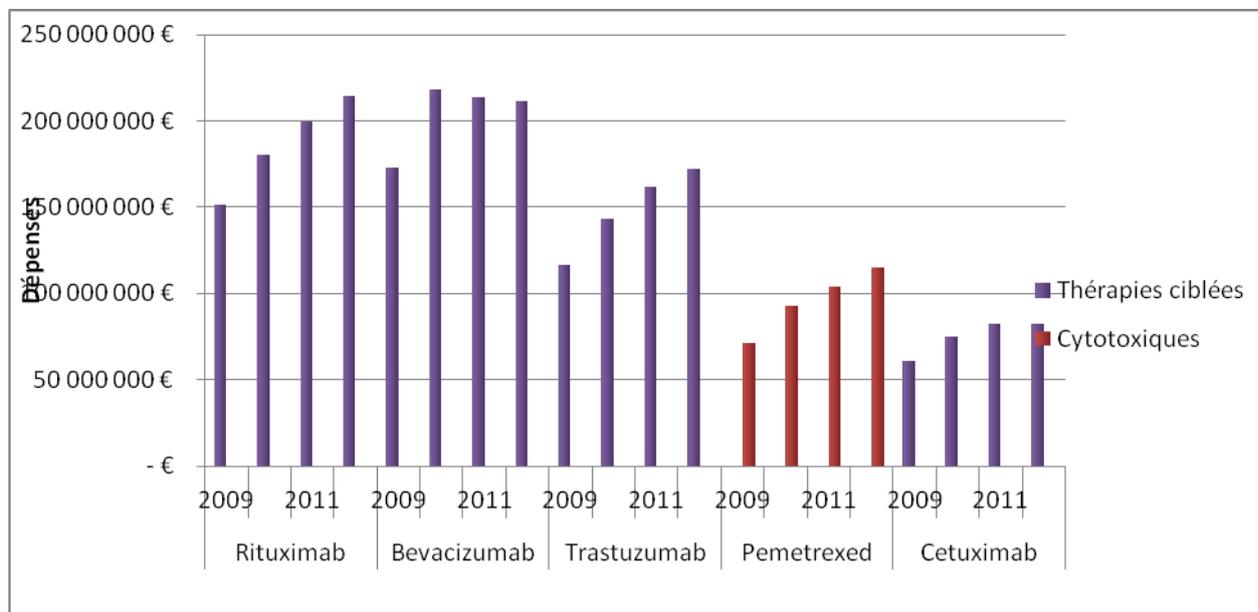
- le rituximab (MabThera®) : 21,3 % des dépenses, soit 214 339 166 euros, indiqué notamment dans le traitement de cancers hématologiques mais aussi dans certaines pathologies auto-immunes non tumorales ;
- le trastuzumab (Herceptin®) : 17,1 % des dépenses, soit 172 368 451 euros, indiqué dans le cadre du traitement des cancers du sein et de l'estomac ;
- le pemetrexed (Alimta®) : 11,4 % des dépenses, soit 114 793 987 euros, indiqué dans le cadre du traitement des cancers du poumon ;
- le cetuximab (Erbix®) : 8,2 % des dépenses, soit 82 310 576 euros, indiqué notamment dans le cadre du traitement des cancers colorectaux ;

Le bevacizumab (Avastin®) représente 21 % des dépenses, soit 211 795 743 euros, 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.

Parmi eux, trois ont connu entre 2011 et 2012 une croissance de leur coût global comprise entre 6 et 11 % (rituximab + 7,2 %, trastuzumab + 6,4 %, pemetrexed +10,6 %). Le bevacizumab (Avastin®) a connu un léger repli, - 1 %, et le cetuximab - 0,2 %. Les évolutions réglementaires qu’ont connues ces molécules peuvent expliquer ces variations. Elles sont décrites page 45.

Figure 17. Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS, plus le docetaxel, entre 2009 et 2012 (hors secteur privé)



Source : ATIH-FICHCOMP 2009-2012. Traitement INCa 2013

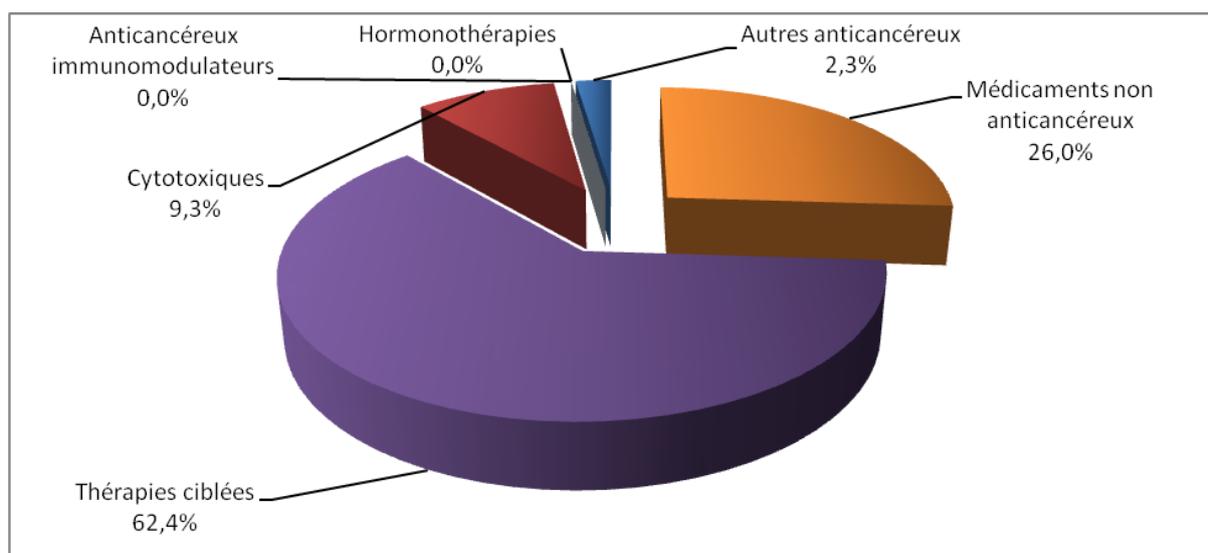
◆ Secteur privé

Dans le secteur privé, le nombre de séances et de séjours en 2012 sont respectivement 703 357 (+ 1,3 % par rapport à 2011) et 26 444 (+ 9,6 % par rapport à 2011). Pour rappel, le secteur public a lui connu une hausse de 6 % du nombre de séances et 1,1 % du nombre de séjours.

Les traitements anticancéreux hors anticancéreux immunomodulateurs ont représenté une dépense de **375 737 680 euros** sur un montant total de la liste en sus du secteur privé de **507 974 934 euros**. Cette proportion a diminué, passant de 76,2 % en 2011 à 74 % en 2012 alors que celle des thérapies ciblées a légèrement augmenté sur la même période, passant de 59,9 % en 2011 à 62,4 % en 2012.

En incluant les anticancéreux immunomodulateurs, le montant consacré à ces médicaments est 375 792 537 euros, représentant toujours 74 % du montant total consacré aux médicaments de la liste en sus.

Figure 18. Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur privé en 2012

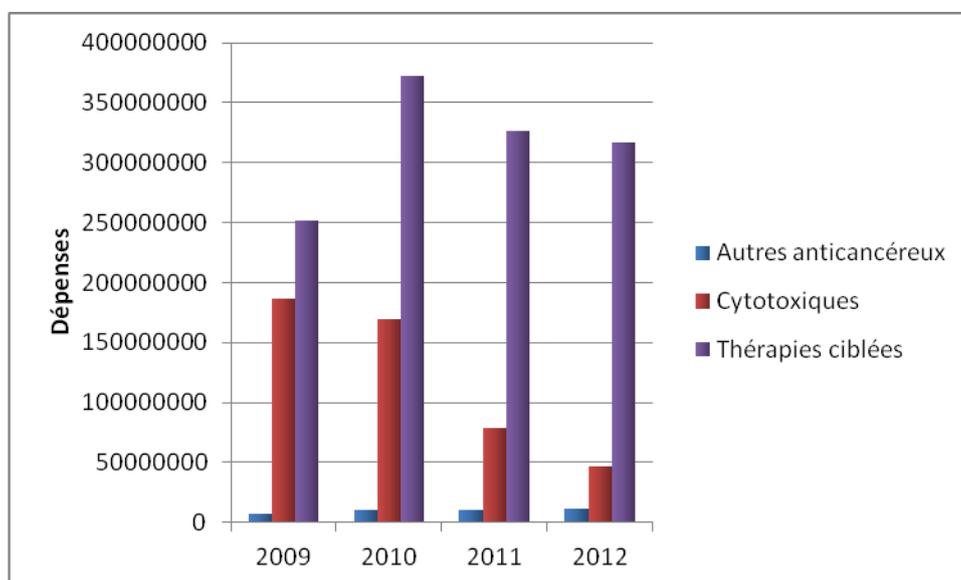


Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2012. Traitement INCa 2013

Les médicaments non anticancéreux représentent 26 % des dépenses de la liste en sus pour le secteur privé, soit 132 182 397 euros.

Les thérapies ciblées représentent 84,3 % des dépenses de médicaments anticancéreux de la liste en sus dans le secteur privé.

Figure 19. Répartition des dépenses de 2009 à 2012 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS (hors secteur privé)



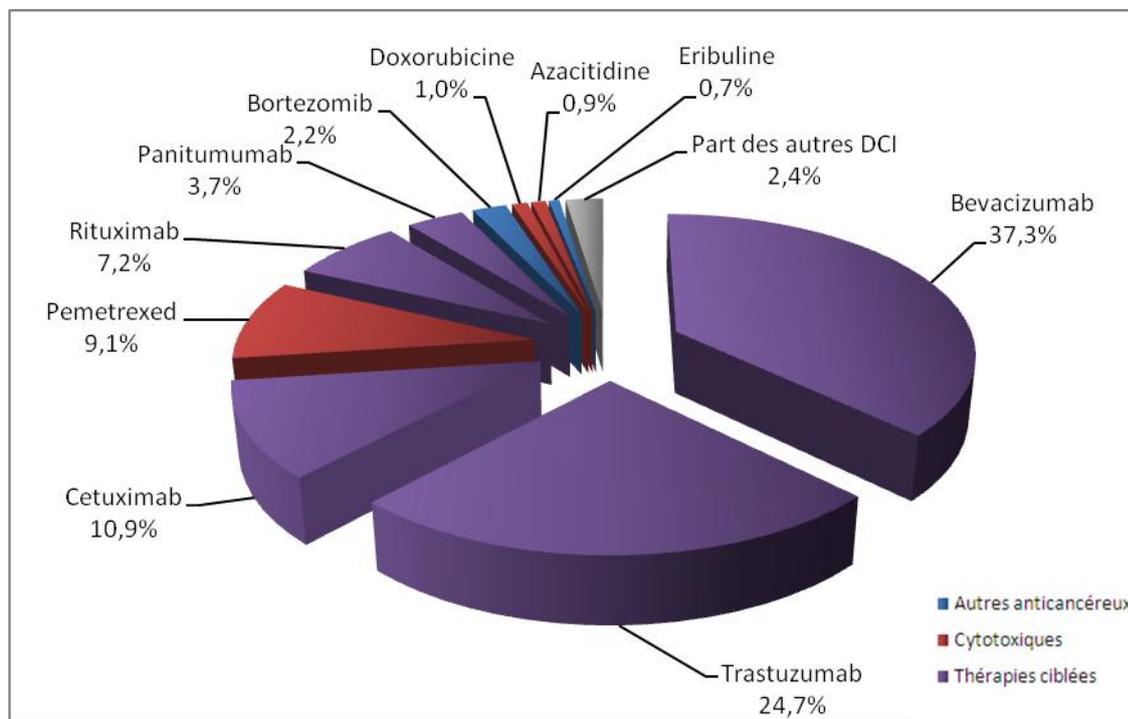
Source : ATIH-RSFA 2012. Traitement INCa 2013

Les cinq molécules les plus coûteuses représentent 89,2 % 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, le bvacizumab est en première position alors qu'il est en deuxième position dans le public ; le rituximab est classé

cinquième (premier pour le public), traduisant la faible activité d'hématologie dans le secteur privé.

Figure 20. Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS du secteur privé en 2012

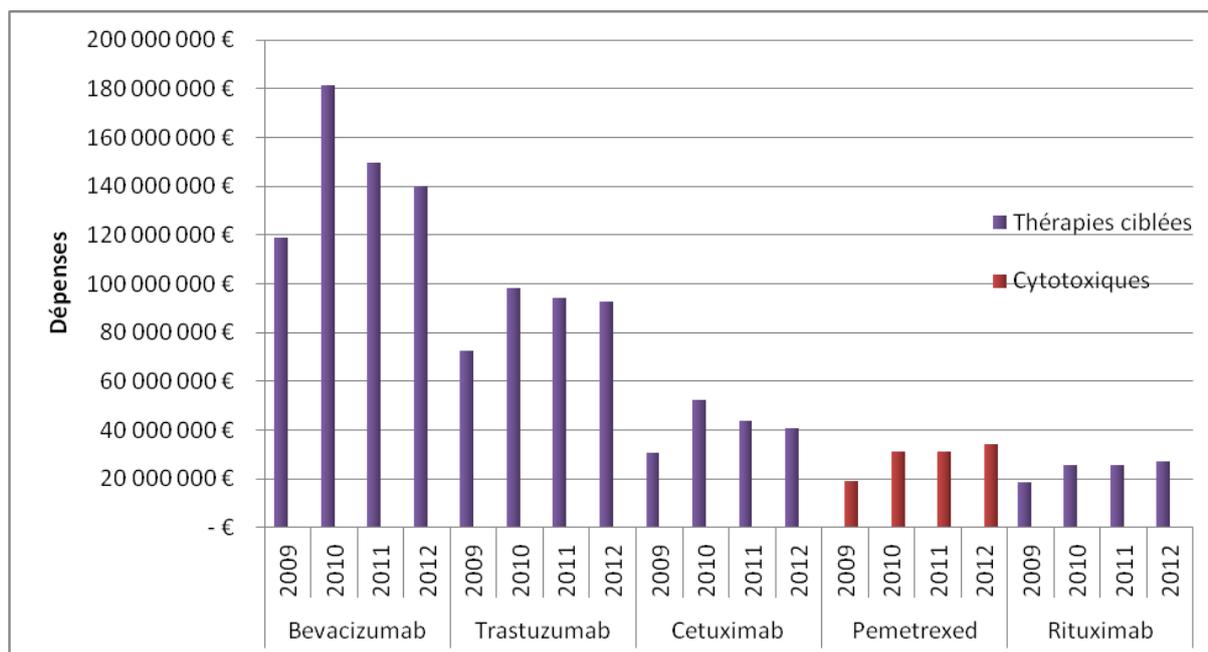


Source : ATIH-RSFA 2012. Traitement INCa 2013

Les évolutions réglementaires qu'ont connues ces molécules peuvent expliquer ces variations. Elles sont décrites page 45.

Les cinq anticancéreux de la liste en sus ayant engendré le plus de dépenses pour le secteur privé sont les mêmes que pour le secteur public. Toutefois, l'ordre dans lequel les molécules se placent diffère d'un secteur à l'autre, traduisant ainsi une différence en termes de nature d'activité.

Figure 21. Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS entre 2009 et 2012 (secteur privé)



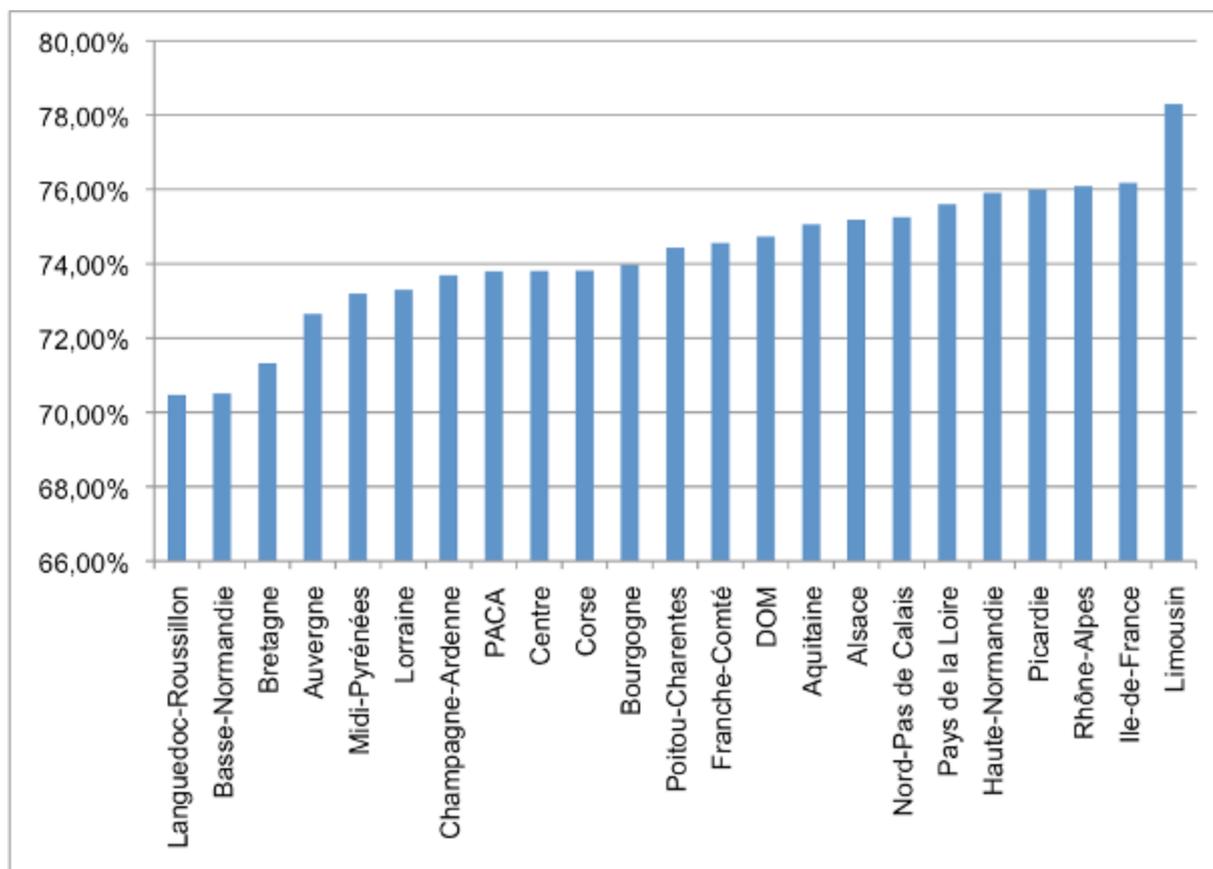
Source : ATIH-RSFA 2012. Traitement INCa 2013

2.4.2. Analyse régionale des dépenses en thérapies ciblées de la liste en sus pour le secteur MCO

La part des thérapies ciblées dans le montant total des dépenses de médicaments anticancéreux de la liste en sus est homogène dans toutes les régions de France, aux environs de 75 %, avec des extrêmes allant de 70,5 % pour le Languedoc-Roussillon à 78,3 % pour le Limousin.

Les six médicaments anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus sont les mêmes pour les 23 régions de France, avec cependant des ordres différents selon les régions. Ces médicaments sont le bevacizumab, le trastuzumab, le rituximab, le pemetrexed, le cetuximab et le bortezomib. Pour 20 régions sur 23, les cinq les plus coûteux sont les mêmes, le bortezomib ne faisant partie des cinq plus coûteux que pour les DOM, la Franche-Comté et la Corse.

Figure 22. Part des thérapies ciblées dans l'ensemble des dépenses d'anticancéreux de la liste en sus par région en 2012

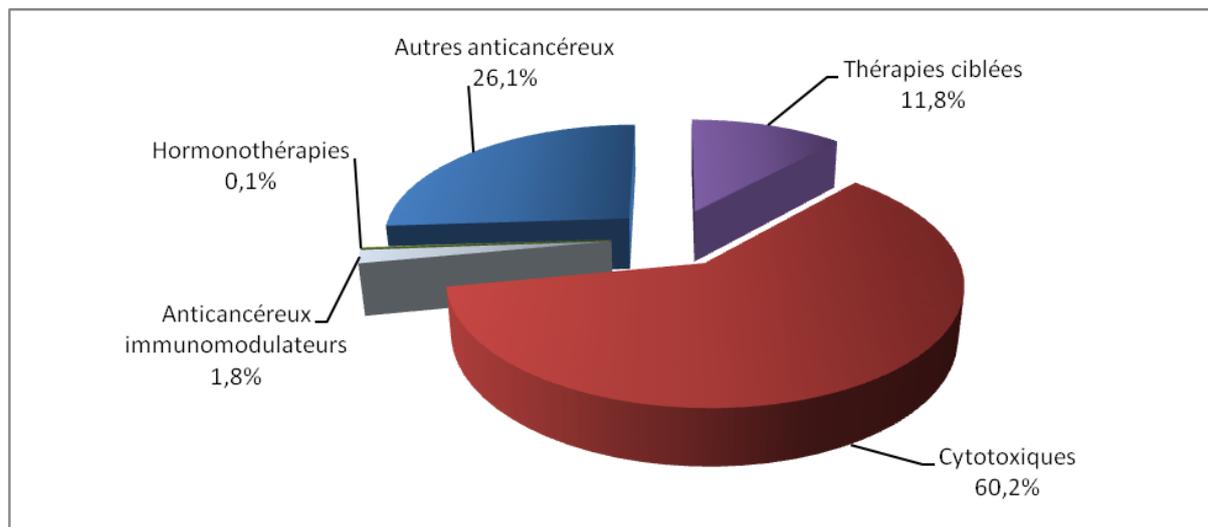


Source : ATIH-RSFA 2012. Traitement INCa 2013

2.4.3. Hospitalisation à domicile - secteur public

En 2012, les dépenses relatives aux molécules anticancéreuses de la liste en sus dans les établissements publics d'HAD s'élèvent à **17 403 871 euros (contre 17,5 millions en 2011)**. Cela représente environ **1,7 % des dépenses de médicaments anticancéreux des établissements MCO publics**. Contrairement à ce que l'on peut observer dans le secteur MCO où les thérapies ciblées sont majoritaires (public = 71,1 % ; privé = 84,3 %), un peu plus de 60 % des dépenses concernent des cytotoxiques. Les thérapies ciblées ne représentent que 11,8 % des coûts liés aux anticancéreux administrés en HAD selon les données de l'application Internet SNATIH.

Figure 23. Répartition des dépenses 2012 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus dans les établissements HAD (secteur public)



Source : ATIH-HAD 2012. Traitement INCa 2013

2.4.4. 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 2010 pouvant avoir un impact sur les dépenses des établissements de santé en 2012 sont présentées ici pour les cinq molécules les plus coûteuses du secteur privé et du secteur public. Les nouvelles données réglementaires survenues depuis le rapport 2012 apparaissent en italique.

◆ Bévacicumab

Le bvacizumab (Avastin®) 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)*. De plus, une extension d'indication a été accordée dans le traitement du **sein métastatique en association avec la capecitabine** (avis du 29/06/2011).

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 bvacizumab 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. L'association avec le paclitaxel ayant été réévaluée par la Commission de la transparence qui lui a accordé un niveau SMR faible et un niveau d'ASMR V (avis du 25/05/2011). L'utilisation du bvacizumab dans le traitement du **cancer épithélial de l'ovaire et des trompes de Fallope ou péritonéal primitif** en association au carboplatine et au paclitaxel a été examinée par la Commission de la transparence, qui lui a délivré une ASMR IV (avis du 05/12/2012).

◆ Rituximab

Le rituximab (MabThera®) a obtenu une extension d'indication d'AMM européenne :

- **lymphome non hodgkinien** précédemment traité par un traitement d'induction (25/10/2010). L'indication a reçu une ASMR II (avis du 18/07/2012) ;
- l'indication traitement de la leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée en association à une chimiothérapie 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). L'indication traitement de la leucémie lymphoïde chronique en association à une chimiothérapie en rechute ou réfractaire a reçu un niveau d'ASMR III par la Commission de la transparence (avis du 18/07/2012).

◆ **Trastuzumab**

Le trastuzumab (Herceptin®) a obtenu quatre 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). La Commission de la transparence a accordé une ASMR IV à cette indication (avis du 16/02/2011) ;
- **sein HER2 positif** (avis du 20/04/2011), une indication en association avec le docetaxel ou le paclitaxel après une chimiothérapie adjuvante (doxorubicine plus cyclophosphamide - avis du 20/04/2011) et une indication en association à une chimiothérapie adjuvante (associant docetaxel et carboplatine - avis du 20/04/2011). La troisième indication est l'association à une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec trastuzumab pour des tumeurs de plus de 2 cm de diamètre (avis du 19/12/2011). Cette dernière indication a été évaluée par la Commission de la transparence, qui a déclaré que son ASMR était « non évaluable » compte tenu « de l'absence d'impact de ce médicament sur la survie globale, du choix non adapté de la chimiothérapie mise en œuvre dans l'essai pivot, de l'administration concomitante d'anthracycline à Herceptin » (avis du 09/01/2013).

◆ **Pemetrexed**

Le pemetrexed (Alimta®) a obtenu une extension d'indication d'AMM européenne pour le cancer du **poumon non à petites cellules (CPNPC), en traitement de maintenance après chimiothérapie à base de sels de platine**, la population a été étendue aux patients recevant une association avec du pemetrexed en première ligne (24/10/2011). L'indication de traitement de maintenance sans l'extension obtenue en 2011 a reçu un niveau d'ASMR IV par la Commission de la transparence (avis du 05/05/2010).

◆ **Cetuximab**

Le cetuximab (Erbix®) a eu une extension d'indication récente. L'indication de cancer colorectal en combinaison avec le FOLFOX 4 étendue à une combinaison avec FOLFOX mais restreinte à la première ligne de traitement (avis du 13/01/2012). L'indication association à une chimiothérapie à base de platine pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récidivants ou métastatiques (obtenue le 24/11/2008) a été évaluée par la Commission de la transparence et reçu une ASMR III (avis du 10/02/2010).

NOTE

Selon les données de l'ANSM et leur rapport d'expertise, « Analyse des ventes de médicaments en France », publié en juillet 2013, le chiffre d'affaires réalisé par l'industrie pharmaceutique à l'hôpital est de :

- 366 321 580 euros pour les cytotoxiques (L01A, L01B, L01C et L01D) ;
- 45 374 114 euros pour les hormonothérapies (L02A et L02B) ;
- 1 063 704 293 euros pour les thérapies ciblées (L01XC et L01XE) ;
- 128 127 378 euros pour les autres anticancéreux (autres L01X).

Ces données sont les chiffres d'affaires déclarés auprès de l'ANSM, elles tiennent compte des remises consenties par les fabricants, les unités ne sont donc pas valorisées par un prix catalogue mais par le prix de vente réel.

2.4.5. Répartition par localisation des prescriptions de thérapies ciblées de la liste en sus

Cette année, la mise en relation des dispensations des thérapies ciblées de la liste en sus et des RSA a permis de déterminer l'organe ou l'hétopathie maligne pour lesquels le patient était traité.

Ainsi, en 2012, toutes les molécules sauf trois sont exclusivement prescrites pour des pathologies malignes et pour la majorité des cas dans une localisation conforme à l'AMM. Cependant, la ligne de traitement, les médicaments associés, la caractérisation fine de la tumeur (récepteurs, mutations) etc. ne sont pas colligés. Les posologies sont colligées mais pas analysées. Ainsi on ne peut avoir une vision précise du respect de l'AMM.

À noter que 3 % des patients traités par bevacizumab, 4 % des patients traités par alemtuzumab et 22 % des patients traités par rituximab ne le sont pas pour une pathologie maligne.

Parmi les personnes traitées pour un cancer :

- **90,7 %** des personnes qui ont reçu du **bevacizumab** ont un cancer côlon-rectum-anus (12 536 personnes traitées), sein (6 900 personnes traitées), poumon (3 551 personnes traitées), ovaires, trompes de Fallope et péritoine (2 604 personnes traitées), rein (372 personnes traitées) ;
- **98,2 %** des personnes qui ont reçu du **trastuzumab** ont un cancer du sein (15 833 personnes traitées), estomac (538 personnes traitées) ;
- **92 %** des personnes qui ont reçu du **cetuximab** ont un cancer colorectal (5 180 personnes traitées), carcinome épidermoïde de la tête et du cou (5 639 personnes traitées) ;
- **90,4 %** des personnes qui ont reçu de l'**alemtuzumab** ont un lymphome non hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique (350 personnes traitées) ;
- **97,5 %** des personnes qui ont reçu de l'**ipilimumab** ont un cancer de la peau (117 personnes traitées) ;
- **100 %** des personnes traitées par **ofatumumab** l'ont été pour un lymphome non hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique (67 personnes traitées) ;
- **94,9 %** des personnes qui ont reçu du **panitumumab** ont un cancer côlon-rectum-anus (2 679 personnes traitées) ;
- **100 %** des personnes qui ont reçu l'**ibritumomab** ont un lymphome non hodgkinien (38 personnes traitées) ;
- **94,9 %** des personnes qui ont reçu du **temsirolimus** ont un cancer du rein (595 personnes traitées) ou un lymphome non hodgkinien (187 personnes traitées) ;
- **86,9 %** des personnes qui ont reçu du **rituximab** ont un lymphome non hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique (20 184 personnes traitées).

CE QU'IL FAUT RETENIR

de l'évolution des dépenses liées aux 36 anticancéreux de la liste en sus dispensés¹⁹ à l'hôpital en France en 2012

En 2012, les dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus ont, comme en 2011, diminué (- 3,7 %). En incluant les anticancéreux immunomodulateurs, le montant consacré à ces médicaments est passé de 1 437 560 820 euros en 2011 à 1 386 200 201 euros en 2012.

Le montant total de la liste en sus, toutes spécialités confondues, en 2012 s'élève à 2 588 304 802 euros (+ 1,8 % par rapport à 2011) dont 2 080 329 928 euros pour le public et 507 974 934 euros pour le privé.

Dans le secteur public, 48,5 % de ce montant concernent les anticancéreux (classes L01 et L02), les seules thérapies ciblées représentant 34,5 %. 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, 74 % de ce montant concernent les anticancéreux, dont 59,9 % pour les thérapies ciblées.

Le docetaxel a eu un impact important sur le budget que représente l'achat des anticancéreux 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. Cela a représenté une baisse des dépenses de 56 % en 2011 par rapport à 2010 et de 91 % en 2012 par rapport à 2011. La résultante est une baisse de 96 % des dépenses consacrées au docetaxel entre 2010 et 2012. De plus, en 2012, trois autres cytotoxiques ont aussi été radiés de la liste en sus, cela a impacté les montants de dépense pour des anticancéreux de la liste en sus.

► 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 environ 71 % de celle-ci.

Les dépenses sont concentrées sur très peu de molécules. En effet, les dix médicaments les plus coûteux représentent près de 95 % du total des dépenses pour des anticancéreux de la liste en sus, et cinq molécules représentent à elles seules 80 % des dépenses.

► 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 84 %.

À l'instar du secteur public, les dépenses du secteur privé sont concentrées sur très peu de médicaments. En effet, les dix médicaments les plus coûteux représentent 97,6 % du total des dépenses pour des anticancéreux de la liste en sus, et cinq molécules représentent à elles seules près de 90 % des dépenses.

► L'hospitalisation à domicile

Le montant dépensé par l'HAD pour les médicaments anticancéreux sur la liste en sus est de 17 403 871 euros, soit 1,7 % des dépenses du secteur public pour des anticancéreux.

► Analyse régionale

Au niveau régional, les établissements de santé consacrent tous de manière relativement homogène environ 75 % (70 à 78 %) de leurs dépenses pour des anticancéreux de la liste en sus à des thérapies ciblées.

19 Pour rappel, les anticancéreux immunomodulateurs n'ont pas été intégrés à cette liste. Le lenalidomide, l'aldesleukine et la tasonermine sont les seuls anticancéreux immunomodulateurs de la liste en sus en 2012. Le lenalidomide a été radié de la liste en mars 2013.

► La prescription des thérapies ciblées

Au moins 90 % des personnes qui se sont vues prescrire une thérapie ciblée de la liste en sus en 2012 avaient un cancer d'un organe pour lequel la thérapie ciblée prescrite dispose d'une AMM.

Le rituximab

20 % des prescriptions de rituximab concernent des indications pour des maladies non malignes, les montants consacrés à ce médicament devraient donc être réduits de 20 % pour appréhender le montant consacré à son utilisation en traitement de cancers (réduction de 43 939 529 euros pour le secteur public et de 21 515 334 euros pour le secteur privé).

2.5. 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.

2.5.1. La rétrocession

Bien que les médicaments placés sur la liste de rétrocession soient délivrés par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé, ils sont dispensés à des patients non hospitalisés (c'est-à-dire en ambulatoire). Ainsi il est considéré que ces médicaments 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 2012, 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 **1 487 854 213 euros**, en hausse d'environ **8,2 %** par rapport à 2011 (**1 374 823 016 euros**).

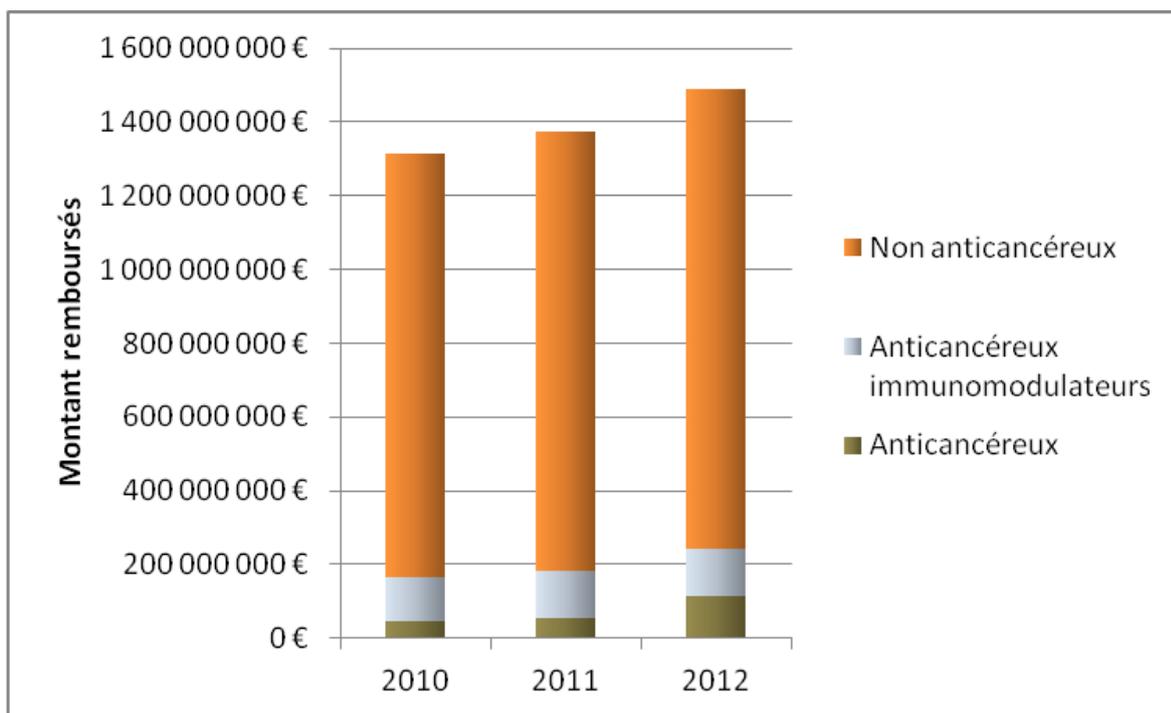
Ainsi les médicaments anticancéreux de la liste de rétrocession représentent en 2012 **7,7 %** du total des remboursements réalisés pour des médicaments de la liste de rétrocession (soit **115 018 537 euros**), en hausse de **104,2 %** par rapport à 2011 (**56 337 192 euros**), en ne considérant que les classes L01 et L02. En incluant les anticancéreux immunomodulateurs, thalidomide, lenalidomide, aldesleukine et pomalidomide (ayant généré à eux quatre **127 020 323 euros** de remboursement pour l'Assurance maladie), la dépense cumulée pour ces médicaments est alors de **242 038 860 euros**, soit **16,3 %²⁰** du total des montants consacrés aux remboursements de la liste de rétrocession. Les **242 038 860 euros** remboursés par l'Assurance maladie en 2012 représentent une dépense en hausse de **32,1 %** par rapport à 2011 (**183 285 040 euros**).

Il est à noter qu'environ **8,8 %** des montants remboursés pour tous les médicaments de la liste de rétrocession correspondent aux catégories suivantes : médicaments sous ATU (toutes spécialités confondues pour **0,3 %**), préparations hospitalières (**0,8 %**), préparations magistrales hospitalières (**0,2 %**), médicaments avec autorisation temporaire d'importation (**0,4 %**), pharmacie hospitalière dérogatoire (**1,2 %**) et marge forfaitaire des médicaments hospitaliers (**5,8 %**).

Au sein des dépenses réalisées pour le remboursement de médicaments anticancéreux appartenant à la liste de rétrocession, il existe en 2012 une forte prépondérance de la classe des hormonothérapies, environ la moitié des dépenses. Cela peut s'expliquer par le fait que l'abiratrone a été inscrit sur la liste sur la période comprise entre la fin de son ATU et sa mise à disposition des patients dans les officines. La voie d'administration *per os* représente environ **98 %** des dépenses. Cette année encore, les dépenses étaient très concentrées, cinq molécules représentent à elles seules environ **97 %** des dépenses, le lenalidomide restant le médicament qui a été le plus coûteux, environ **47 %** des dépenses totales consacrées à des médicaments anticancéreux, soit un montant d'environ **115 564 208 euros**.

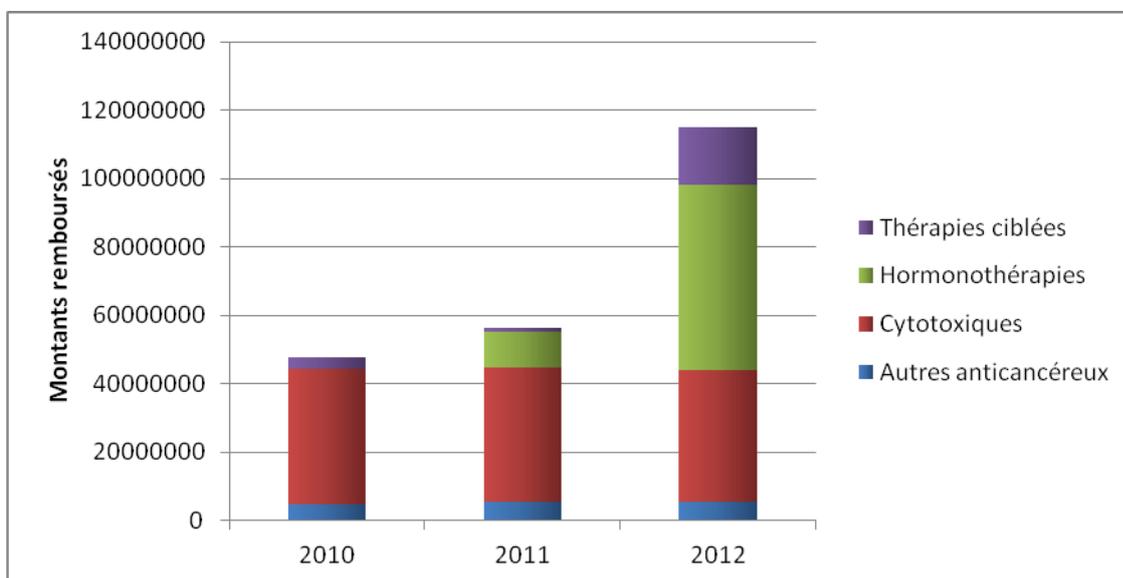
20 Cf note p.35 sur les anticancéreux immunomodulateurs.

Figure 24. Répartition des dépenses de la liste de rétrocession entre 2010 et 2012



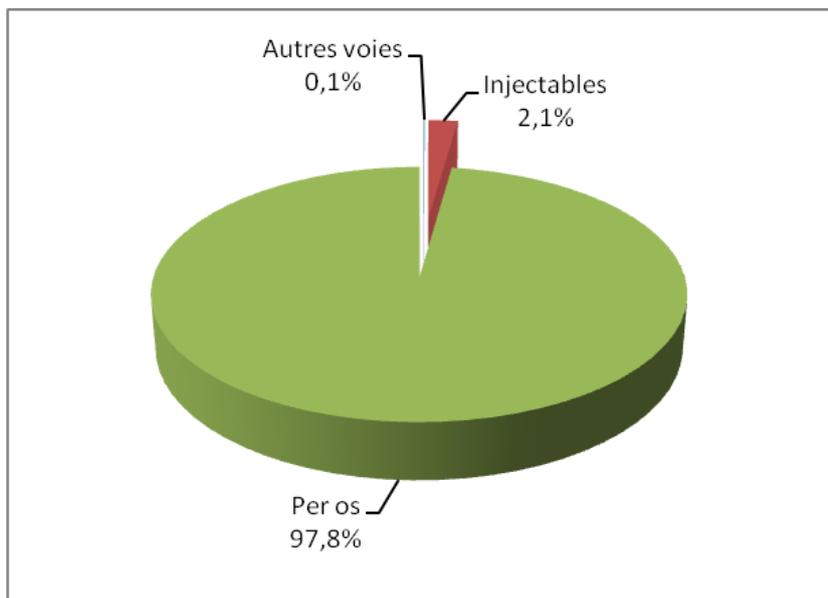
Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2013

Figure 25. Évolution des dépenses de la liste de rétrocession selon la catégorie d'anticancéreux entre 2010 et 2012



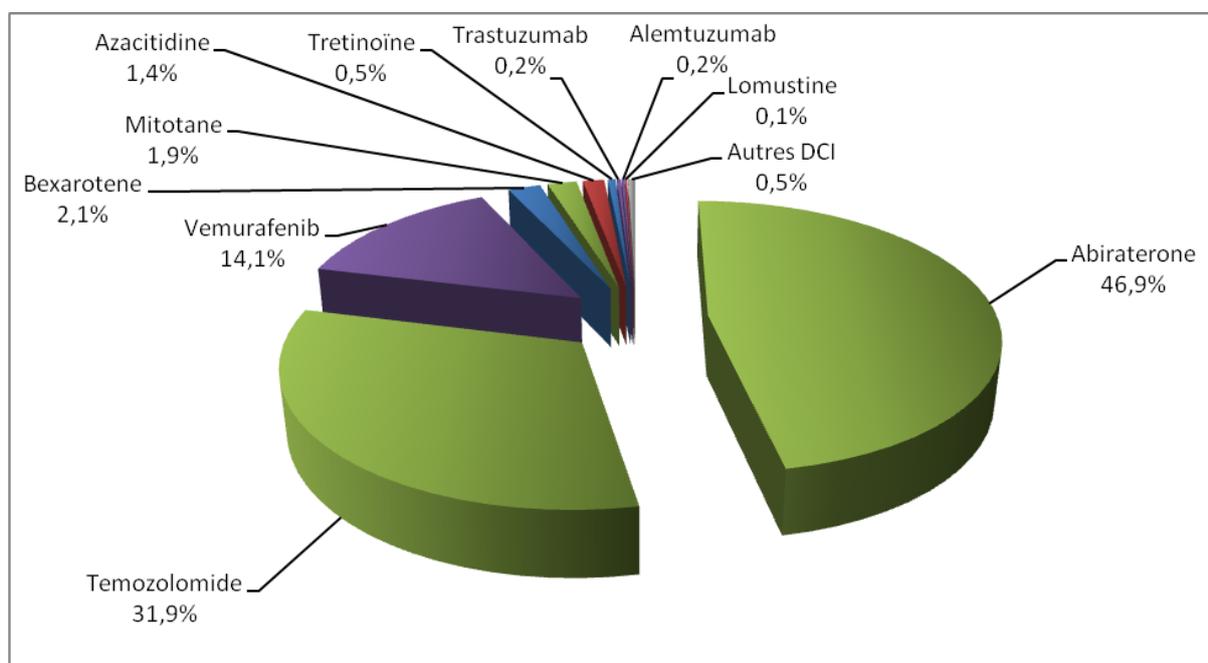
Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2013

Figure 26. Répartition des dépenses de médicaments sur la liste de rétrocession selon la voie d'administration en 2012



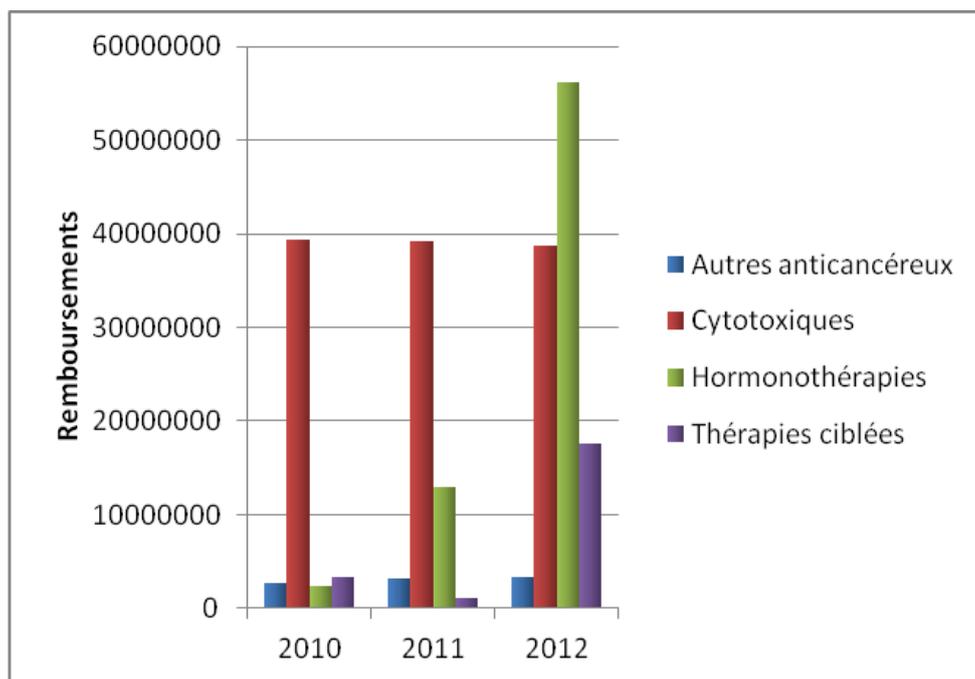
Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2013

Figure 27. Part des dix anticancéreux (hors anticancéreux immunomodulateurs) les plus coûteux de la liste de rétrocession en 2012



Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2013

Figure 28. Répartition de la somme des montants remboursés par l'Assurance maladie par classe pharmacologique d'anticancéreux rétrocedés pour 2010, 2011 et 2012



Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2013

La liste de rétrocession a plus que doublé entre 2011 et 2012, passant ainsi d'un montant de 56 337 192 euros à 115 018 537 euros. En incluant les anticancéreux immunomodulateurs, cela représente une évolution des montants remboursés allant de 183 285 040 euros en 2011 à 242 038 860 euros en 2012 (soit 32,1 % d'augmentation).

Cela s'explique par la hausse des dépenses pour deux classes pharmaceutiques, les thérapies ciblées et surtout l'hormonothérapie.

En observant le classement des cinq anticancéreux les plus coûteux en 2012, on observe que deux médicaments peuvent expliquer à eux seuls ces évolutions, il s'agit de l'abiraterone (hormonothérapie) et du vemurafenib (thérapie ciblée).

L'évolution de ces dépenses peut s'expliquer par le fait que ce sont des médicaments récents. En effet, l'abiraterone a obtenu son AMM en septembre 2011 et le vemurafenib en février 2012. Les deux médicaments ont été évalués par la Commission de la transparence en 2012, respectivement en février et en octobre.

Le vemurafenib, comme d'autres anticancéreux, a pu engendrer des dépenses avant son AMM, car il existe une possibilité pour les patients d'accéder au médicament avant l'AMM, l'autorisation temporaire d'utilisation. Les ATU pouvant être inscrites, et donc remboursées, sous certaines conditions sur la liste de rétrocession. Ceci explique des dépenses en 2011 pour le vemurafenib, avant même l'acquisition de son AMM.

L'inscription transitoire sur la liste de rétrocession au titre de l'ATU puis de l'AMM avant d'être disponible en ville rend la liste de rétrocession sujette à de fortes variations en termes de dépenses selon les entrées et sorties des médicaments. C'est le cas du vemurafenib et de l'abiraterone sur la liste de rétrocession et qui en 2013 sont délivrés dans les officines.

Tableau 2. Classement des cinq médicaments anticancéreux les plus coûteux de la liste de rétrocession en 2012

	2011	2012
abiraterone	10 480 699,20 €	53 996 901,22 €
tmozolomide	37 037 052,42 €	36 698 077,09 €
vemurafenib	6 849,42 €	16 267 326,14 €
bexarotne	2 206 690,07 €	2 459 653,53 €
mitotane	2 437 992,00 €	2 217 954,50 €

Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2013

2.5.2. 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 que les personnes affiliées à ce régime, soit 73 % de la population totale.

NOTE

Dix-neuf molécules de thérapies ciblées, toutes **inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) ou apparentées** (ciblant une voie de signalisation intracellulaire), sous forme **per os**, délivrées en ville, ont obtenu une AMM depuis 2001 :

Quatorze disponibles en **2012** 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®) ;
février 2012 : vandetanib (Caprelsa®) ;
février 2012 : vemurafenib (Zelboraf®) ;
septembre 2012 : axitinib (Inlyta®) ;
octobre 2012 : crizotinib (Xalkori®).

Cinq molécules de thérapies ciblées ont obtenu une AMM en **2013** (veille réglementaire arrêtée le 12/11/2013) :

mars 2013 : bosutinib (Bosulif®) ;
juillet 2013 : ponatinib (Iclusig®) ;
août 2013 : regorafenib (Stivarga®) ;
août 2013 : dabrafenib (Tafinlar®) ;
août 2013 : afatinib (Giotrif®).

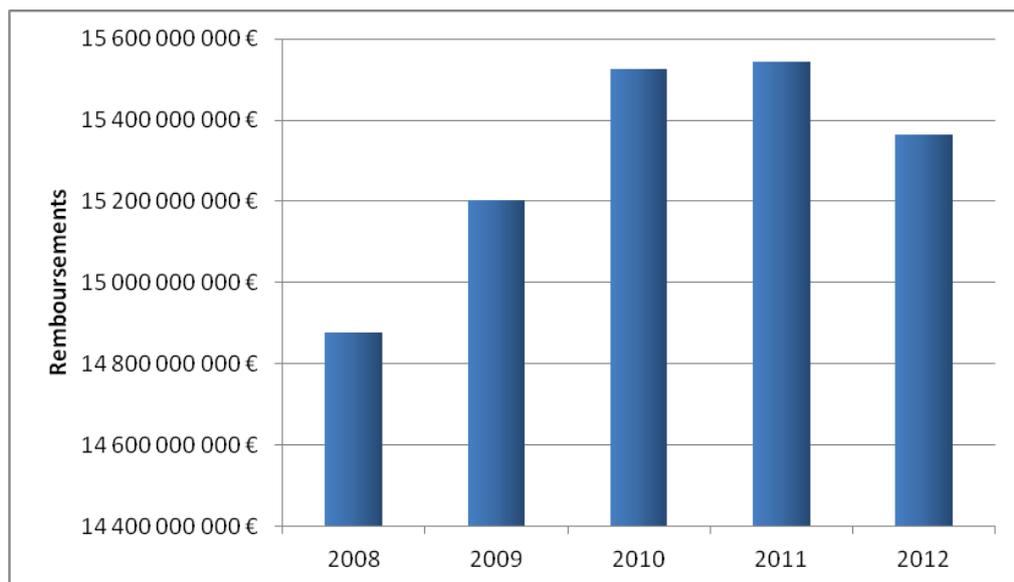
Remarque : **un inhibiteur mTor et une protéine de fusion** sous forme **injectable**, il s'agit du temsirolimus (Torisel® - AMM novembre 2007), de l'aflibercept (Zaltrap® - AMM février 2013). Les deux médicaments appartiennent à la **réserve hospitalière**, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent être administrés qu'au sein d'un établissement de santé, le temsirolimus étant le seul appartenant à la liste en sus.

Par ailleurs, onze de ces médicaments doivent obligatoirement être prescrits au sein d'un établissement de santé mais peuvent être délivrés en ville, ils sont dits à **prescription hospitalière**. Il s'agit de : axitinib, crizotinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib et vemurafenib.

Par ailleurs, certains médicaments, à l'image du vemurafenib, ont été inscrits sur la liste de rétrocession pour pouvoir être remboursés par le mécanisme des autorisations temporaires d'utilisation en l'attente de l'obtention de l'AMM.

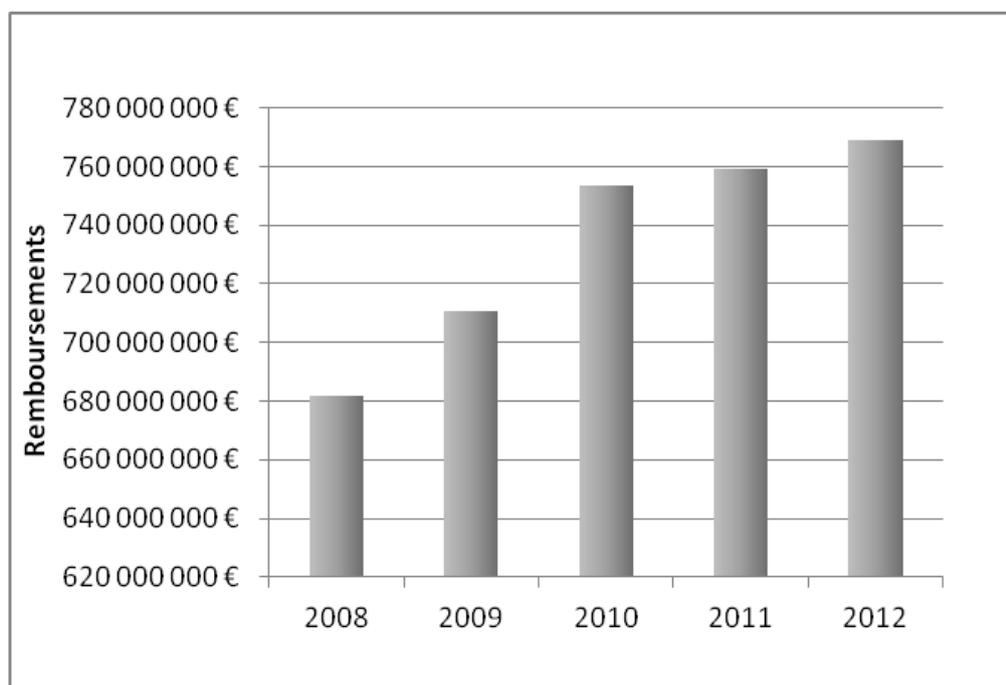
En 2012, le régime général de l'Assurance maladie a dépensé 15 364 962 087 euros, dont 5,02 % (768 774 232 euros) consacrés à des médicaments anticancéreux. En 2011, ce taux était de 4,90 %. Malgré une tendance à la baisse globale des dépenses faites par l'Assurance maladie concernant le médicament, - 1,1 % entre 2011 et 2012 (celles-ci passant de 15 543 442 546 euros à 15 364 962 087 euros), on constate une tendance à la hausse des dépenses concernant le médicament anticancéreux de 1,3 % (celles-ci allant de 758 987 033 euros en 2011 à 768 774 232 euros en 2012).

Figure 29. Évolution du montant en euros remboursé par le régime général de l'Assurance maladie pour des médicaments dispensés à l'officine



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

Figure 30. Évolution du montant en euros remboursé par le régime général de l'Assurance maladie pour des médicaments anticancéreux dispensés à l'officine



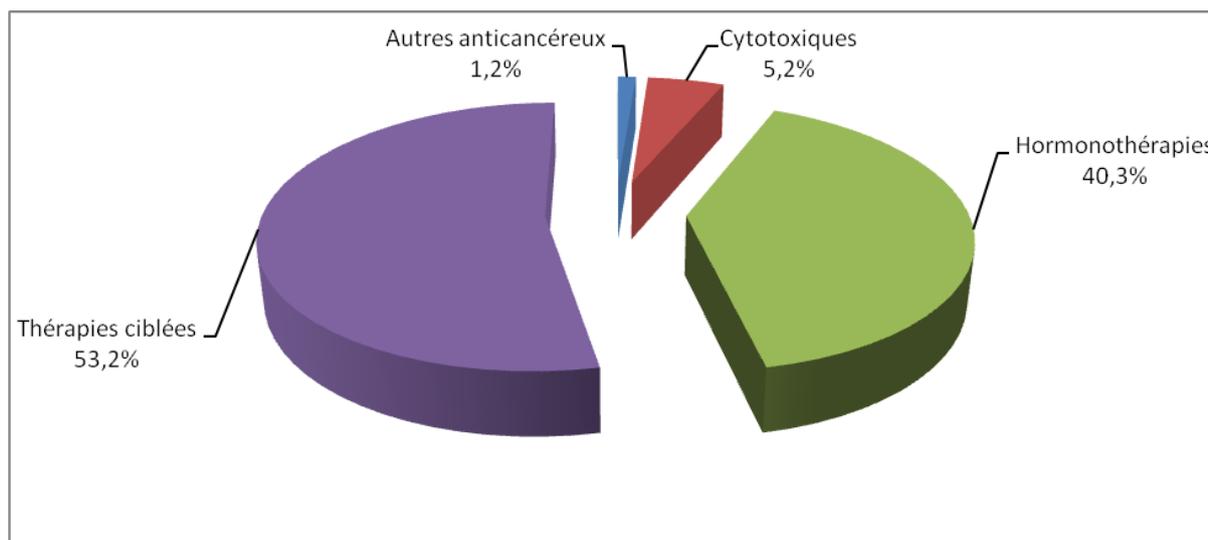
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

En 2012, un peu plus de la moitié (soit **409 287 069 euros**) des dépenses consacrées aux anticancéreux est concentrée sur les **thérapies ciblées**, ce taux est resté à peu près stable par rapport à 2011 (le montant était alors de 393 581 064 euros). De même, la part des dépenses consacrée aux **hormonothérapies** est restée en 2012 à peu près constante par rapport à l'année précédente, elle est située autour de **40 %**, représentant alors une dépense de **310 152 575 euros** contre une dépense de 314 150 097 euros un an plus tôt. Globalement, on peut observer sur ces cinq dernières années que la part des hormonothérapies dans les remboursements de médicaments par l'Assurance maladie a diminué au profit des thérapies ciblées.

La majorité des dépenses liées aux remboursements des médicaments anticancéreux en ville est portée 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. Par ailleurs, les thérapies ciblées sont majoritairement *per os* en ville. En ville, concernant les médicaments *per os*, le montant des remboursements liés aux thérapies ciblées a augmenté de 44,1 % en cinq ans (passant de 283 966 295 euros en 2008 à 409 287 069 euros en 2012) alors que dans le même temps les dépenses liées aux hormonothérapies *per os* ont chuté de 14,3 % (de 221 467 936 euros en 2008 à 189 733 957 euros en 2012).

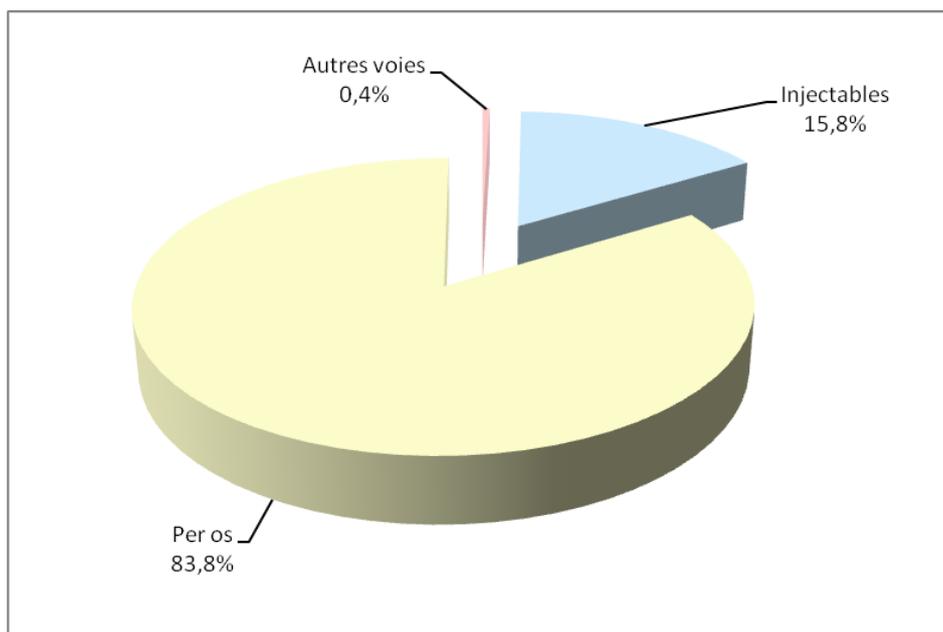
Les produit *per os* restent privilégiés, représentant toujours un peu plus des **trois quarts** des montants dépensés.

Figure 31. Répartition des remboursements pour les anticancéreux par catégories en 2012



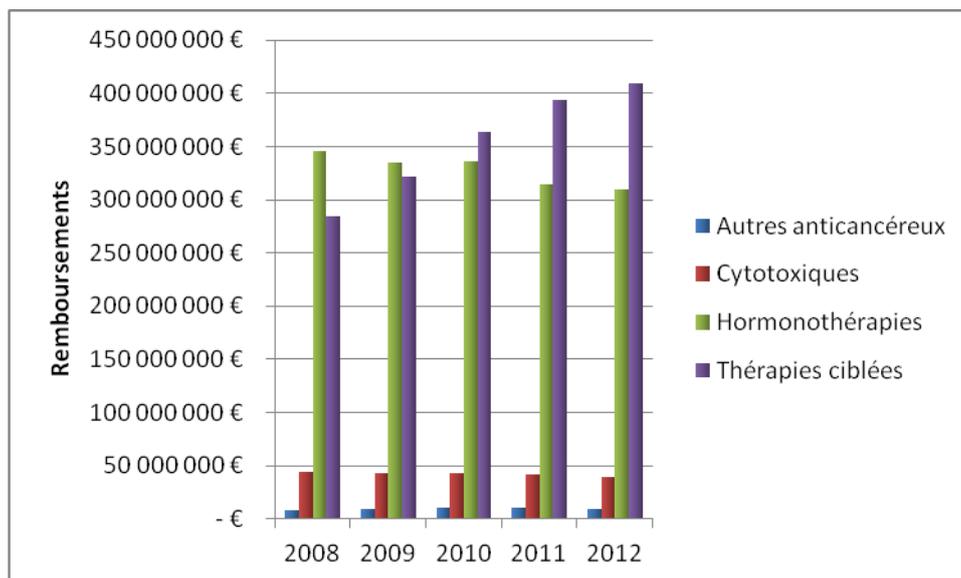
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

Figure 32. 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 2012



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

Figure 33. Répartition des dépenses remboursées par le régime général par classes pharmacologiques entre 2008 et 2012 pour le marché officinal

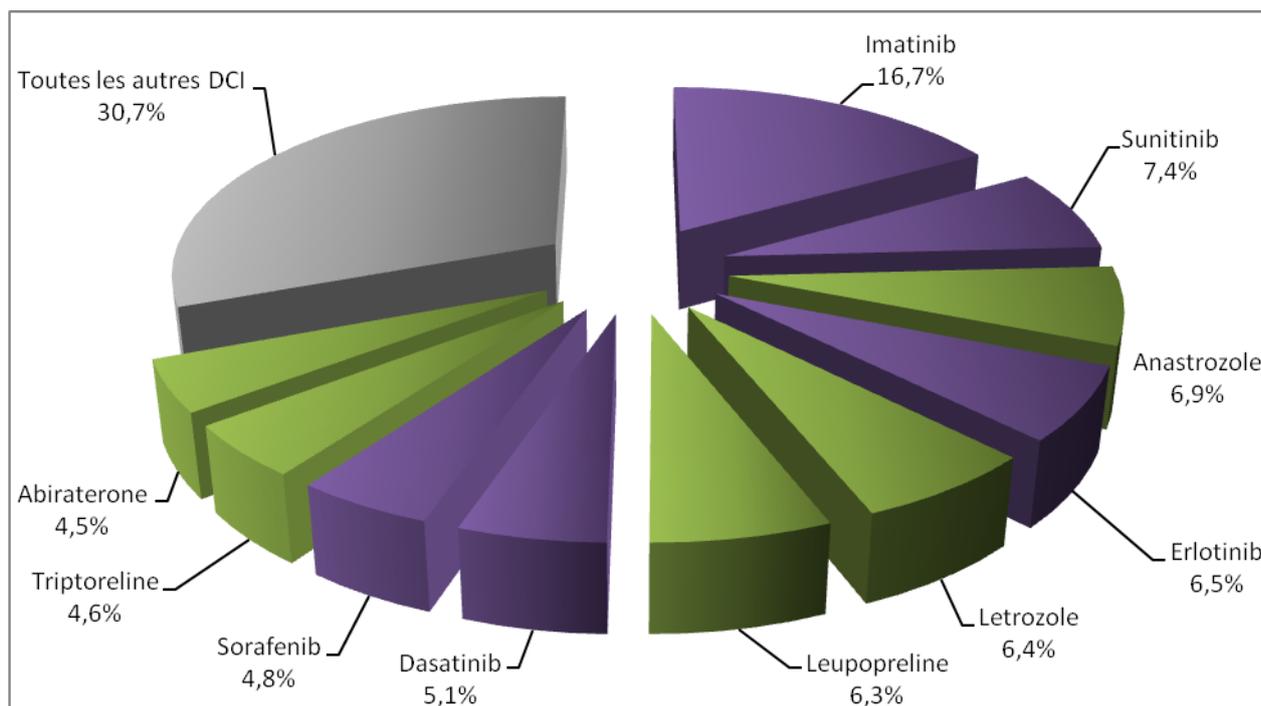


Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

Représentant plus des **deux tiers** des dépenses consacrées aux anticancéreux, les **dix DCI²¹** ayant induit le plus de dépenses sont uniquement des **thérapies ciblées** et des **hormonothérapies**.

21 DCI = Dénomination commune internationale. Faire une analyse par DCI et non par nom de spécialité permet de regrouper les dépenses d'une spécialité et de ses génériques.

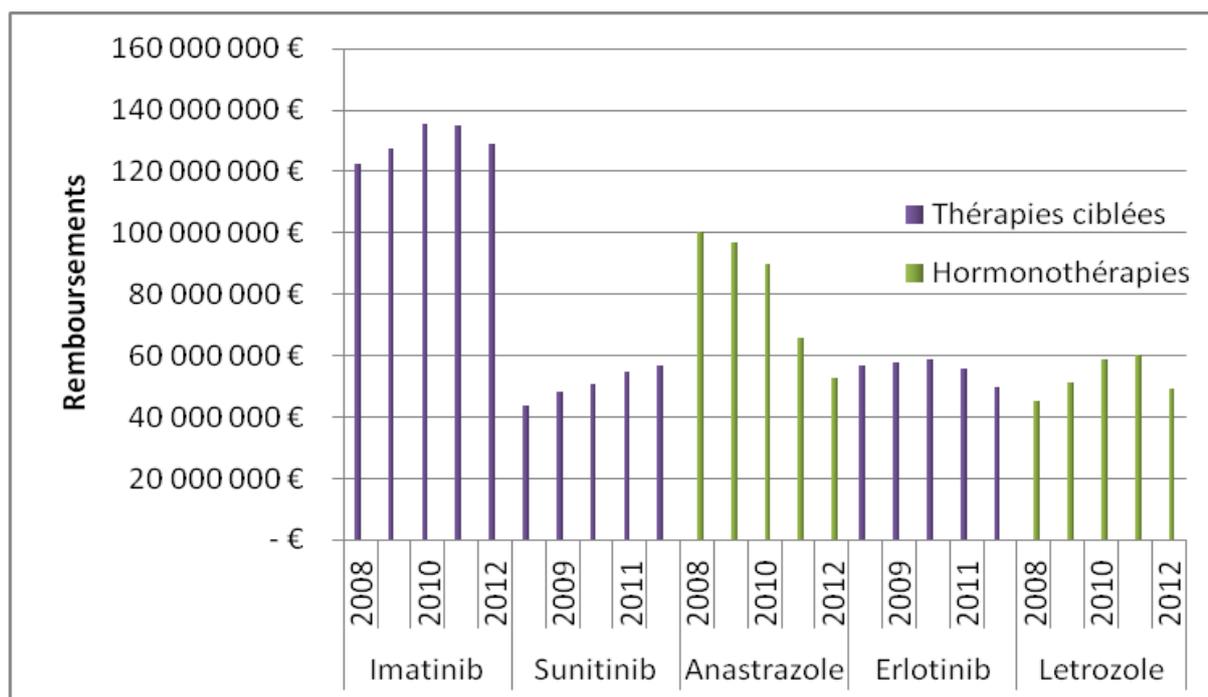
Figure 34. Répartition des dépenses des dix anticancéreux les plus coûteux du marché officinal en 2012



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2012. Traitement INCa 2013

Parmi les cinq DCI les plus coûteuses pour l'Assurance maladie, quatre ont engendré une baisse des remboursements effectués par l'Assurance maladie par rapport à 2011 pour une augmentation, le sunitinib.

Figure 35. Évolution des dépenses des cinq anticancéreux les plus prescrits en 2012 (pour la ville)



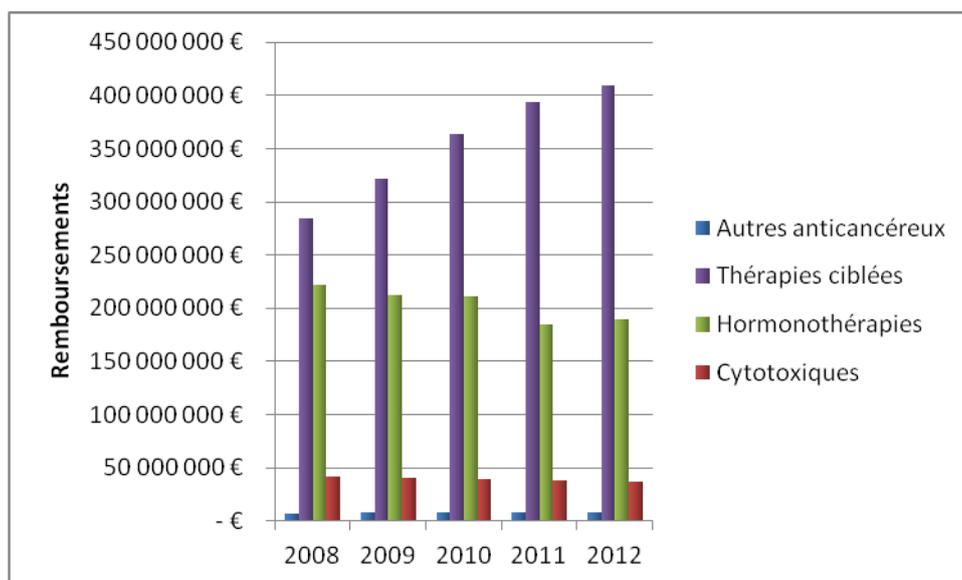
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

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

Globalement, les dépenses consacrées aux chimiothérapies *per os* ont augmenté régulièrement ces cinq dernières années. La dépense liée aux anticancéreux *per os* dispensés à l'officine en 2012 est de 644 012 031 euros. Cette valeur est en hausse de 2,9 % par rapport à 2011 où la dépense était de 625 636 013 euros. Sur ces cinq dernières années, les médicaments *per os* délivrés à l'officine ont engendré une dépense pour l'Assurance maladie qui a crû de 16,4 %.

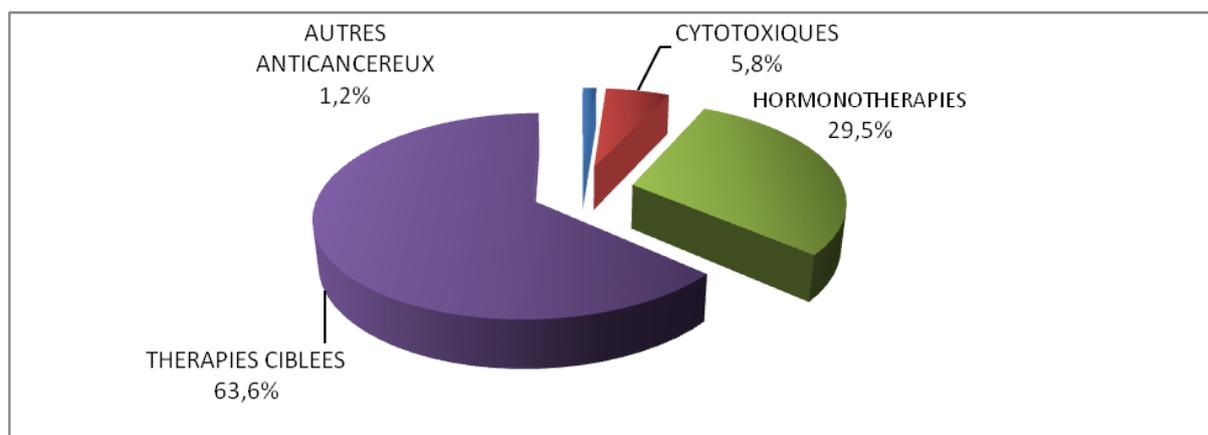
En 2012, près des deux tiers (63,6 %) des dépenses de la chimiothérapie *per os* en ville sont consacrés à des molécules appartenant à la classe des thérapies ciblées.

Figure 36. Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie *per os*



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

Figure 37. Proportions des différentes classes pharmacologiques anticancéreuses *per os* pour l'année 2012

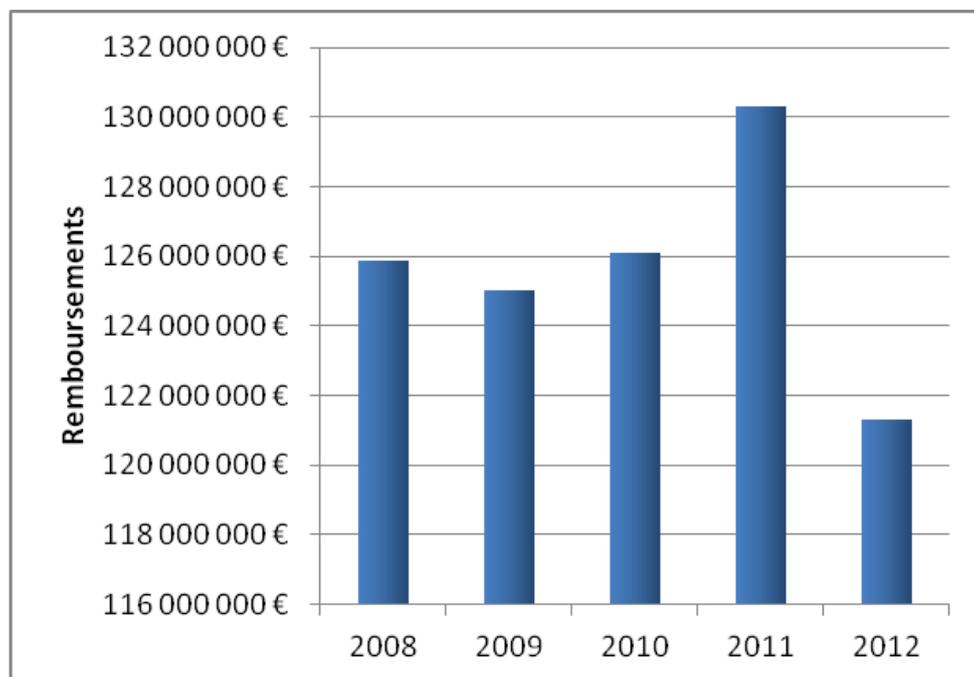


Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

◆ Anticancéreux délivrés à l'officine : chimiothérapies injectables

L'année 2012 est marquée par une réduction de 6,9 % des dépenses liées aux chimiothérapies injectables officinales, son coût s'établissant à 121 305 780 euros alors que sur la période 2008-2011 une hausse régulière des dépenses a été observée.

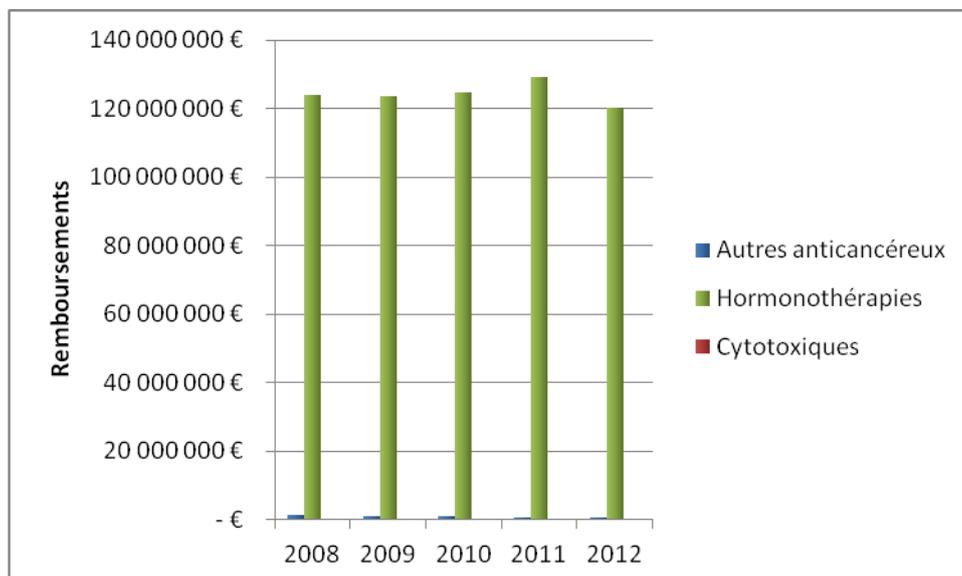
Figure 38. Évolution des dépenses liées aux anticancéreux injectables



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

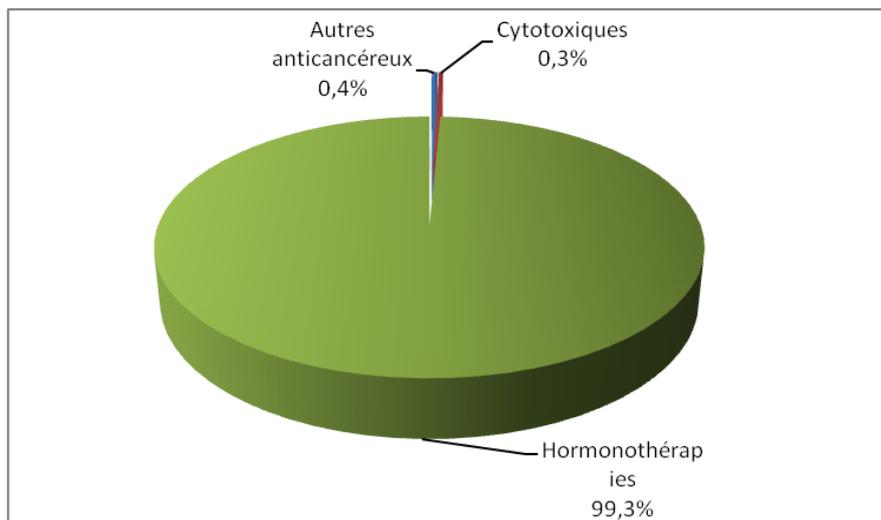
La dépense est essentiellement portée par l'hormonothérapie, qui représente en 2012 99,3 % de son coût pour un montant global d'environ 120,5 millions d'euros. Elle semble assez stable au fil des années en ce maintenant entre 120 et 130 millions d'euros annuels.

Figure 39. Répartition des dépenses selon la classe pharmacologique de la chimiothérapie officinale



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

Figure 40. Proportions des différentes classes pharmacologiques anticancéreuses injectables pour l'année 2012



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

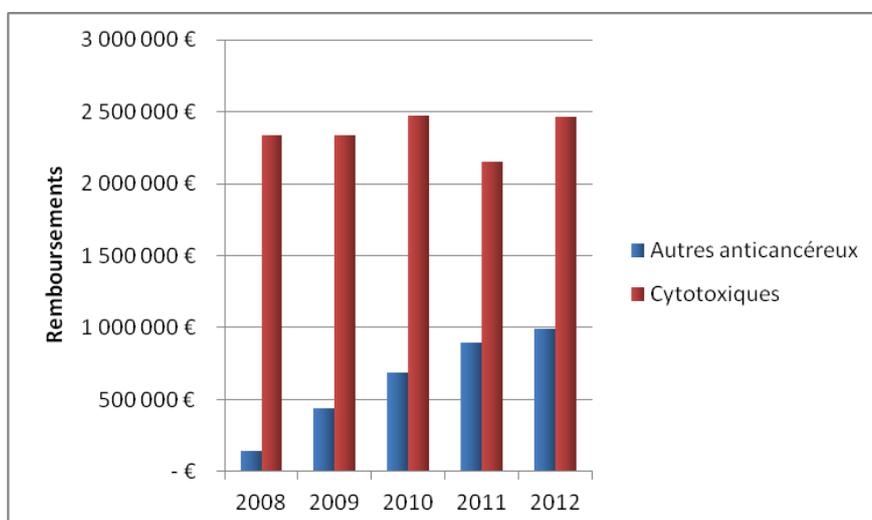
◆ Anticancéreux délivrés à l'officine : chimiothérapies par voie locale

Globalement, bien que ce groupe soit restreint à quelques médicaments et qu'il ne représente qu'un très faible montant de remboursement au regard des voies *per os* et injectables, une tendance d'évolution des dépenses à la hausse est observable. Cette évolution des dépenses est portée presque exclusivement par la catégorie des « autres anticancéreux ».

Ce groupe de quatre molécules (fluoro-uracile, méthyle aminolevulinate, miltefosine et mitomycine) correspondant à cinq médicaments (Effudix® 5 % crème en tube de 20 ou 40 g, Ametycine 40 mg poudre pour irrigation vésicale, Miltex® et Metvixia® 168 mg/g crème en tube de 0,5 g), correspond à un montant en 2012 de 3 456 422 euros contre 3 040 974 euros en 2011, soit une hausse de 13,7 %.

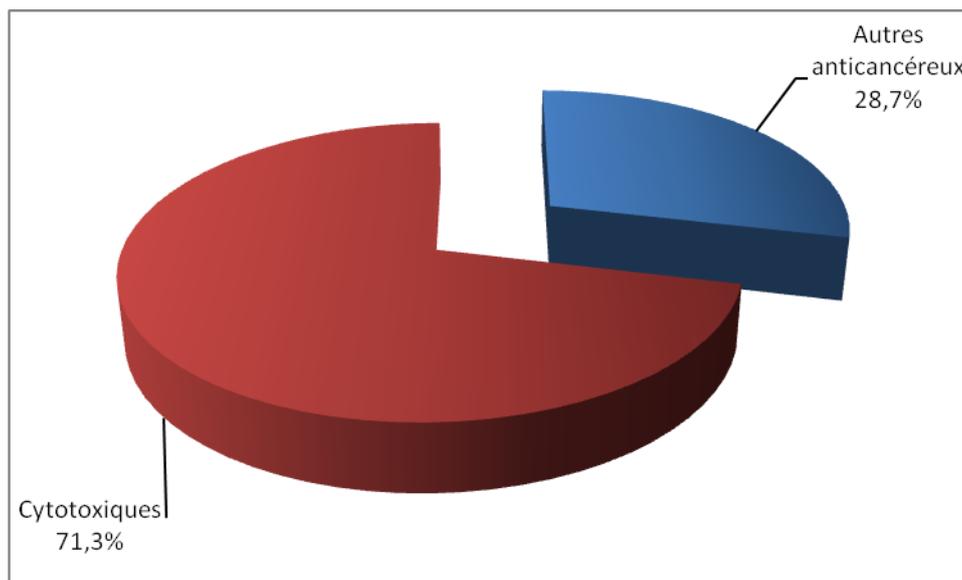
Les cytostatiques, fluoro-uracile et mitomycine, représentent environ 70 % des remboursements réalisés pour cette classe.

Figure 41. Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique entre 2008 et 2012



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

Figure 42. Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique en 2012



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

◆ Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux officinaux les plus coûteux

Les évolutions réglementaires depuis 2010 pouvant avoir un impact sur les remboursements effectués par le régime général de l'Assurance maladie en 2012 sont présentées ici pour les cinq molécules les plus coûteuses de ville.

> L'imatinib

L'imatinib (Glivec®) n'a pas obtenu d'extension d'indication d'AMM européenne depuis celle dans le GIST en 2009. Toutefois, une extension d'indication lui a été accordée en juin 2013 pour son indication « patients adultes atteints de **leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie** », en effet cette indication concernera dorénavant aussi les populations pédiatriques.

> 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 maintenance après quatre cycles de traitement et en première 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 délivrée 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.

NOTE

Selon les données de l'ANSM et leur rapport d'expertise, « Analyse des ventes de médicaments en France », publié en juillet 2013, le chiffre d'affaires réalisé par l'industrie pharmaceutique en ville est de :

49 747 041 euros pour les cytotoxiques (L01A, L01B, L01C et L01D) ;

379 507 125 euros pour les hormonothérapies (L02A et L02B) ;

540 048 498 euros pour les thérapies ciblées (L01XC et L01XE) ;

20 999 606 euros pour les autres anticancéreux (autres L01X).

Ces données sont les chiffres d'affaires déclarés auprès de l'ANSM, elles tiennent compte des remises consenties par les fabricants, les unités ne sont donc pas valorisées par un prix catalogue mais par le prix de vente réel.

CE QU'IL FAUT RETENIR

de l'évolution des dépenses liées aux anticancéreux dispensés en ville en France en 2012

► La rétrocession

Le montant consacré aux remboursements des anticancéreux (115 018 537 euros), classes ATC L01 et L02, représente 7,7 % du montant total consacré aux médicaments de la liste de rétrocession (1 487 854 213 euros). En 2012, ce montant des remboursements pour les anticancéreux de la liste de rétrocession est en hausse de 104,2 % par rapport à 2011.

En incluant les anticancéreux immunomodulateurs, le montant des remboursements devient 242 038 860 euros, il est en augmentation de 32,1 % par rapport à 2011 et représente 16,3 % du montant total remboursé pour les médicaments de la liste de rétrocession.

► L'officine

Elle représente un montant total remboursé par le régime général de l'Assurance maladie de 768 774 232 euros en 2012 pour les médicaments anticancéreux sur un total de 15 364 962 087 euros, soit environ 5 % des remboursements consacrés à des médicaments anticancéreux. Cela représente une hausse de 1,2 % des dépenses par rapport à 2011 (758 987 033 euros) et 2 % par rapport à 2010 (753 598 977 euros).

En 2012, comme les années précédentes, la part des thérapies *per os* y est majoritaire, environ 80 % des montants.

Les coûts sont concentrés sur très peu de molécules, dix médicaments représentent 70 % des montants remboursés en 2012.

Parmi les traitements *per os*, la classe majoritaire est celle des thérapies ciblées (64 % des dépenses).

Les injectables représentent environ 20 % des montants remboursés à l'officine et sont quasi exclusivement représentés par l'hormonothérapie.

3. ACCÈS À L'INNOVATION

3.1. État des lieux des anticancéreux autorisés en 2012 et 2013

Le marché des anticancéreux se caractérise ces dernières années par une augmentation rapide du nombre de nouvelles molécules et du nombre d'indications autorisées (AMM initiales et extensions d'indication). Ainsi le rapport « Situation de la chimiothérapie des cancers en 2012 » mentionne la mise sur le marché entre 2004 et 2012 de 53 nouvelles molécules (3 à 8 nouvelles AMM par an).

Cette offre se caractérise également par un fort niveau d'innovation.

Sur le plan réglementaire, l'ASMR traduit la reconnaissance du caractère innovant par la Commission de la transparence de la HAS. Entre 2007 et 2012, près de 30 % des indications évaluées ont relevé d'une ASMR de niveau I (majeure) à niveau III (modérée).

Sur le plan pharmacologique, le développement de molécules ayant un mécanisme d'action original est important, traduisant, au-delà du besoin d'un enrichissement de l'arsenal thérapeutique, une meilleure connaissance des mécanismes biologiques du cancer. Les thérapies ciblées permettent notamment d'agir sur de nouvelles voies de signalisation impliquées dans le processus oncogénique. Parmi les nouvelles molécules mises sur le marché entre 2004 et 2012, 40 % étaient des thérapies ciblées, cette proportion tendant à augmenter sur les dernières années.

Cette « innovation pharmacologique » se concentre aujourd'hui essentiellement sur les **thérapies ciblées**. L'objectif est de proposer des traitements ciblant une anomalie moléculaire particulière identifiée dans la tumeur du patient. Le développement de ces thérapies a été rendu possible grâce aux progrès considérables de la **biologie moléculaire**, qui ont notamment permis de mieux comprendre le fonctionnement de la cellule cancéreuse.

Ces médicaments freinent la croissance de la tumeur en s'attaquant aux **mécanismes spécifiques** par lesquels elle se développe et ciblent donc plus sélectivement les cellules cancéreuses.

En agissant sur des mutations génétiques spécifiques, les thérapies ciblées constituent ainsi des traitements « **sur mesure** », qui préfigurent la mise en place d'une médecine de plus en plus personnalisée. La connaissance moléculaire détaillée des tumeurs constitue en effet un atout capital pour expliquer pourquoi deux patients présentant la même pathologie peuvent répondre de manière différente à la même thérapie, et à l'inverse pourquoi deux cancers distincts peuvent être traités par un même médicament.

Pour certaines thérapies ciblées, un test préalable à leur prescription doit être réalisé.

3.1.1. Les indications autorisées en 2012-2013

◆ Nombre d'indications autorisées et molécules concernées

Sur la période 2012-2013, 30 indications thérapeutiques ont été octroyées : 19 molécules ont obtenu une AMM initiale²² ; 9 molécules ont obtenu une extension d'indication. La majorité des molécules (21/30 ; 70 %) ayant obtenu ces indications sont des thérapies ciblées : 14 thérapies ciblées *per os*, 3 anticorps monoclonaux, 1 anticorps conjugué et 1 protéine de fusion. Les autres molécules sont des agents cytotoxiques (n = 2), des hormonothérapies (n = 2), des analogues du thalidomide (n = 2), un inhibiteur du protéasome, une immunothérapie cellulaire autologue et un radiopharmaceutique.

22 Les AMM du brentuximab vedotin (Adcetris®) et du ponatinib (Iclusig®) concernaient chacune deux indications thérapeutiques.

Les anticancéreux, leurs classes pharmacologiques, les localisations tumorales visées par les indications accordées et les niveaux d'ASMR attribués par la Commission de la transparence sont présentés dans le tableau 3.

Sur les 14 indications évaluées par la Commission de la transparence et dont l'avis est à ce jour publié sur le site de la HAS, 6 ont relevé d'une ASMR de niveau III (43 %). Il s'agissait toujours d'une thérapie ciblée, à l'exception d'un avis qui concernait une hormonothérapie.

◆ **Descriptifs des essais pivots ayant soutenu l'octroi d'AMM ou de l'extension d'indication**

Plus de la moitié des indications (17/30) ont été octroyées sur la base d'un essai pivot non comparatif ou ayant utilisé un placebo comme comparateur. Ce schéma d'étude peut être justifié par l'absence d'alternative thérapeutique disponible jusqu'ici dans ces situations.

La survie globale a été utilisée dans un essai pivot sur trois (10/30) et le plus souvent lorsque le médicament a été évalué *versus* placebo. Le critère de jugement principal utilisé dans les essais non comparatifs était un taux de réponse au traitement²³. Les quantités d'effet démontrées sur le critère de jugement principal sont présentées à titre indicatif dans le tableau 3. Il convient de rappeler que si ces quantités d'effet peuvent donner une information sur l'apport thérapeutique des molécules par rapport à leur(s) comparateur(s) respectif(s) utilisé(s) dans les essais pivots, elles dépendent donc évidemment du comparateur de l'essai et elles ne permettent pas à elles seules d'estimer l'apport thérapeutique des molécules dans la stratégie thérapeutique en vie réelle ni de comparer directement les gains d'efficacité apportées par ces différentes molécules entre elles.

Tableau 3. Indications des anticancéreux autorisées en 2012-2013 classées en fonction de la méthodologie de l'essai pivot ayant soutenu l'enregistrement réglementaire de l'indication

Nom commercial (dci)	Classe pharmacologique (voie d'administration)	Localisation tumorale	Niveau d'ASMR	Critère de jugement principal et quantité d'effet observée dans l'essai pivot ¹
Pas de comparaison à un traitement anticancéreux : essais non comparatifs				
ADCETRIS® brentuximab vedotin	Thérapie ciblée (IV)	Lymphome hodgkinien CD30 + récidivant ou réfractaire	ASMR III	RO : 75 % (DR : 6,7 mois)
		Lymphome anaplasique à grandes cellules récidivant ou réfractaire	ASMR III	RO : 86 % (DR : 13,2 mois)
XALKORI® crizotinib	Thérapie ciblée (per os)	Cancer du poumon ALK positif	ASMR III	Étude A : RO : 60 % (DR : 48,1 semaines) Étude B : RO : 53 % (DR : 42,9 semaines)
ERIVEDGE® vismodegib	Thérapie ciblée (per os)	Carcinome basocellulaire avancé ou métastatique	-	RO : 33,3 % (DR : 7,6 mois) (métastatique) RO : 47,6 % (DR : 9,5 mois) (localement avancé)
BOSULIF® bosutinib	Thérapie ciblée (per os)	LMC en échec thérapeutique	-	MCyR : 14/52 patients ²
ICLUSIG® ponatinib	Thérapie ciblée (per os)	LMC en échec thérapeutique ou T351I +	-	MCyR : 54 % (LMC-PC) MaHR : 58 % (LMC-PA, LMC- PB)

23 À l'exception de l'extension d'indication de Glivec où le critère de jugement principal était un taux de survie sans événement.

		LAL ϕ + en échec thérapeutique ou T3511 +	-	MaHR : 47 %
GLIVEC® imatinib	Thérapie ciblée (per os)	LAL ϕ + en association à la chimiothérapie <u>chez l'enfant</u>	-	Taux de SSE : 69,6 % ³
Pas de comparaison à un traitement anticancéreux : médicament versus placebo (ou pas de traitement)				
CAPRELSA® vandetanib	Thérapie ciblée (per os)	Cancer médullaire de la thyroïde	ASMR IV	Δ SSP : 11,2 mois, HR : 0,46
VOTRIENT® pazopanib	Thérapie ciblée (per os)	Sarcomes des tissus mous	ASMR IV	Δ SSP : 13 semaines, HR : 0,35
STIVARGA® regorafnib	Thérapie ciblée (per os)	Cancer colorectal métastatique en échec thérapeutique multiple	-	Δ SG : 1,4 mois, HR : 0,77
ZYTIGA® acétate d'abiraterone	Hormonothérapie (per os)	Cancer de la prostate résistant à la castration, avant la chimiothérapie	ASMR IV	Δ SG: NE, HR : 0,75 ; Δ SSP: 8,2 mois, HR : 0,53
XTANDI® enzulatamide	Hormonothérapie (per os)	Cancer de la prostate résistant à la castration, après échec de la chimiothérapie	ASMR III	Δ SG : 4,8 mois, HR : 0,63
PROVENGE® sipuleucel-T	Immunothérapie (IV)	Cancer de la prostate résistant à la castration, avant la chimiothérapie	-	Δ SG : 4,1 mois, HR : 0,78
XOFIGO dichlorure de radium 223	Radiopharmaceutique (IV)	Cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues	-	Δ SG : 3,6 mois, HR : 0,70
IMNOVID® pomalidomide	Analogue du thalidomide (per os)	Myélome multiple en rechute et réfractaire	-	Δ SG : 1,4 mois, HR : 0,77 ⁴
REVLIMID® lenalidomide	Analogue du thalidomide (per os)	Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée	-	Δ Répondeurs: 45,1 % ⁵
Comparaison à un traitement anticancéreux : cas des médicaments utilisés en monothérapie				
ZELBORAF® vemurafenib	Thérapie ciblée (per os)	Mélanome métastatique avec mutation BRAF	ASMR III	Δ SG : 3,9 mois, HR : 0,70 ⁶ Δ SSP : 5,2 mois, HR : 0,38
TAFINLAR® dabrafenib	Thérapie ciblée (per os)	Mélanome métastatique avec mutation BRAF	-	Δ SSP : 4,2 mois, HR : 0,37
YERVOY ipilimumab	Thérapie ciblée (IV)	Mélanome métastatique en 1 ^{re} ligne	-	Δ SG: 2,1 mois, HR : 0,72
INLYTA® axitinib	Thérapie ciblée (per os)	Cancer du rein métastatique en échec de traitement	ASMR IV	Δ SSP : 2,1 mois ; HR 0,67
GIOTRIF® afatinib	Thérapie ciblée (per os)	Cancer du poumon non à petites cellules avec mutation EGFR	-	Δ SSP : 4,2 mois, HR : 0,58
PIXUVRI® pixantrone dimaleate	Cytotoxique (IV)	Lymphome non hodgkinien à rechutes multiples ou réfractaires	ASMR V ⁷	Δ RC : 17,2 %
DACOGEN® decitabine	Cytotoxique (IV)	Leucémie aiguë myéloïde chez le sujet âgé	ASMR IV	Δ SG: 2,7 mois, HR : 0,82
Comparaison à un traitement anticancéreux : cas des médicaments utilisés en « add-on » (comparaison de l'association versus le traitement comparateur utilisé seul)				
PERJETA® pertuzumab	Thérapie ciblée (IV)	Cancer du sein HER2 positif en 1 ^{re} ligne, en association au trastuzumab et au docetaxel	ASMR III	Δ SSP : 6,1 mois, HR : 0,62
AFINITOR® everolimus	Thérapie ciblée (per os)	Cancer du sein RH positif, HER2 négatif, en association à l'exmestane	ASMR V	Δ SSP : 4,6 mois, HR : 0,45

ZALTRAP® aflibercept	Thérapie ciblée (IV)	Cancer du côlon métastatique en rechute, en association à FOLFIRI	ASMR V	ΔSG : 1,4 mois, HR : 0,81
AVASTIN® bevacizumab	Thérapie ciblée (IV)	Cancer de l'ovaire en rechute, en association à gemcitabine-carboplatine	-	ΔSSP : 4 mois, HR : 0,52
Autre schéma d'étude de médicaments utilisés en association				
TYVERB® lapatinib	Thérapie ciblée (per os)	Cancer du sein HER2 positif en rechute, en association au trastuzumab	-	na ⁸
VELCADE® bortezomib	Autres anticancéreux (IV, SC)	Traitement d'induction du myélome multiple, en association à la dexaméthasone ± thalidomide	-	na ⁸

Sources : EMA, HAS ; traitement INCa 2013

Notes :

- 1- Pour les essais comparatifs, la quantité d'effet démontrée est la différence observée entre le bras expérimental et le bras de référence ; le critère de jugement principal est précédé du symbole Δ. Les quantités d'effet rapportées étaient significatives sur le plan statistique.
- 2- Résultats d'une analyse menée dans un sous-groupe de patients et portant l'AMM : « patients ayant un besoin médical non couvert ».
- 3- Résultats à 48 mois dans la cohorte de patients ayant pris l'imatinib en continu depuis le traitement de consolidation jusqu'au traitement de maintenance.
- 4- Le pomalidomide en association à la dexaméthasone a été comparé à la dexaméthasone seule.
- 5- La réponse était définie par l'indépendance transfusionnelle.
- 6- 25 % des patients avaient bénéficié d'un *cross over* au moment de l'analyse.
- 7- La Commission a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une sous-population de l'AMM de la pixantrone (Pixuvri[®] ; le traitement de 3^e ou 4^e ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B).
- 8- Les résultats d'efficacité n'ont pas été rapportés car, compte tenu du schéma d'étude, ils ne permettent pas d'apprécier à eux seuls l'efficacité de la molécule, démontrée par ailleurs.

Abréviations : DR : durée de réponse ; IV : intraveineux ; LMC-PC /PA /PB : LMC en phase chronique/phase accélérée/phase blastique ; MCyR : réponse cytogénétique majeure ; MaHR : réponse hématologique majeure ; NE : non évaluable ; na : non applicable ; RO : réponse objective ; SC : sous-cutané ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression.

3.1.2. Nombre de patients concernés en France par l'élargissement de l'offre en 2012²⁴

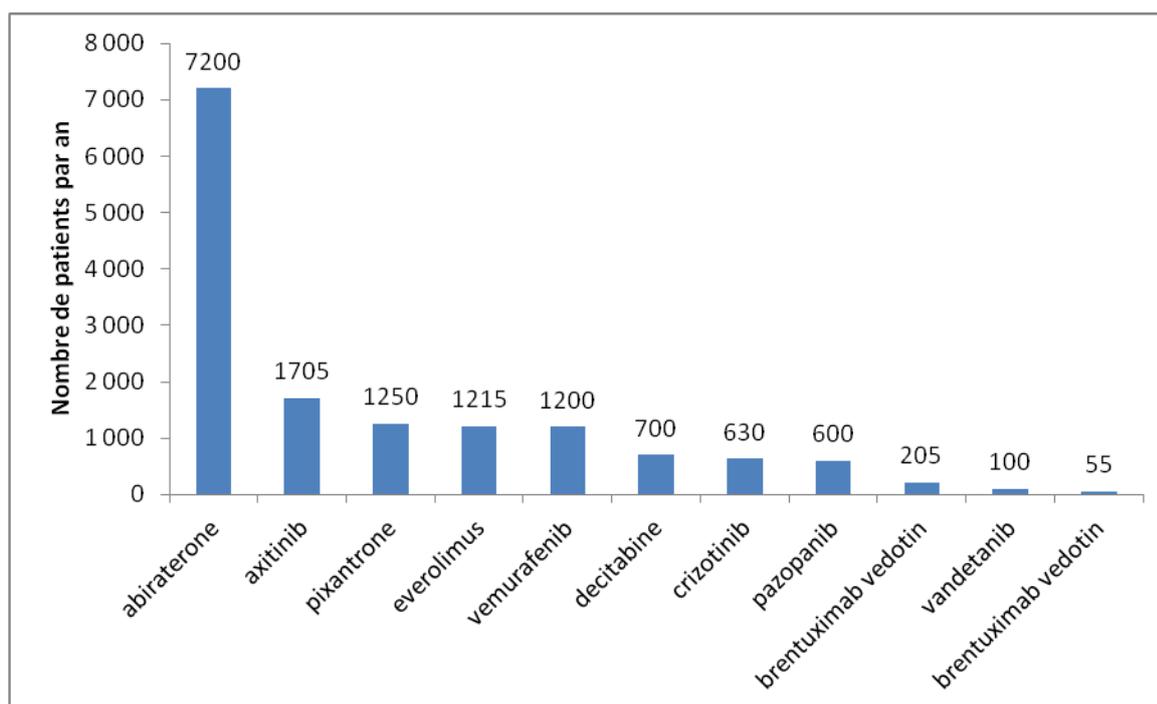
En France, près de 15 000 patients²⁵ par an sont susceptibles de commencer un traitement par un des médicaments enregistrés (AMM initiale ou extension de l'AMM) en 2012, dans le cadre des indications nouvellement autorisées.

Les populations cibles concernées par les indications thérapeutiques sont très hétérogènes, allant de 55 à 7 500 nouveaux patients par an.

Les thérapies ciblées sont associées aux populations cibles les plus faibles. Au total, ce sont 5 710 patients qui sont susceptibles de débuter une des thérapies ciblées dans leurs indications enregistrées en 2012.

Il convient de rappeler que les estimations données correspondent à des populations cibles (patients répondant aux critères de l'indication thérapeutique). La population rejointe (patients effectivement traités) devrait être proche de la population cible lorsqu'un médicament est la seule alternative disponible dans l'indication qu'il vise (situation non couverte) ou lorsqu'il est présumé être la meilleure alternative pour les patients (traitement de référence). Les utilisations hors AMM ne sont pas comptabilisées dans les estimations des populations cibles.

Figure 43. Population cible des anticancéreux ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché ou une extension d'indication en 2012



Source : HAS ; traitement INCa 2013

Nota bene : la Commission de la transparence a donné un avis favorable au remboursement de Pixuvri dans une sous-population de l'AMM (restreinte à la 3^e ligne et à la 4^e ligne).

24 Seules les indications octroyées en 2012 ont été analysées. Pour les molécules ayant obtenu une AMM en 2013, les avis de la CT ne sont à ce jour pas tous publiés (dossiers non déposés par l'industriel auprès de la HAS ou indications en cours d'évaluation). Deux indications octroyées en 2013 ont à ce jour leur avis de la Commission de la transparence publié et concernent respectivement 7 500 patients (aflibercept - Zaltrap®) et 2 000 patients (pertuzumab - Perjeta®) par an.

25 Avastin, dans le cancer de l'ovaire en rechute n'a pas d'avis de la transparence publié et à ce titre n'est pas comptabilisée dans cette estimation.

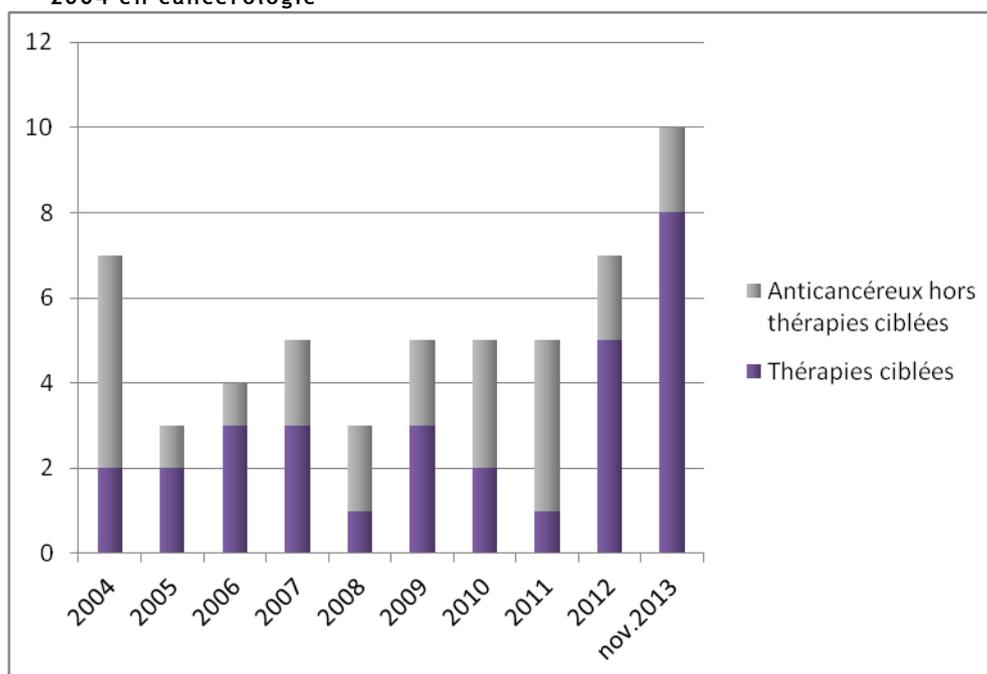
3.2. État des lieux des thérapies ciblées depuis 2004

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

Au cours de la dernière décennie allant du 1^{er} janvier 2004 au 26 novembre 2013, 54²⁶ molécules anticancéreuses ont obtenu une première AMM européenne en cancérologie. Cette année, les AMM européennes décentralisées et par reconnaissances mutuelles ont été comptabilisées.

Près de 55 % des nouvelles molécules mises sur le marché sur cette période appartiennent à la classe dite des « thérapies ciblées » (soit 30 médicaments).

Figure 44. Évolution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché français depuis 2004 en cancérologie

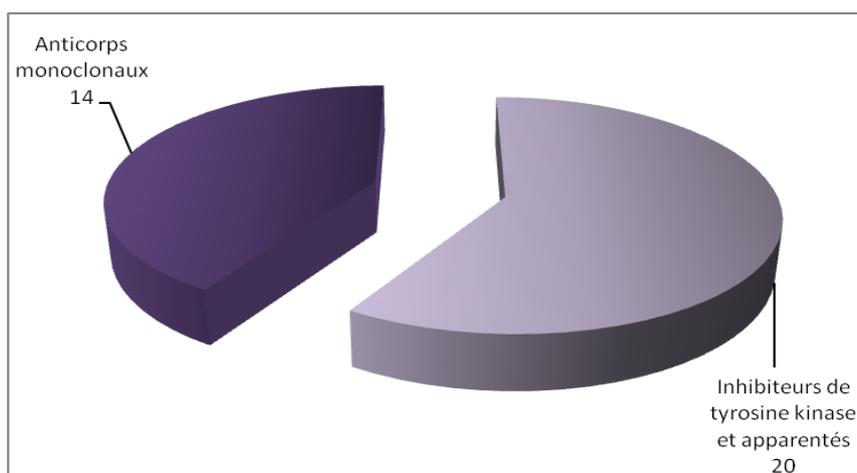


Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2013

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

Au total, à fin novembre 2013, 34 thérapies ciblées ont une AMM, dont 20 sont des inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés et 14 des anticorps monoclonaux.

Figure 45. Répartition par nombre de médicaments selon le type de thérapie ciblée



Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2013

Tableau 4. Liste des thérapies ciblées

Inhibiteurs de la tyrosine kinase et apparentés				Anticorps monoclonaux			
DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	Liste en sus	DCI	Nom de spécialité princeps	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	MABCAMPAT H®	2001	Radié
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®	2009	Non	ipilimumab	YERVOY®	2011	Oui
pazopanib	VOTRIENT®	2010	Non	brentuximab vedotin	ADCETRIS®	2012	Non
vandetanib	CAPRELSA®	2012	Non	pertuzumab	PERJETA®	2013	Non
vemurafenib	ZELBORAF®	2012	Non	ado-trastuzumab	KADCYLA®	2013	Non
axitinib	INLYTA®	2012	Non				
crizotinib	XALKORI®	2012	Non				
bosutinib	BOSULIF®	2013	Non				
ponatinib	ICLUSIG®	2013	Non				
afatinib	GIOTRIF®	2013	Non				
regorafenib	STIVARGA®	2013	Non				
dabrafenib	TAFINLAR®	2013	Non	aflibercept ²⁷	ZALTRAP®	2013	Non

Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2013

27 Protéine de fusion dont le mécanisme d'action, action comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A, se rapproche plus des anticorps monoclonaux que des ITK. Toutefois, l'aflibercept n'est pas non plus un anticorps monoclonal.

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

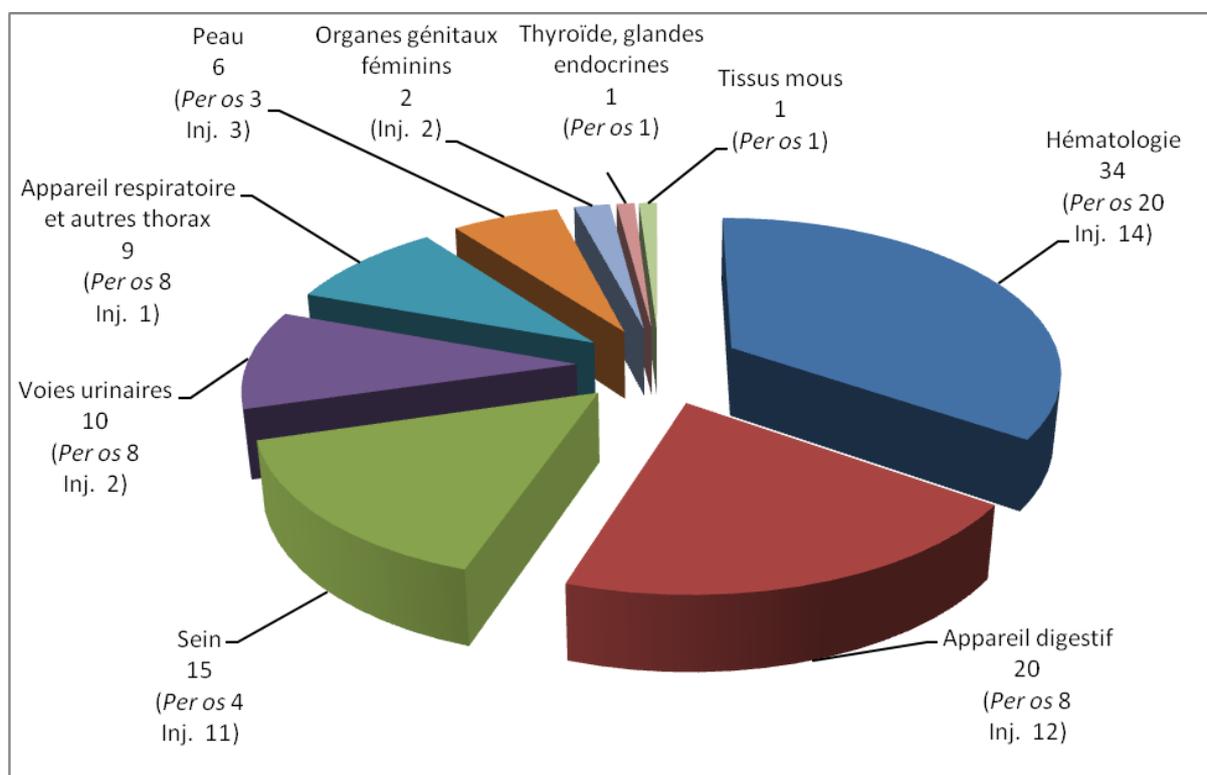
NOTE

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 46. Rapport *per os*/injection de la répartition des voies d'administration en fonction des localisations pour l'ensemble des thérapies ciblées



Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2013

Cinq thérapies ciblées sous forme injectable ne sont pas sur la liste en sus. Il s'agit de :

- **l'alemtuzumab** (MabCampath®), radié en 2013, indiqué dans la leucémie lymphoïde chronique ;
- **catumaxomab** (Removab®), AMM en 2009, indiqué dans le traitement de personnes atteintes de carcinomes EpCAM-positifs ;
- **brentuximab vedotin** (Adcetris®), AMM en 2012, 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 ;
- **pertuzumab** (Parjeta®), AMM en 2013, indiqué dans le traitement du cancer du sein HER2+ ;
- **aflibercept** (Zaltrap®), AMM en 2013, indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

3.3. 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 2012, un catalogue de 60 tests différents est accessible dans ces plateformes, et l'ensemble de ces tests a été réalisé pour 172 000 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 63 000 personnes en 2012.

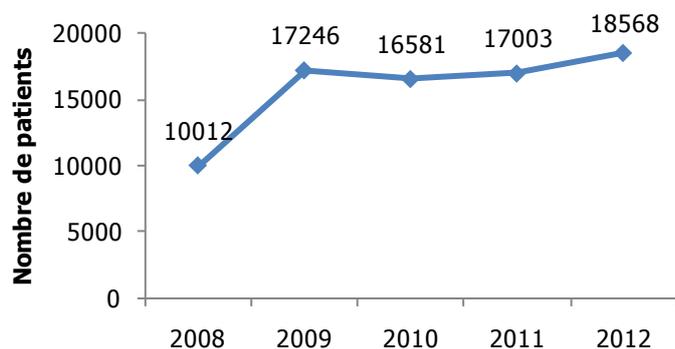
L'INCa actualise régulièrement le « catalogue des biomarqueurs » indispensable à la prescription de ces molécules. En 2012, 8 biomarqueurs différents conditionnent l'emploi de 16 molécules actuellement mises sur le marché dans 7 sous-groupes de maladies cancéreuses. Cette liste s'allonge, de même que 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.

Dans les tumeurs solides, le premier test théranostique mis en place concerne la recherche d'amplification de HER2 dans le cancer du sein. Ainsi, en 2012, les plateformes ont réalisé cette analyse pour 8 800 patientes. Depuis 2009, deux cancers très fréquents ont bénéficié de ces analyses moléculaires sur tout le territoire : les cancers colorectaux et les adénocarcinomes pulmonaires. 18 000 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 22 000 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.

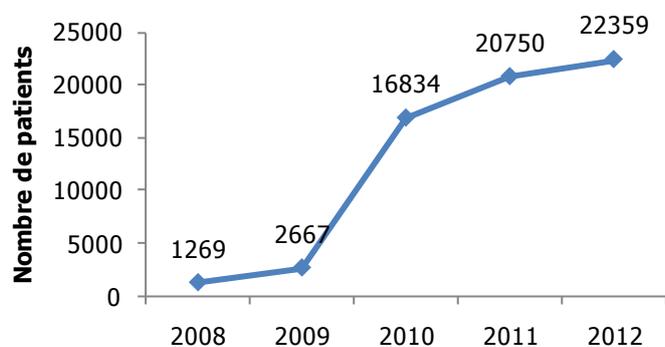
Depuis 2012, trois nouvelles thérapies ciblées ont obtenu une autorisation de mise sur le marché : le vemurafenib, puis le dabrafenib, pour les mélanomes porteurs d'une mutation V600 de *BRAF*, et le crizotinib, pour les cancers du poumon avec translocation d'*ALK*. Les financements alloués aux plateformes de génétique moléculaire par l'INCa ont permis de réaliser la recherche de translocation d'*ALK* dans le cancer du poumon pour 14 000 patients dès 2012, et 4 600 patients avec un mélanome ont bénéficié d'un test *BRAF*.

Figure 47. 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 2012

Figure 48. 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 2012

Tableau 5. Liste des thérapies ciblées avec AMM pour lesquelles un test est disponible

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 du bosutinib en seconde ligne 3. Mutation de résistance T315I d'ABL/prescription de ponatinib	Imatinib : 2001 Dasatinib : - 2006 (seconde ligne) - 2010 (première ligne) Nilotinib : - 2007 (seconde ligne) - 2010 (première ligne) Bosutinib : 2010 Ponatinib : 2013
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 Prescription du pertuzumab en association avec trastuzumab et docetaxel dans le cancer du sein métastatique	Trastuzumab : 2009 Pertuzumab : 2013
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, de l'erlotinib et d'afatinib	Gefitinib : 2009 Erlotinib : 2011 Afatinib : 2013
	Translocation d' <i>ALK</i>	Prescription du crizotinib	Crizotinib : 2012
Mélanome	Mutations V600 de <i>BRAF</i>	Prescription du vemurafenib et du dabrafenib	Vemurafenib : 2012 Dabrafenib : 2013

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

3.4. L'accès précoce aux médicaments en France en 2013

Il existe plusieurs systèmes pour accélérer la mise à disposition des innovations thérapeutiques aux patients encadrés par les agences réglementaires (EMA et ANSM).

Les **essais cliniques**, dont l'autorisation en France est assurée par l'ANSM. Les patients pourront grâce à ces essais bénéficier de thérapeutiques innovantes tout en ayant une sécurisation de l'administration du médicament, notamment par la surveillance réalisée par les laboratoires. Dans ce cadre, l'ANSM précise sur son site²⁸ que chaque mois une quarantaine de demandes d'autorisation d'essais cliniques en cancérologie sont enregistrés, la moitié institutionnels, l'autre moitié industriels. Concernant les thérapies ciblées, trois essais déjà autorisés, l'étude AcSé crizotinib, l'étude SHIVA et l'étude MOSCATO.

Les **autorisations temporaires d'utilisation (ATU)** doivent permettre aux patients de bénéficier de thérapies innovantes, sans attendre la délivrance de l'AMM, cinq nouvelles molécules ont été mises à disposition précocement dans le cadre d'une ATU en cancérologie et en hématologie, dont une thérapie ciblée, le regorafenib.

Les **AMM conditionnelles** peuvent être octroyées à un médicament dont le bénéfice/risque est présumé favorable bien que les données issues de son développement clinique ne soient pas encore suffisantes pour lui accorder une AMM définitive. Le laboratoire exploitant le médicament s'engage alors à poursuivre les études cliniques nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament. L'autorisation conditionnelle est réévaluée annuellement, jusqu'à ce que le développement clinique soit complet. Une autorisation conditionnelle ne peut être accordée qu'à un médicament qui répond à un « besoin médical non couvert » et pour lequel il est estimé que les patients doivent y avoir accès précocement.

Les **recommandations temporaires d'utilisation (RTU)** ont pour rôle de sécuriser les prescriptions hors AMM en objectivant leur intérêt thérapeutique lorsque le bénéfice/risque est présumé favorable et en l'absence d'alternative thérapeutique.

L'Institut national du cancer joue un rôle dans ce processus d'accélération de l'accès à l'innovation.

L'INCa réalise une labellisation de centres dédiés à des essais cliniques de phase précoce, les CLIP² (centres labellisés INCa de phase précoce). Cela doit permettre le développement précoce de nouvelles stratégies thérapeutiques et de faire accéder les patients à de nouveaux médicaments. Par ailleurs, concernant les essais cliniques, l'INCa soutient le programme AcSé, décomposé en plusieurs essais cliniques dont l'objectif est de faire bénéficier les patients atteints de cancer en échec de thérapeutiques validées, sur tout le territoire français, d'un traitement fondé sur une anomalie moléculaire spécifique de leur tumeur dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 (essai à visée thérapeutique).

Enfin, l'INCa finance des projets de recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, le projet NGS (*Next Generation Sequencing*) ou encore le financement de plateforme de génétique moléculaire, qui doivent permettre de réaliser le diagnostic moléculaire indispensable avant la prescription de certaines thérapies ciblées.

28 Disponible sur :

<http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F49913%2F645115%2Fversion%2F1%2Ffile%2Fpi-130621-Plaquette-Eurocancer.pdf&ei=QkCKUo-AO8isOQWP74HYBA&usg=AFQjCNGLGUN1USPWOqqYht4clLM7UVRKw&bvm=bv.56643336,d.d2k>

3.4.1. Les centres labellisés INCa de phase précoce : les CLIP²

L'émergence des thérapies ciblées dans le traitement du cancer a entraîné un changement dans la façon de développer de nouveaux médicaments. Du fait de leur mécanisme d'action ciblant une anomalie moléculaire, il est possible de tester un grand nombre de tumeurs, multipliant de ce fait le nombre d'essais de phase précoce. Les laboratoires se retrouvent face à une multiplicité de projets à développer, dépassant largement le champ de leur programme de développement. Ce changement de paradigme les conduit à s'appuyer de plus en plus sur des équipes académiques expertes en phase précoce, qui pourront couvrir les indications non couvertes par le laboratoire.

L'INCa a décidé de structurer la recherche clinique précoce en créant un réseau de centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²). Depuis 2010, l'INCa a labellisé et soutient 16 centres d'unités de recherche clinique de phase précoce en oncologie pour une durée de 4 ans. Ces centres se répartissent en 11 centres de lutte contre le cancer et 5 centres hospitalo-universitaires. Ils ont notamment pour mission de :

- concevoir, planifier, conduire et analyser des essais cliniques de phase précoce (phases I-II) nationaux comme internationaux, dans le domaine du cancer, avec le meilleur standard de qualité international sur des molécules innovantes (notamment les thérapies ciblées) issues de la recherche privée comme publique ;
- répondre, selon leurs domaines d'expertise (organes, spécialités, etc.) aux appels à projets lancés ou gérés par l'INCa.

Ces 16 centres travaillent donc 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, dans des indications non développées par ces laboratoires. 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. Favoriser l'accès aux thérapies ciblées et aux tests moléculaires permettra d'aller plus vite dans la connaissance des différents « sous-types » de cancers et d'apporter un bénéfice plus rapidement au bon patient. Ces essais cliniques précoces menés permettent d'évaluer l'efficacité et la sûreté des nouvelles molécules, des nouvelles stratégies thérapeutiques et des nouvelles voies d'administration.

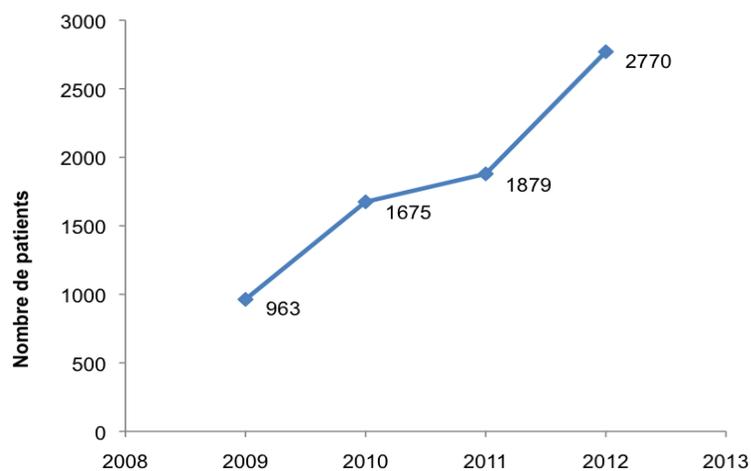
Depuis 2010, une enquête annuelle, réalisée auprès des CLIP², permet de suivre l'activité de ces centres et leur évolution. La Figure 50 représente l'évolution du nombre de patients.

Les essais sur les médicaments représentent la très grande majorité de l'activité des CLIP², avec 93 % des inclusions réalisées dans ces essais. Les essais cliniques sur le médicament évaluent des traitements en monothérapie (44 %) et des combinaisons de plusieurs traitements, avec ou sans AMM (56 %).

Enfin, il est possible de classer les essais de monothérapie en fonction du type de traitement étudié, thérapies ciblées, cytotoxique, etc. Les Figure 50 et Figure 51 montrent que les thérapies ciblées sont les molécules les plus évaluées (65 %) et que cette part ne cesse d'augmenter.

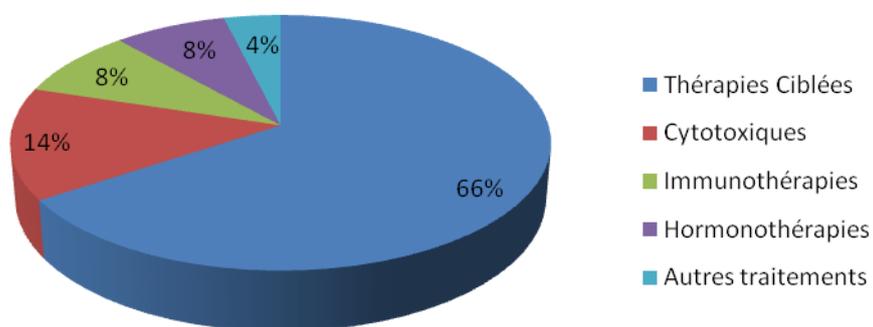
L'accès à de nouvelles molécules dans le cadre d'essais cliniques de phase précoce menés par un réseau coordonné permet de proposer rapidement aux patients en France des traitements innovants et non accessibles en dehors de ce cadre.

Figure 49. Évolution du nombre de patients inclus dans des essais des CLIP² entre 2009 et 2012



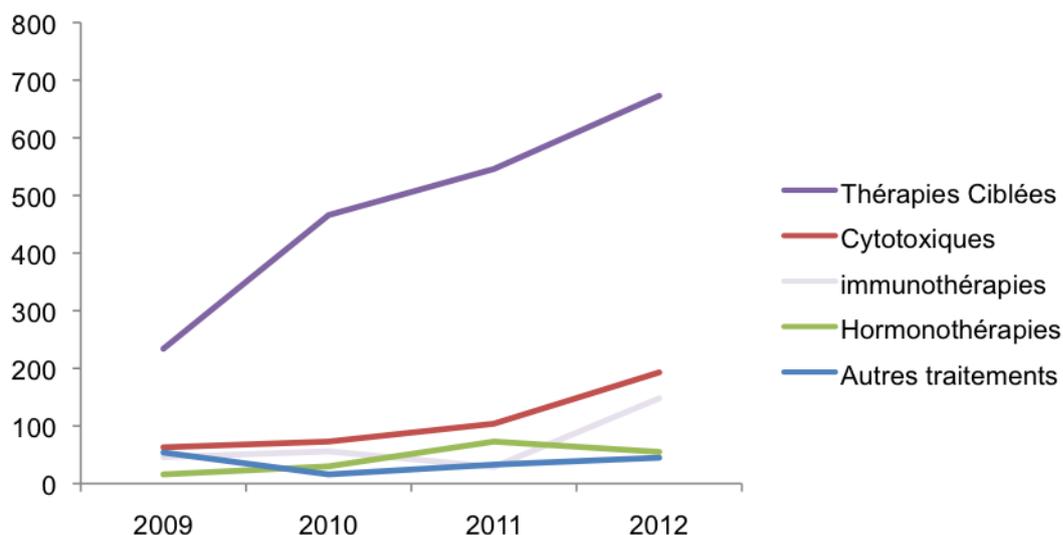
Source : INCa 2013

Figure 50. Répartition des inclusions en fonction du type de traitement dans les essais en monothérapie entre 2009 et 2012



Source : INCa 2013

Figure 51. Évolution des inclusions en fonction du type de traitement dans les essais en monothérapie entre 2009 et 2012



Source : INCa 2013

3.4.2. Programme d'accès sécurisé aux thérapies : programme AcSé

Le programme AcSé a été mis en place pour permettre à des patients en échec de thérapies validées de pouvoir accéder de manière sécurisée à des thérapies innovantes, particulièrement les thérapies ciblées.

Il concerne des médicaments qui ont eu récemment ou vont obtenir une AMM pour le traitement d'un type de cancer.

◆ Objectif du programme

Le programme AcSé a trois objectifs principaux, qui sont :

- proposer, dans le cadre d'un essai thérapeutique aux patients atteints de cancer en échec de thérapies validées, d'accéder à un traitement basé sur une anomalie moléculaire de leur tumeur ;
- étudier l'intérêt de ces molécules ciblées innovantes, en termes d'efficacité et de tolérance, chez des patients atteints de cancers de différents types cytologiques ou histologiques, présentant l'anomalie moléculaire ciblée, en l'absence d'AMM dans cette indication, d'essai clinique de développement, d'ATU de cohorte ou de RTU ;
- 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.

◆ Caractéristiques des essais cliniques s'inscrivant dans le programme AcSé

Tout essai clinique s'inscrivant dans le programme AcSé devra notamment respecter les modalités suivantes :

- promoteur : être une institution académique française ;
- centres investigateurs : permettre aux 250 établissements autorisés pour l'activité « traitement médical du cancer » disposant d'une capacité à réaliser de la recherche clinique et couverts par des ARC de cancérologie ou des équipes mobiles de recherche clinique de participer à l'essai ;

- critères d'inclusion :
 - ✓ patient présentant une tumeur solide ou hématologique ;
 - ✓ les patients mineurs sont éligibles si des données de toxicité et de pharmacocinétique sont disponibles pour définir la dose recommandée ;
 - ✓ présence de la cible du médicament sur la tumeur quelle que soit l'histologie ou la cytologie ;
 - ✓ maladie localement avancée ou métastatique au-delà des options thérapeutiques validées pour des patients ayant une espérance de vie supérieure à trois mois ;
 - ✓ pathologie différente de celle de l'indication du dossier d'AMM ;
 - ✓ absence d'autre essai clinique actif en France avec une thérapie dirigée sur la même cible dans laquelle le patient peut être inclus.
- méthodologie : essai de phase 2 d'évaluation de l'efficacité ;
- stratification initiale par type histologique pour permettre l'analyse en sous-groupe mais avec prévision d'un groupe « autres tumeurs » permettant une inclusion large ;
- règles d'arrêt strictes : si toxicité et/ou si absence d'effet après un nombre prédéfini de cycles et de patients inclus (selon un nombre défini par la méthodologie statistique).

◆ AcSé crizotinib

Le premier essai de ce programme a été réalisé avec le crizotinib (Xalkori®). Il s'agit d'une thérapie ciblée. Après avoir été disponible dans le cadre d'une ATU, le crizotinib a obtenu une AMM en procédure centralisée le 23/10/2012 pour l'indication « [...] traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé ».

Le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ayant pour cible la kinase ALK. Pour cette raison, il est précisé dans son RCP : « La recherche de la translocation ALK doit être effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCa pour sélectionner les patients pouvant être traités par crizotinib ».

Par ailleurs, le crizotinib peut aussi cibler les mutations RON, ROS1 ou AXL.

L'essai nommé AcSé crizotinib a débuté le 1^{er} juillet 2013.

3.4.3. Les autorisations temporaires d'utilisation

◆ Les ATU

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure légale visant à permettre aux personnes atteintes de pathologies rares ou graves, en l'absence d'autre recours thérapeutique, d'être traitées avec des médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché français.

Pour être mise en place, une ATU doit nécessairement répondre à trois conditions :

- les médicaments sont destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

Deux types d'ATU existent, l'ATU nominative et l'ATU de cohorte.

L'ATU nominative concerne un seul malade, nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

L'ATU de cohorte concerne un groupe ou un sous-groupe de patients. Ceux-ci sont traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU de cohorte est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. Ce dispositif, mis en place en France depuis 1994, concerne plusieurs centaines de médicaments. Il a permis le traitement par de nouveaux médicaments de milliers de patients atteints de pathologie grave et en situation d'échec thérapeutique, et cela plusieurs mois avant leur AMM.

L'ANSM précise sur son site Internet qu'en 2010 l'agence a mis à disposition plus de 240 médicaments dans ce contexte et 15 000 patients environ ont été traités dans le cadre d'ATU nominatives.

◆ ATU de cohorte

> Les médicaments ayant fait l'objet d'une ATUc avant 2010

En décembre 2011, l'ANSM, alors appelée AFSSAPS, a publié le rapport « Liste des spécialités ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte avant 2010 ». À partir de ce rapport, les anticancéreux ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte avant 2010 sont répertoriés dans le tableau ci-après.

Tableau 6. Liste des anticancéreux ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte avant 2010

DCI	Nom commercial	ATU	Arrêt ATU	AMM
everolimus	AFINITOR [®]	juil-09	28/10/2009	03/08/2009
pemetrexed	ALIMTA [®]	avr-04	26/10/2004	20/09/2004
melphalan	ALKERAN [®]	juil-95		01/02/1996
imatinib	GLIVEC [®]	23/07/2001 (2)	18/02/2002	07/11/2001
trastuzumab	HERCEPT [®] IN	mai-00	14/12/2000	28/08/2000
thioguanine	LANVIS [®]	août-95		08/07/1999
rituximab	MABTHERA [®]	avr-98		02/05/1998
busulfan	MYLERAN [®]	août-95		05/12/1997
sorafenib	NEXAVAR [®]	avr-06	31/07/2006	19/07/2006
oxaliplatine	OXALIPLATINE [®]	sept-95		12/04/1996
lenalidomide	REVLIMID [®]	mars-07	17/09/2007	14/06/2007
dasatinib	SPRYCEL [®]	oct-06	28/11/2006	20/11/2006
sunitinib	SUTENT [®]	avr-06	22/09/2006	19/07/2006
erlotinib	TARCEVA [®]	avr-05	28/11/2005	19/09/2005
docetaxel BELLON	TAXOTERE [®]	oct-94		27/11/1995
témozolomide	TEMODAL [®]	juin-98		26/01/1999
thalidomide	THALIDOMIDE LAPHAL [®]	févr-02	Arrêt de commercialisation juillet 2008	(3)

Suite >>

thalidomide	THALIDOMIDE PHARMION [®]	01/02/1997 (1)	19/10/2009	(3)
lapatinib	TYVERB [®]	mars-07	23/06/2008	10/06/2008
azacitidine	VIDAZA [®]	févr-09	16/03/2009	17/12/2008 (4)
capecitabine	XELODA [®]	déc-00	23/03/2001	02/02/2001

Source des données : ANSM, le rapport « Liste des spécialités ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte avant 2010 », extraction INCa 2013

(1) Valeur absente du document, mais retrouvée dans le document « Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L.162-17-2-1 du **thalidomide** ».

(2) Valeur absente du document, mais retrouvée dans le document « **Cancérologie**, Vol. 1 N° 3-2009 ».

(3) Note au lecteur : seul le thalidomide Celgene dispose aujourd'hui d'une AMM, ces spécialités n'en avaient pas obtenue au moment de leur dépôt.

(4) Information obtenue sur le site de l'ANSM.

> Les anticancéreux bénéficiant d'une ATUc en cours en 2013

La liste des médicaments faisant actuellement l'objet d'une ATU de cohorte est précisée sur le site de l'ANSM (liste mise à jour le 10/09/2013). Parmi ceux-ci, les anticancéreux sont :

- **pomalidomide** (traitement du myélome multiple réfractaire ou en rechute, en association avec la dexaméthasone, chez les patients ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'existe) ;
- **regorafenib** (traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique [CCRM], en échec de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'un traitement par anti-VEGF ou, par un anti-EGFR [si le cancer exprime le gène KRAS non muté (type sauvage)], ou en cas de contre-indication à ces traitements) ;
- **enzalutamide** (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 et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible appropriée).

> Protocoles d'utilisation thérapeutique

L'ATU de cohorte est subordonnée à la mise en œuvre d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations.

Le protocole est établi par l'Agence, en collaboration avec le titulaire des droits d'exploitation. Il permet la collecte d'informations sur l'utilisation réelle du médicament et notamment des données de tolérance du produit.

L'Agence peut considérer que la mise en place d'un tel protocole est également nécessaire pour certains médicaments mis à disposition dans le cadre d'ATU nominatives.

Les données recueillies font l'objet de rapports périodiques de synthèse à l'Agence. Les résumés sont diffusés aux professionnels de santé utilisateurs.

La liste des médicaments soumis à un protocole d'utilisation thérapeutique est précisée sur le site de l'ANSM (liste consultée le 25/09/2013). Parmi celles-ci, les anticancéreux sont :

- regorafenib ;
- alemtuzumab ;
- crizotinib (nourisson et enfant - solution buvable) ;
- dexaméthasone (« traitement, chez l'adulte, en association, de certaines formes de myélome multiple, de lymphome et de leucémie aiguë lymphoblastique ») ;
- midostaurine (« Étude de phase II, simple bras, en ouvert, évaluant l'efficacité de midostaurine 100 mg 2 fois par jour chez les patients atteints d'une mastocytose systémique agressive [ASM] ou d'une leucémie à mastocytes [MCL] associée ou non à une hémopathie clonale de lignée non mastocytaire ») ;
- pomalidomide (« traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique [LMC] en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour

qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I, ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I).

◆ **ATU nominatives**

L'analyse du recours aux ATU nominatives au cours des cinq dernières années a montré que 31 anticancéreux ont bénéficié de cette procédure. Ce système s'est avéré très dynamique, car si 10 à 14 médicaments anticancéreux étaient tous les ans sous ATU nominative, les variations de la liste se sont avérées assez importantes. Ainsi, en 2011, le nombre de nouvelles molécules bénéficiant du statut est monté jusqu'à 6. Inversement, le nombre de médicaments n'en bénéficiant plus à l'année n+1 par rapport à l'année n est monté à 5 en 2009.

Tableau 7. Liste des anticancéreux ayant été sous ATU nominative entre 2008 et juin 2013

2008	2009	2010	2011	2012	juin-13
acide 5-aminolvalinique	altretamine	abiraterone (acétate)	abiraterone (acetate)	alemtuzumab	alemtuzumab
aminoglutéthimide	azacytidine	altretamine	altretamine	altretamine	altretamine
azacytidine	bendamustine	bendamustine	axitinib	axitinib	brentuximab vedotin
bendamustine	decitabine	cabazitaxel	brentuximab vedotin	brentuximab vedotin	crizotinib
decitabine	everolimus	crizotinib	cabazitaxel	crizotinib	dabrafenib
everolimus	gefitinib	decitabine	crizotinib	decitabine	gemtuzumab ozogamicine
gefitinib	gemtuzumab ozogamicine	gemtuzumab ozogamicine	decitabine	gemtuzumab ozogamicine	pomalidomide
gemtuzumab ozogamicine	ipilimumab	ipilimumab	eribuline (mesylate)	pomalidomide	regorafenib
ipilimumab	ofatumumab	ofatumumab	gemtuzumab ozogamicine	regorafenib	romidepsinee
lapatinib	vinflunine	pazopanib	ipilimumab	romidepsinee	vismodegib
nilotinib		vandetanib	pomalidomide	vandetanib	
panitumumab			romidepsine	vemurafenib	
			vandtanib	vismodegib	
			vemurafenib		
12	10	11	14	13	10

Source des données : ANSM, extraction INCa 2013

Tableau 8. Nombre et liste des anticancéreux inscrits ou radiés d'une année sur l'autre entre 2008 et juin 2013

	2009/2008	2010/2009	2011/2010	2012/2011	juin-13/2012
Nombre d'anticancéreux retirés de la liste des ATU par rapport à l'année précédente	5 acide 5-aminolevulinique aminoglutéthimide lapatinib nilotinib panitumumab	4 azacytidine everolimus gefitinib vinflunine	3 bendamustine ofatumumab pazopanib	4 abiraterone (acetate) cabazitaxel eribuline (mesylate) ipilimumab	4 axitinib decitabine vandetanib vemurafenib
Nombre d'anticancéreux ajoutés de la liste des ATU par rapport à l'année précédente	3 altretamine ofatumumab vinflunine	5 abiraterone (acétate) cabazitaxel crizotinib pazopanib vandetanib	6 axitinib brentuximab vedotin eribuline (mesylate) pomalidomide romidepsine vemurafenib	3 alemtuzumab regorafenib vismodegib	1 dabrafenib

Source des données : ANSM, extraction INCa 2013

3.4.4. Délai d'accès des médicaments anticancéreux autorisés en 2012-2013

Une AMM conditionnelle²⁹ a été accordée à 6/19 (32 %) médicaments. Pour 4 de ces AMM, l'essai pivot était un essai non comparatif (brentuximab vedotin [Adcetris®], bosutinib [Bosulif®], vismodegib [Erivedge®] et crizotinib [Xalkori®]).

En outre, le dispositif des ATU a permis une mise à disposition précoce des molécules pour un nombre élevé de molécules : parmi les médicaments ayant obtenu leur AMM initiale sur la période 2012-2013, 13/19 (68 %) médicaments ont été mis à disposition de façon anticipée par le système des ATU (cohorte ou nominative). Six (32 %) ont fait l'objet d'une ATU de cohorte.

Néanmoins, les AMM européennes ont systématiquement été octroyées après les AMM délivrées par la FDA aux États Unis. Par rapport à la date d'AMM américaine, 75 % des indications ont été accordées après un délai d'au moins cinq mois, dont 50 % après un délai d'au moins sept mois et 25 % après un délai d'au moins douze mois.

En France, 5/30 (17 %) indications accordées sur la période 2012-2013 ne sont pas encore disponibles à la pratique clinique (non remboursées et non disponibles en ATU) : il s'agit de 5 molécules ayant eu leur AMM accordée en 2013.

29 Une AMM conditionnelle peut être octroyée à un médicament dont le bénéfice/risque est présumé favorable bien que les données issues de son développement clinique ne soient pas encore suffisantes pour lui accorder une AMM définitive. Le laboratoire exploitant le médicament s'engage alors à poursuivre les études cliniques nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament. L'autorisation conditionnelle est réévaluée annuellement, jusqu'à ce que le développement clinique soit complet. Une autorisation conditionnelle ne peut être accordée qu'à un médicament qui répond à un « besoin médical non couvert » et pour lequel il est estimé que les patients doivent y avoir accès précocement.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000024.jsp&mid=WC0b01ac0580022715

Tableau 9. Accès au marché des médicaments ayant obtenu une AMM ou une extension d'indication en 2012-2013

Une trame de fond verte traduit un mécanisme de mise à disposition anticipé (ATU, AMM conditionnelle). Les mécanismes permettant une mise à disposition anticipée (AMM conditionnelle) des médicaments déjà disponibles dans une autre indication n'ont pas été analysés.

Nom commercial	AMM/EI	Date de l'AMM / EI européenne	Date de l'AMM / EI américaine	ATU	AMM conditionnelle	Date d'inscription JO ¹
Zelboraf [®]	AMM	17/02/2012	17/08/2011	oui (cohorte)	non	01/02/2013
Xalkori [®]	AMM	23/10/2012	26/08/2011	oui (cohorte)	oui	03/09/2013
Adcetris [®]	AMM	25/10/2012	19/08/2011	oui (cohorte)	oui	04/07/2013
Xtandi [®]	AMM	21/06/2013	31/08/2012	oui (cohorte)	non	non publié
Imnovid [®]	AMM	14/08/2013	08/02/2013	oui (cohorte)	non	non publié
Stivarga [®]	AMM	26/08/2013	27/09/2012	oui (cohorte)	non	non publié
Caprelsa [®]	AMM	17/02/2012	06/04/2011	oui	oui	28/06/2013
Inlyta [®]	AMM	03/09/2012	27/01/2012	oui	non	non publié
Dacogen [®]	AMM	20/09/2012	non autorisé ²	oui	non	15/03/2013
Iclusig [®]	AMM	01/07/2013	14/12/2012	oui	non	non publié
Erivedge [®]	AMM	12/07/2013	30/01/2012	oui	oui	non publié
Tafinlar [®]	AMM	26/08/2013	29/05/2013	oui	non	non publié
Xofigo	AMM	13/11/2013	15/05/2013	oui	non	non publié
Pixuvri [®]	AMM	10/05/2012	non autorisé	non	oui	13/09/2013
Zaltrap [®]	AMM	01/02/2013	03/08/2012	non	non	non disponible
Perjeta [®]	AMM	04/03/2013	08/06/2012	non	non	non disponible
Bosulif [®]	AMM	27/03/2013	04/09/2012	non	oui	non disponible
Provence [®]	AMM	06/09/2013	29/04/2010	non	non	non disponible
Giotrif [®]	AMM	25/09/2013	12/07/2013	non	non	non disponible
Afinitor [®]	EI	23/07/2012	20/07/2012	na	-	-
Avastin [®]	EI	24/10/2012	non autorisé	na	-	-
Glivec [®]	EI	27/06/2013	non autorisé	na	-	-
Revlimid [®]	EI	13/06/2013	27/12/2005	na	-	-
Tyverb [®]	EI	14/08/2013	non autorisé	na	-	-
Velcade [®]	EI	14/08/2013	non autorisé	na	-	-
Votrient [®]	EI	03/08/2012	26/04/2012	na	-	-
Yervoy [®]	EI	31/10/2013	25/03/2011	na	-	-
Zytiga [®]	EI	18/12/2012	10/12/2012	na	-	-

Sources : EMA, FDA, ANSM, JO ; traitement INCa 2013

Notes

- 1- Date d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités ou remboursés aux assurés sociaux. Les médicaments ne faisant pas l'objet d'une mise à disposition par le dispositif des ATU et dont l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités ou remboursés aux assurés sociaux n'a pas été publiée au JO à ce jour ont été qualifiés de « non disponibles ».
- 2- Decitabine (Dacogen[®]) : médicament autorisé aux États Unis dans une autre indication (syndrome myélodysplasique).

3.4.5. Les indications autorisées en 2012-2013 pour des thérapies ciblées (AMM ou extension d'indication)

◆ Modalités d'utilisation des thérapies ciblées prévues par leurs indications.

La majorité des thérapies ciblées sont utilisées en monothérapie soit dans une indication « non couverte », soit à la place d'un traitement spécifique et indiqué dans la même indication.

Sur la période 2012-2013, quatre thérapies ciblées ont d'ailleurs démontré une efficacité supérieure à un protocole de chimiothérapie utilisant un ou plusieurs agents cytotoxiques.

- Dans le mélanome, avec mutation de BRAF : vemurafenib (Zelboraf®) et dabrafenib (Tafinlar®) ont été supérieurs à la dacarbazine en termes de survie globale et/ou de survie sans progression.
- Dans le mélanome : ipilimumab (Yervoy®) a été supérieur à la dacarbazine en termes de survie globale en première ligne métastatique.
- Dans le cancer pulmonaire non à petites cellules, avec mutation activatrice de l'EGFR : afatinib (Giotrif®) a été supérieur à 6 cycles de pemetrexed-cisplatine³⁰.

Une thérapie ciblée utilisée en monothérapie, l'axitinib (Inlyta®), a démontré une efficacité supérieure à une autre thérapie ciblée, le sorafenib (Nexavar®), chez les patients ayant un cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur.

Les thérapies ciblées peuvent également être combinées à un traitement déjà disponible lorsque l'ajout de la thérapie ciblée a démontré une efficacité supérieure au traitement de référence utilisé seul. Sur la période 2012-2013, les types d'association ayant obtenu une autorisation ont été :

- association d'une thérapie ciblée antiangiogénique à une chimiothérapie cytotoxique (aflibercept [Zaltrap®] ; bevacizumab [Avastin®]), respectivement dans les cancers du côlon et de l'ovaire ;
- association de thérapies ciblées anti-HER2 au trastuzumab (pertuzumab [Perjeta®] ; lapatinib [Tyverb®]) dans les cancers du sein ;
- association d'un inhibiteur mTOR à une hormonothérapie (everolimus [Afinitor®]) dans les cancers du sein.

◆ Lignes de traitement visées par les indications des thérapies ciblées.

Les thérapies ciblées sont utilisées chez des patients ayant une maladie métastatique ou localement avancée qui sont soit naïfs de traitement systémique, soit prétraités. La majorité des nouvelles indications (11 molécules sur 19) concernent des patients ayant reçu préalablement un traitement spécifique de leur maladie cancéreuse (tableau 6) ; certaines sont indiquées après échec de plusieurs traitements (brentuximab vedotin [Adcetris®], bosutinib [Bosulif®], ponatinib [Iclusig®], regorafenib [Stivarga®]).

30 Iressa® et Tarceva® ont précédemment démontré une efficacité supérieure à des protocoles de chimiothérapies cytotoxiques (monothérapie ou bithérapies) dans des populations similaires.

Tableau 10. Ligne de traitement visée par les indications des thérapies ciblées octroyées en 2012-2013

Indications chez les patients naïfs (1 ^{re} ligne et plus)	Indications chez les patients prétraités (patients ayant reçu une 1 ^{re} ligne en situation métastatique et/ou patients en rechute précoce après un traitement adjuvant)	
Caprelsa [®]	Adcetris [®]	Stivarga [®]
Erivedge [®]	Afinitor [®]	Tyverb [®]
Giotrif [®]	Bosulif [®]	Votrient [®]
Perjeta [®] (1 ^{re} ligne uniquement)	Iclusig [®]	Xalkori [®]
Glivec [®] (LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée)	Inlyta [®]	Zaltrap [®]
Tafinlar [®]	Avastin [®] (autorisation en 1 ^{re} ligne octroyée précédemment)	
Zelboraf [®]		
Yervoy [®]		

Source : EMA; traitement INCa 2013

Cinq thérapies ciblées ont une indication thérapeutique chez des patients ayant déjà reçu une thérapie ciblée avec une action pharmacologique similaire ou proche :

- bosutinib (Bosulif[®]) et ponatinib (Iclusig[®]) [anti BCR-ABL] sont indiqués chez des patients ayant une LMC (bosutinib, ponatinib) ou une LAL ϕ + (ponatinib seulement) en échec de traitement ou ne pouvant pas recevoir un des trois premiers inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib) ;
- aflibercept (Zaltrap[®]) [VEGF-trap] est indiqué en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique chez des patients pouvant avoir reçu le bevacizumab (Stivarga[®]) [multicibles, dont anti-VEGF-R] ; est indiqué en dernière ligne de traitement chez des patients ayant reçu tous les traitements disponibles dont les antiangiogéniques ;
- lapatinib (Tyverb[®]) [anti-HER2] est indiqué en association au trastuzumab chez des patients ayant un cancer du sein en progression après un(des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab associé à une chimiothérapie.

3.5. Les tendances de l'innovation

Le marché des anticancéreux reste un marché dynamique :

- sur la période 2012-2013, 18 AMM ont été octroyées (3 à 8 nouvelles AMM par année ont été octroyées entre 2004 et 2012³¹) ;
- sur l'ensemble des indications qui ont déjà été évaluées par la Commission de la transparence, le taux d'ASMR élevé (de niveau I à III) est de 43 %.

En France, chaque année, près de 15 000 patients³² sont susceptibles de commencer un traitement par un des médicaments enregistrés (AMM initiale ou extension de l'AMM) en 2012 dans le cadre des indications nouvellement autorisées.

Les populations cibles des thérapies ciblées sont le plus souvent de petite taille (population cible cumulée des thérapies ciblées : 5 710 patients par an), révélant principalement une « fragmentation des maladies » à l'ère de la médecine personnalisée (ou médecine de précision). En effet, les voies

31 Situation de la chimiothérapie des cancers - Rapport 2012. Évolution de l'offre des anticancéreux depuis 2004 jusqu'en 2012 (p 57-72). Collection États des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2013.

32 Avastin[®], dans le cancer de l'ovaire en rechute, n'a pas d'avis de la Commission de la transparence publié et à ce titre n'est pas comptabilisée dans cette estimation.

oncogéniques dites « driver » (mutations, transcrits...) visées par les thérapies ciblées peuvent être rares au sein d'une localisation tumorale (par exemple, une translocation de ALK, ciblée par le crizotinib, a été retrouvée chez 3,9 % des patients testés en 2012 et ayant un cancer du poumon non à petites cellules³³).

En outre, les indications thérapeutiques des thérapies ciblées peuvent s'adresser à des patients en échec d'un ou plusieurs traitements, ce qui réduit également la population cible de ces molécules.

Cependant, la place des thérapies ciblées est encore renforcée en 2012 et en 2013 : environ 70 % des indications octroyées sont portées par des thérapies ciblées. À plusieurs titres, ces nouvelles indications confirment le rôle majeur de ces traitements au sein des stratégies thérapeutiques.

La première thérapie ciblée indiquée en cancérologie a eu son AMM en 1998 (le rituximab [MabThera[®]] dans le traitement des lymphomes folliculaires). Depuis, de plus en plus de thérapies ciblées sont mises sur le marché tous les ans, cela est particulièrement le cas ces dernières années³⁴. Sur la base des indications autorisées en 2012-2013, on constate que cette augmentation se traduit en particulier par l'arrivée :

- de nouvelles classes biologiques : les anticorps conjugués³⁵ et une protéine de fusion³⁶ ;
- de molécules agissant sur de nouvelles cibles ou voies moléculaires telles que Alk, BRAF, CD30, Hedgehog, RET... (molécules « first-in-class ») ou des molécules agissant sur une voie moléculaire déjà ciblée par d'autres thérapeutiques mais capables de dépasser des résistances acquises sur cette voie (molécules « next-generation »).

Les indications autorisées en 2012-2013 visent des situations cliniques insuffisamment couvertes par l'arsenal thérapeutique (absence d'alternative médicamenteuse dans l'indication et/ou situation d'échec thérapeutique).

Dans les situations où des alternatives existent, les thérapies ciblées se positionnent de manière variable par rapport aux cytotoxiques. Les thérapies ciblées peuvent être utilisées en association à un traitement déjà disponible pour en améliorer son efficacité (par exemple : association d'un antiangiogénique à une chimiothérapie cytotoxique). Quelques thérapies ciblées remplacent l'alternative médicamenteuse jusqu'alors proposée et deviennent le traitement de référence. Les anti-BRAF sont ainsi devenus le traitement de référence, en première ligne métastatique, chez les patients ayant un mélanome métastatique avec mutation BRAF et rapidement évolutif. Chez les patients à évolutivité lente, ils sont proposés en première ligne ou en deuxième ligne, avant ou après la dacarbazine³⁷.

Par ailleurs, la connaissance des thérapies ciblées et notamment des mécanismes impliqués dans les échecs thérapeutiques s'accroît, et des stratégies thérapeutiques adaptées pour y répondre sont maintenant proposées. Plusieurs types de stratégies peuvent maintenant être distingués³⁸ :

- en cas d'échec, poursuite de la même thérapie ciblée en association à une autre chimiothérapie cytotoxique (par exemple, le bevacizumab [Avastin[®]] dans le cancer colorectal

33 Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2012. Rapport INCa, à paraître.

34 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.

35 Adcetris[®] (brentuximab vedotin) et Kadcyla (trastuzumab emtansine).

36 Zaltrap[®] (aflibercept).

37 Recommandations nationales sur le mélanome cutané métastatique - Synthèse Collection Avis & recommandations, INCa, Boulogne- Billancourt, septembre 2013.

38 Gainor JF, Shaw AT. Emerging Paradigms in the Development of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. J Clin Oncol. 2013 Oct 7.

conformément à son RCP³⁹) ou recours à une thérapie ciblée agissant sur la même voie mais appartenant à une autre classe (par exemple, l'aflibercept [Zaltrap[®]] en deuxième ligne dans le cancer colorectal après échec d'un traitement par bevacizumab) ;

- en cas de résistance, association de plusieurs thérapies ciblées sur la même voie de signalisation (par exemple, association de lapatinib [Tyverb[®]] et trastuzumab dans le cancer du sein après échec d'un traitement par trastuzumab) et peut-être prochainement sur des voies de signalisation complémentaires (par exemple, anti-BRAF et anti-MEK dans le mélanome) ;
- en cas de résistance, recours à une thérapie ciblée « next generation » ayant une efficacité conservée malgré l'apparition d'une résistance acquise (par exemple, ponatinib [Iclusig[®]] chez les patients ayant une mutation T351I).

La méthodologie des essais pivots et le dispositif des ATU permettent d'augmenter la réactivité du système d'accès au marché, mais des freins demeurent.

Tout d'abord, la majorité des indications accordées (20/30) l'ont été sur un critère d'évaluation autre que la survie globale. Bien que la survie globale soit le critère d'évaluation le plus robuste et le plus facile d'interprétation, elle présente des limites méthodologiques. Par rapport à la survie globale (SG), l'utilisation de la survie sans progression (SSP) ou d'un taux de réponse (RO) comme critères intermédiaires d'évaluation dans les essais cliniques permet de réduire la durée de suivi et le nombre de sujets nécessaires, et par voie de conséquence accélère la mise à disposition des traitements. En outre, lorsque l'essai porte sur l'évaluation d'un traitement utilisé en première ligne métastatique, les critères intermédiaires d'évaluation (SSP, RO) permettent de s'affranchir des effets des traitements ultérieurs, ce qui n'est pas le cas de la SG. De ce fait, les critères intermédiaires (SSP, RO) autorisent aisément les *cross over* dans les essais cliniques ; ces derniers garantissent également un accès précoce aux nouvelles thérapeutiques en permettant aux malades randomisés dans les bras contrôles d'en bénéficier en cas de progression. Les autorités sanitaires d'enregistrement des médicaments ont conscience de ces aspects et autorisent la mise sur le marché des traitements anticancéreux sur la base de ces critères intermédiaires lorsqu'elles jugent cela raisonnable^{40,41}.

Des indications thérapeutiques ont été accordées sur la base d'essais non comparatifs, avec un niveau de preuve plus faible que celui habituellement nécessaire pour l'octroi d'AMM. Il s'agissait de médicaments dont le mode d'action repose sur une justification pharmacologique bien appréhendée, ayant démontré un taux de réponse élevé, dans une situation rare et sans alternative thérapeutique disponible. Les AMM accordées dans ces situations ont presque systématiquement été des AMM conditionnelles.

Plus largement, avec l'arrivée de thérapies ciblées visant des mutations ou des voies de signalisation « driver », une réflexion émerge au niveau international pour promouvoir des essais systématiquement « smarter - smaller ». Ces essais seraient conduits dans une population restreinte, uniquement chez des patients présentant l'altération génétique ou phénotypique d'intérêt, et avec un niveau d'exigence volontairement plus élevé sur la quantité d'effet à démontrer pour conclure à un gain thérapeutique. De tels essais supposent qu'un travail conséquent

39 Mise à jour des données du RCP d'Avastin[®] pour inclure les données d'efficacité et de tolérance de l'étude ML1847, le 15 novembre 2012.

40 EMA. Scientific Guideline. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival or disease-free survival in confirmatory trials. EMA/CHMP/27994/2008. Janvier 2013.

41 Shea MB, Roberts SA, Walrath JC, Allen JD, Sigal EV. Use of multiple endpoints and approval paths depicts a decade of FDA oncology drug approvals. Clin Cancer Res. 2013 Jul 15;19(14):3722-31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0316. Epub 2013 May 10.

soit fait en amont pour comprendre les mécanismes biologiques du cancer et pour identifier les patients susceptibles d'être répondeurs à un traitement^{42,43}.

En France, le système des ATU permet de proposer aux patients les nouveaux traitements avant qu'ils soient autorisés. Sur la période 2012-2013, 68 % des nouvelles AMM ont été mises à disposition de façon anticipée par ce dispositif. Cependant, il est difficile de savoir dans quelle mesure l'ATU offre la même qualité de soins (l'utilisation en ATU peut se faire dans une population plus restreinte que celle de l'AMM) et la même diffusion sur le territoire que celle qui sera observée avec l'AMM.

Lorsque le médicament n'est pas disponible par le biais des ATU, sa mise à disposition dépendra des délais post-AMM nécessaires à son évaluation et à la fixation de son prix.

42 Accelerating progress against cancer. ASCO's Blueprint for Transforming Clinical and Translational Cancer Research. Novembre 2011.

43 ASCO Clinically Meaningful Outcomes Working Groups. Defining Clinically Meaningful Outcomes : ASCO Recommendations to Raise the Bar for Clinical Trials. Draft for public comment.

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le nombre de nouveaux cas de cancers a considérablement augmenté entre 1980 et 2012 : + 107,6 % chez l'homme et + 111,4 % chez la femme. Plusieurs éléments y concourent : l'augmentation de la population française et son vieillissement, une meilleure détection des maladies, l'évolution des modes de vie, des comportements et l'environnement. Parallèlement, la survie des personnes atteintes de cancer s'est améliorée, grâce notamment à une détection plus précoce et des 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 à l'augmentation de la prévalence.

Ainsi Le nombre de personnes prises en charge pour chimiothérapie continue d'augmenter ; il est en 2012 en hausse de 2,1 % par rapport à 2011 et de 6,1 % par rapport à 2009.

La progression de l'activité de chimiothérapie pour les établissements de santé porte sur le nombre de séjours et le nombre de séances, qui ont augmenté, respectivement de 2 % et 4,5 % par rapport à 2011. Cette activité est réalisée majoritairement par le secteur public ou privé non commercial, 9 séjours sur 10 et 2 séances sur 3. La répartition de l'activité est, comme l'an dernier, très inégale, ainsi près de 80 % de l'activité sont réalisés par seulement un quart des établissements réalisant au moins une hospitalisation (séances, séjours) pour chimiothérapie. Si le nombre de patients hospitalisés pour chimiothérapie augmente encore entre 2011 et 2012 (+ 2 %), l'activité reste concentrée sur les plus âgés, l'âge médian se situant en 2012 à 64 ans en MCO (âge plus élevé encore en HAD et SSR) et 20 % des personnes soignées ont plus de 75 ans alors qu'elles ne sont que 1,4 % pour les moins de 18 ans.

L'activité de chimiothérapie reste encore marginale en HAD ainsi qu'en SSR (cela représente moins de 2,5 % de l'activité en termes de journées), toutefois la part des soins réalisés en ambulatoire ou à domicile progresse.

Les cancers générant le plus d'hospitalisation pour/avec chimiothérapie sont les cancers de l'appareil digestif, du sein et hématologiques.

Participant à cette amélioration de la prise en charge des patients, de plus en plus d'anticancéreux sont mis sur le marché tous les ans, ce sont majoritairement des thérapies ciblées.

En France, le médicament représente, selon l'IRDES, 18,4 % de la consommation médicale totale en 2012. Il est l'une des premières sources de dépense pour l'Assurance maladie, derrière l'hospitalisation, près de 45 % des dépenses, et les soins ambulatoires 25,3 % des dépenses. Il s'agit donc d'une cible sur laquelle agir pour réduire les dépenses de santé. Différentes actions sont déjà menées en ce sens, et une réduction des dépenses en médicament en France commence à être observée.

Le coût des médicaments anticancéreux fait souvent l'objet de débats dans un contexte où l'on souhaite accélérer l'accès des patients à des molécules de mécanisme innovant comme les thérapies ciblées tout en contenant l'évolution des dépenses. Les dépenses de médicaments anticancéreux ont une évolution différente selon le secteur, en ville ou à l'hôpital, et selon la classe pharmacologique. À l'hôpital, les médicaments anticancéreux sont la première source de dépense pour des médicaments de la liste en sus alors qu'ils ne représentent qu'un pourcentage encore relativement faible de dépense en ville. Toutefois, si le coût total des dépenses consacrées à la liste en sus a augmenté, les dépenses consacrées à des anticancéreux de cette liste ont diminué. À l'inverse, en ville, le montant total des remboursements effectués par l'Assurance maladie a diminué alors que les remboursements effectués pour les médicaments anticancéreux a augmenté. Différentes pistes d'explication peuvent être évoquées pour ce phénomène : à l'hôpital, l'évolution de la liste en sus avec plus de radiations que d'inscriptions de médicaments ; en ville, l'essor des thérapies ciblées, en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés, majoritairement *per os*.

- À l'hôpital :
 - ✓ le montant total des dépenses d'hospitalisation pour chimiothérapie (séjours et séances), pour l'Assurance maladie, hors molécules de la liste en sus, s'est élevé à un peu plus de 1,6 milliard d'euros, en hausse de 5 % par rapport à 2011 ;
 - ✓ les dépenses consacrées par les établissements de santé aux 36 médicaments anticancéreux de la liste en sus sont de 1,4 milliard d'euros, en baisse de 3,7 % par rapport à 2012.

Les thérapies ciblées de la liste en sus sont majoritairement prescrites pour un cancer touchant une localisation ou pour une maladie hématologique maligne pour laquelle la thérapie dispose d'une AMM. Cependant, la ligne de traitement, les médicaments associés, la caractérisation fine de la tumeur (récepteurs, mutations) etc. ne sont pas colligés. Les posologies sont colligées, mais pas analysées. Ainsi on ne peut avoir une vision précise du respect de l'AMM.

La proportion de dépense pour les thérapies ciblées du montant total induit par les médicaments anticancéreux de la liste en sus est homogène dans toutes les régions de France, aux environs de 75 %.

Pour les 23 régions de France, les six anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus sont les mêmes (avec des ordres différents selon les régions). Ces médicaments sont le bevacizumab, le trastuzumab, le rituximab, le pemetrexed, le cetuximab et le bortezomib).

- En ville, le montant total des remboursements effectués par le régime général de l'Assurance maladie (85 % de la population) pour les anticancéreux de la liste de rétrocession est d'environ 240 millions d'euros, représentant une hausse de remboursements par rapport à 2011 de 183 millions d'euros. Pour l'officine, ce montant est de 770 millions d'euros, en hausse de 1 % par rapport à 2011, le régime général de l'Assurance maladie représentant 73 % de la population. En 2012, comme les années précédentes, la part des thérapies *per os* y est majoritaire, environ 80 % des montants.

L'année 2012 a confirmé le fait que le marché des anticancéreux est un marché très dynamique, notamment en termes de nouvelles mises sur le marché. Cela concerne en particulier les thérapies ciblées qui concourent soit à couvrir des besoins thérapeutiques initialement déficitaires ou dépourvus de thérapeutiques efficaces, soit à améliorer la prise en charge des patients en leur proposant des médicaments toujours plus efficaces ou présentant moins d'effets secondaires (ou des effets secondaires de degré moindre). Les thérapies ciblées concernent des populations de plus en plus caractérisées et de plus en plus restreintes.

Il est nécessaire d'anticiper et d'accompagner les innovations thérapeutiques afin de faciliter leur accès précoce par les patients dans les meilleures conditions. Les organisations et les réglementations nationales et européennes doivent évoluer afin de s'adapter à la rapidité d'évolution des modes de prise en charge induits par le développement de la médecine personnalisée.

Ces évolutions concernent notamment :

- la recherche clinique, en élargissant l'accès des patients aux essais cliniques, notamment de phase précoce en favorisant l'émergence d'essais cliniques, trans-organe ;
- les dispositifs réglementaires comme l'ATU qui doivent toujours s'améliorer ;
- les critères d'évaluation des médicaments sur lesquels la réflexion doit se poursuivre pour faciliter l'octroi plus rapide d'AMM qui peuvent être conditionnelles.

Par ses actions, l'INCa facilite l'accès des patients à ces progrès que représentent les thérapies innovantes par la coordination :

- des plateformes de génétique moléculaire qui depuis 2006 permettent aux patients de bénéficier des tests moléculaires innovants quel que soit le lieu de leur prise en charge et de pouvoir ainsi accéder à un traitement adapté ;
- d'un réseau de centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²) : 16 centres en 2012 structurent la recherche clinique précoce ;
- du programme AcSé qui permet à des patients, en l'absence de thérapeutiques validées, de bénéficier de thérapies innovantes quelle que soit l'histologie de leur tumeur.

Les impacts économiques de toutes ces innovations appellent à la promotion d'une politique globale du médicament en cancérologie. Il faut tout à la fois stimuler l'émergence de l'innovation et garantir son accès au plus grand nombre.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES ANTICANCÉREUX INSCRITS SUR LA LISTE EN SUS SUR LAQUELLE A PORTÉ L'ANALYSE DES DÉPENSES DE 2012

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	Voie d'administration	Molécules (DCI)	Noms commerciaux	Remarques
Autres anticancéreux	IV	arsenic trioxyde	TRISENOX®	
		bortezomib	VELCADE®	
		eribuline	HALAVEN®	Inscription 22/03/2012
		pentostatine	NIPENT®	
		porfimer sodium	PHOTOBARR® PHOTOFRIN®	AMM abrogée 20/04/2012
		<i>topotécan</i>	<i>HYCAMTIN®</i>	<i>Radiation 01/03/2013</i>
Cytotoxiques	IV	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®	
		doxorubine liposomale pégylée	CAELYX®	
		fotemustine	MUPHORAN®	
		nélarabine	ATRIANCE®	
		pemetrexed	ALIMTA®	
		pirarubicine	THEPRUBICINE®	Radiation 01/03/2012
		raltitrexed	TOMUDEX®	
		trabectidine	YONDELIS®	
		vinflunine	JAVLOR®	Radiation 01/03/2012
			IV/Per os	<i>idarubicine</i>
Hormonothérapie	IV	fulvestrant	FASLODEX®	Radiation 01/03/2012
Thérapies ciblées	IV	<i>alemtuzumab</i>	<i>MABCAMPATH®</i>	<i>AMM abrogée 08/08/2012</i> <i>Radiation 20/06/2013</i>
		bevacizumab	AVASTIN®	
		cetuximab	ERBITUX®	
		ibritumomab tiutexan	ZEVALIN®	
		ipilimumab	YERVOY®	Inscription 24/04/2012
		ofatumumab	ARZERRA®	Inscription 13/03/2012
		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.

Suite>>

En 2013 ont été inscrits le brentuximab vedotin (Adcetris®) et le cabazitaxel (Jevtana®), n'étant pas inscrits en 2012, ils ne figurent pas sur cette liste, ils n'ont pas généré de dépenses pour la liste en sus en 2012.

À noter qu'en 2013 quatre molécules ont été inscrites sur la liste en sus (cabazitaxel [Jevtana®], brentuximab vedotin [Adcetris®], l'aflibercept [Zaltrap®] et le pertuzumab [Parjeta®]) et quatre (en incluant le lenalidomide) ont été radiées de cette liste.

ANNEXE 2 : LISTE DES ANTICANCÉREUX REMBOURSÉS EN 2012 PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE CLASSÉS SELON LA CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (RETROCED'AM)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	Voie d'administration	Molécules (DCI)	Noms commerciaux	
AUTRES ANTICANCÉREUX	AUTRES VOIES	ALITRETINOINE	PANRETIN®	
		BORTEZOMIB	VELCADE®	
		CARBOPLATINE	CARBOPLATINE®	
		CISPLATINE	CISPLATINE®	
		IRINOTECAN	CAMPTO®	
	PER OS			Génériques de l'IRINOTECAN
		MITOGUAZONE	METHYL®	
		OXALIPLATINE	ELOXATINE®	
			OXALIPLATINE®	
		TOPOTECAN	HYCAMTIN®	
		ALTRETAMINE	HEXASTAT®	
		BEXAROTENE	TARGRETIN®	
		TRETINOINE	VESANOID®	
		MITOTANE	LYSODREN®	
CYTOTOXIQUES	INJECTABLE	AZACITIDINE	VIDAZA®	
		CARMUSTINE	BICNU®	
		CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN®	
		DACTINOMYCINE	COSMEGEN®	
		DOCETAXEL	TAXOTERE®	
			DOCETAXEL	
		DOXORUBICINE	ADRIBLASTINE®	
			CAELYX®	
			DOXORUBICINE®	
		EPIRUBICINE	EPIRUBICINE®	
		ETOPOSIDE	CELLTOP®	
			ETOPOPHOS®	
			ETOPOSIDE	
			VEPESIDE	
		FLUDARABINE	FLUDARA®	
			FLUDARABINE	
		FLURO-URACILE	FLUOROURACILE®	
		GEMCITABINE	GEMCITABINE	
			GEMZAR®	
		IFOSFAMIDE	HOLOXAN®	
		MELPHALAN	ALKERAN®	
		MITOXANTRONE	MITOXANTRONE®	
		PACLITAXEL	PACLITAXEL	
			TAXOL®	
		PEMETREXED	ALIMTA®	
		RALTITREXED	TOMUDEX®	
		THIOTEPA	THIOTEPA®	
VINDESINE	ELDISINE®			
VINFLUNINE	JAVLOR®			
ORALE	LOMUSTINE	BELUSTINE®		

		TEMOZOLOMIDE	TEMODAL [®]
			TEMOZOLOMIDE
		TIOGUANINE	LANVIS [®]
		VINORELBINE	NAVELBINE [®]
			VINORELBINE
HORMONOTHÉRAPIE	ORALE	ABIRATERONE	ZYTIGA [®]
THÉRAPIES CIBLÉES	INJECTABLE	ALEMTUZUMAB	MABCAMPATH [®]
		RITUXIMAB	MABTHERA [®]
		TRASTUZUMAB	HERCEPTIN [®]
	ORALE	EVEROLIMUS	AFINITOR [®]
		SORAFENIB	NEXAVAR [®]
		SUNITINIB	SUTENT [®]
		VEMURAFENIB	RO5185426 ⁴⁴ /ZELBORAF [®]

44 Le vemurafenib a obtenu son AMM au courant de l'année 2012, il ne devait alors pas être délivré sous son nom commercial.

ANNEXE 3 : LISTE DES ANTICANCÉREUX DISPENSÉS EN VILLE REMBOURSÉS PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE EN 2012, CLASSÉS SELON LA CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (MEDIC'AM)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	Voie d'administration	Molécules (DCI)	Noms commerciaux	
AUTRES ANTICANCÉREUX	AUTRES	METHYLE AMINOLEVULINATE	METVIXIA®	
		MILTEFOSINE	MILTEX®	
	INJECTABLE	ASPARAGINASE	KIDROLASE®	
		METHOTREXATE	LEDERTREXATE ...	
	PER OS	BEXAROTENE	TARGETIN®	
		ESTRAMUSTINE	ESTRACYT®	
		HYDROXYCARBAMIDE	HYDREA®	
		PROCARBAZINE	NATULAN®	
		TOPOTECAN	HYCANTIN®	
CYTOTOXIQUE	AUTRES	FLUORO-URACILE	EFUDIX®	
		MITOMYCINE	AMETYCINE®	
	INJECTABLE	BLEOMYCINE	BLEOMYCINE ROGER BELLON	
		CHLORMETHINE	CARYOLYSINE®	
		CLADRIBINE	LITAK®	
		CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN ASTA®	
		CYTARABINE	ARACYTINE®	
		FLUORO-URACILE	FLUOROURACILE ICN	
		FOTEMUSTINE	MUPHORAN®	
		MITOMYCINE	AMETYCINE®	
		PIRARUBICINE	THEPRUBICINE®	
		VINBLASTINE	VELBE®	
		VINCRISTINE	ONCOVIN®	
			VINCRISTINE FAULDING	
		PER OS	ALTRETAMINE	HEXASTAT®
			BUSULFAN	MYLERAN®
			CAPECITABINE	XELODA®
	CHLORAMBUCIL		CHLORAMINOPHENE®	
	CYCLOPHOSPHAMIDE		ENDOXAN ASTA®	
	ETOPOSIDE		CELLTOP®	
			VEPESIDE®	
	FLUDARABINE		FLUDARA®	
	IDARUBICINE		ZAVEDOS®	
	MELPHALAN		ALKERAN®	
	MERCAPTOPYRINE		PURINETHOL®	
	TEGAFUR EN ASSOCIATION		UFT®	
	VINORELBINE	NAVELBINE®		
HORMONOTHÉRAPIE	INJECTABLE	BUSERELINE	BIGONIST®	
			SUPREFACT	
		DEGARELIX	FIRMAGON®	
		FOSFESTROL	ST 52®	
		FULVESTRANT	FASLODEX®	
		GOSERELINE	ZOLADEX®	
		LEUPRORELIN	ELIGARD®	

			ENANTONE LP
		MÉDROXYPROGESTERONE	DEPO PRODASONE
			FARLUTAL®
		TRIPTORELINE	DECAPEPTYL®
			GONAPEPTYL®
PER OS		ABIRATERONE	ZYTIGA®
		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®
			Génériques du FLUTAMIDE
			PROSTADIREX
		LETROZOLE	FEMARA®
			Génériques du LETROZOLE
		MEDROXYPROGESTERONE	FARLUTAL®
		MEGESTROL	MEGACE®
		NILUTAMIDE	ANANDRON®
		TAMOXIFENE	KESSAR®
			NOLVADEX®
			TAMOFENE
			Génériques du TAMOXIFENE
		TOREMIFENE	FARESTON®
THÉRAPIES CIBLÉES	PER OS	DASATINIB	SPRYCEL®
		ERLOTINIB	TARCEVA®
		EVEROLIMUS	AFINITOR®
		GEFITINIB	IRESSA®
		IMATINIB	GLIVEC®
		LAPATINIB	TYVERB®
		NILOTINIB	TASIGNA®
		SORAFENIB	NEXAVAR®
		SUNITINIB	SUTENT®

ANNEXE 4 : LISTE DES CODES CCAM DE CHIMIOTHÉRAPIE

Code CCAM	Libellé
ABLB006	Séance d'administration intraventriculaire ou intrakystique cérébrale d'agent pharmacologique anticancéreux, par un dispositif implanté
AFLB003	Séance d'injection intrathécale d'agent pharmacologique anticancéreux, par voie transcutanée
AFLB013	Séance d'administration intrathécale d'agent pharmacologique anticancéreux, par un dispositif implanté
EBLF002	Injection intra-artérielle cervicocéphalique in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux, par voie artérielle transcutanée
EBLF003	Injection intra-artérielle cervicocéphalique in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux, par voie artérielle transcutanée
ECLF005	Injection intra-artérielle in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux au membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
ECLF006	Injection intra-artérielle in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux au membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
EDLF014	Injection intra-artérielle hépatique in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux non radio-isotopique sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLF015	Injection intra-artérielle hépatique in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux non radio-isotopique sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLF016	Injection intra-artérielle hépatique in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux non radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLF017	Injection intra-artérielle hépatique in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux non radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLF018	Injection intra-artérielle rénale in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLF019	Injection intra-artérielle rénale in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLF020	Injection intra-artérielle rénale in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLF021	Injection intra-artérielle rénale in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EELF004	Injection intra-artérielle in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux au membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
EELF005	Injection intra-artérielle in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux au membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
GGLB001	Séance d'injection intrapleurale d'agent pharmacologique anticancéreux, par voie transcutanée
GGLB008	Séance d'administration intrapleurale d'agent pharmacologique anticancéreux, par un dispositif implanté
HPLB002	Séance d'injection intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux, par voie transcutanée
HPLB003	Administration intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux avec hyperthermie (chimiohyperthermie anticancéreuse intrapéritonéale), sous anesthésie générale

HPLB007	Séance d'administration intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux, par un dispositif implanté
ZZLF004	Administration locorégionale d'agent pharmacologique anticancéreux par voie artérielle, avec CEC, avec hyperthermie
ZZLF900	Séance d'administration locorégionale intrartérielle d'agent pharmacologique anticancéreux par un dispositif implanté, sans CEC, sans hyperthermie

ANNEXE 5 : DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES CINQ ANTICANCÉREUX LES PLUS COÛTEUX POUR LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ PUBLICS ET PRIVÉS EN FRANCE EN 2012

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

- le 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) ;
- le bevacizumab, en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. (ASMR V) ;
- le bevacizumab, en association à la capecitabine, 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 douze derniers mois doivent être exclus d'un traitement par Avastin® en association à la capecitabine ;
- le 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) ;
- le 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) ;
- le 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) ;
- le 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 en 2013. 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 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 (ASMR III) ;
- il est inscrit sur la liste en sus depuis mai 2005.

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 (niveau d'ASMR non déterminé lors de l'évaluation) ;
- 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 (niveau d'ASMR non déterminé lors de l'évaluation) ;
- 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 (niveau d'ASMR non déterminé lors de l'évaluation).

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 capecitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique (ASMR IV).

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.

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 résécable 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'irinotécan (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.

ANNEXE 6 : ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES DES CINQ ANTICANCÉREUX LES PLUS COÛTEUX POUR L'OFFICINE EN FRANCE EN 2012

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 invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs (ASMR III) ;
- prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant invasif à un stade avancé chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant cinq 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 après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle), ayant été préalablement traitée par antiestrogènes (non retrouvé) ;
- traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée (nouvelle indication obtenue le 29 avril 2013). 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 deux à trois 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 α (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 tumours*) 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 dermatofibrosarcoma 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 fondée 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, 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 de 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 maximale de six 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 (SMR insuffisant pour avoir une ASMR) ;
- 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.

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 7: 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 26 novembre 2013

Médicaments	Molécules	Date AMM	Localisation	Inscription liste en sus
2004				
Zevalin®	ibritumomab tiutexan	Janvier 2004	Hématologie (thérapie ciblée)	Oui
Faslodex®	fulvestrant	Mars 2004	Sein	Oui Radié (03/2012)
PhotoBarr®	porfimer sodium	Mars 2004	ORL	Oui
Velcade®	bortezomib	Avril 2004	Hématologie	Oui
Lysodren®	mitotane	Avril 2004	Carcinome corticosurrénalien	Non
Erbitux®	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
Eligard®	acétate de leuproréline	Mars 2005	Prostate (hormonothérapie)	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®	trabectedine	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	Septembre 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®	thiotepa	Mai 2010	Tumeurs solides (cytotoxique)	Non	
Levact®	bendamustine	Juillet	LLC, LNH, MM (cytotoxiques)	Oui	
Vantas®	acétate d'histreline ⁴⁵	Juillet	Prostate (hormonothérapies)	Non	
2011					
Halaven®	eribuline	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®	dimaléate de pixantrone	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	
Adcetris®	brentuximab vedotin	Octobre 2012	Lymphome (thérapie ciblée)	Non	
2013					
Zaltrap®	aflibercept	Février 2013	Colorectum	Non	

45 L'acétate d'histreline 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 H01CA03 (H = préparations 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 vu 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 tout médecin.

(thérapie ciblée)				
Perjeta®	pertuzumab	Mars 2013	Sein métastatique (tThérapie ciblée)	Non
Bosulif®	bosutinib	Mars 2013	LMC (thérapie ciblée)	Non
Xtandi®	enzalutamide	Juin 2013	Prostate	Non
Iclusig®	ponatinib	Juillet 2013	LMC/LAL (thérapie ciblée)	Non
Erivedge®	vismodegib	Juillet 2013	Carcinomes (autres anticancéreux)	Non
Stivarga	regorafenib	Août 2013	Colorectal (Thérapie ciblée)	Non
Tafinlar	dabrafenib	Août 2013	Mélanome (thérapie ciblée)	Non
Giotrif®	afatinib	Septembre 2013	Poumon (CBNPC) (thérapie ciblée)	Non
Kadcyla®	ado-trastuzumab emtansine	Septembre 2013		Non

Au total :

- 54 molécules « anticancéreuses » ont obtenu une première AMM européenne en oncologie depuis le 1^{er} janvier 2004.
- Parmi elles, 10 nouvelles molécules anticancéreuses ont été mises sur le marché depuis le 1^{er} janvier 2013.

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 (Temodal®) ;
 - ✓ topotecan (Hycamtin®) ;
 - ✓ 6-mercaptopurine monohydrate (Xaluprine®) ;
- les médicaments qui ne sont pas des antinéoplasiques à proprement parler, mais qui possèdent 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 ;
 - ✓ hydroxycarbamide (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 :
 - ✓ lenalidomide (Revlimid[®]), 2008 ;
 - ✓ thalidomide (Thalidomide[®]), 2008 (ancienne forme 1994) ;
 - ✓ dichlorhydrate d'histamine (Celpene[®]), 2008 ;
 - ✓ mifamurtide (Mepact[®]), 2009 ;
 - ✓ pomalidomide (Imnovid[®]), 2013 ;
 - ✓ sipuleucel-T (Provenge[®]), 2013 ;
- les médicaments dont la procédure d'enregistrement était nationale :
 - ✓ méthyle aminolevulinate (Metvixia[®]), 2006 ;
 - ✓ amsacrine (Amsalyo[®]), 2004.

ANNEXE 8 : LE CRIZOTINIB

Nom et dispensation

Le crizotinib (Xalkori®) est une thérapie *per os* qui ne peut être prescrite et dispensée qu'à l'hôpital (prescription réservée aux seuls oncologues et cancérologues).

Classification

Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase de la kinase ALK appartenant à la classe des thérapies ciblées (code ATC L01XE16).

Données réglementaires

Le médicament est issu d'une procédure centralisée ayant obtenu son AMM le 23/10/2012 pour « *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* ».

Le 3 avril 2013, la Commission de la transparence a donné un SMR important au médicament dans cette indication ainsi qu'un niveau III d'ASMR (pour information, la population cible du médicament alors validée était de 630 patients/an).

Remarques générales

L'avis fait par l'EMA à la Commission européenne était de délivrer une AMM conditionnelle, ainsi l'AMM sera renouvelée annuellement jusqu'à ce que les obligations du laboratoire (Pfizer Ltd.) soient remplies.

Le rapport bénéfice/risque a été considéré comme positif dans l'indication proposée sur la base d'études non contrôlées et d'une amélioration de la survie sans progression de 4,7 mois statistiquement et cliniquement significative en comparaison à une chimiothérapie de deuxième ligne classique.

Autorisation temporaire d'utilisation

En France, le crizotinib a été mis à disposition dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis le 18 novembre 2010 et d'une ATU de cohorte depuis le 2 avril 2012. À la date du 12 avril 2012, 116 ATU nominatives et 14 ATU de cohorte ont été octroyées dans la même indication.

Afin d'encadrer les ATU nominatives délivrées pour le crizotinib, un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) a été validé par l'Afssaps le 13 juillet 2011.

En avril 2012, l'AFSSAPS disposait des données suivantes :

depuis le 18 novembre 2010, 130 patients ont bénéficié d'une ATU de crizotinib en France, dont 100 dans le cadre du PUT. Tous sauf 7 présentaient un CBNPC ALK+ (ALK réarrangé) localement avancé ou métastatique en échec d'au moins une ligne thérapeutique :

- la majorité des patients est de sexe masculin (n = 65, 52,0 %) ;
- l'âge moyen est de 55 ans (15 à 87 ans) ;
- la majorité des patients présente un PS ECOG 0/1 (n = 86 ; 76,1 %) ;
- principales localisations métastatiques : osseuses (n = 49 ; 41,2 %), cérébrales (n = 48 ; 40,3 %), ou affectant d'autres organes que l'os, le cerveau, le foie, la plèvre, la glande surrénale (n = 59 ; 49,6 %) ;
- les traitements antérieurs : 48,3 % (n = 56) des patients ont reçu le crizotinib en seconde ligne, 50 % (n = 58) des patients l'ont reçu en troisième ligne et plus. Deux patients ont reçu une première ligne de chimiothérapie pendant moins d'un mois en raison de problèmes de tolérance, et ont débuté par la suite le crizotinib en ATU ;
- quatre patients n'ont jamais commencé le traitement, et les données de suivi sont disponibles pour 67 patients (56,3 %) ;

- le crizotinib a été interrompu chez 28 patients (23,5 %), dont 17 en raison d'une progression de la maladie ;
- pour 36 patients, une évaluation radiologique documentée est disponible :
 - ✓ réponses partielles : 25 patients (69,4 %) ;
 - ✓ stabilisation de la maladie : 9 patients (25,0 %) ;
 - ✓ réponse métabolique complète sur TEP: 1 patient (2,8 %).

Les symptômes étaient contrôlés pour 24 patients (61,5 %) des 39 patients ayant un suivi documenté.

La durée médiane du traitement est estimée à 2,92 mois (0,13-10 mois) (données non matures).

Données disponibles

Concernant les données disponibles, le dossier déposé par la firme comportait les éléments suivants :

- étude 1001 de phase I/II ;
- étude 1005 de phase II ;
- une étude de phase III (étude 1007) comparative versus chimiothérapie classique par docetaxel ou pemetrexed.

AMM conditionnelle

- au dépôt des résultats d'une étude comparative versus chimiothérapie standard (pemetrexed ou docetaxel) dans l'indication (étude 1007) ;
- à la soumission de données mises à jour de sécurité et d'efficacité des études 1001 et 1005 ;
- à la soumission d'une revue de sécurité des principaux troubles hépatiques graves rapportés dans les études principales.

Plan de gestion des risques (PGR)

- effets importants, suivis des effets majeurs issus des essais cliniques :
 - ✓ hépatotoxicité ;
 - ✓ pneumopathie interstitielle ;
 - ✓ troubles visuels ;
 - ✓ bradycardie ;
 - ✓ allongement de l'intervalle QT ;
- effets potentiellement importants : risques potentiels : kystes rénaux, œdème, leucopénie, photosensibilité, neuropathie, troubles de la reproduction ;
- informations manquantes :
 - ✓ patients insuffisants hépatiques ;
 - ✓ patients insuffisants rénaux ;
 - ✓ population âgée ;
 - ✓ population pédiatrique ;
 - ✓ femmes enceintes, allaitant ou en âge de procréer ;
 - ✓ inhibiteurs/inducteurs du CYP3A et substrats de la glycoprotéine p, inhibiteurs de la pompe à protons et les anti-H2 ;
 - ✓ patients avec traitement au long cours.

ANNEXE 9 : ACTUALITÉS RÉGLEMENTAIRES EN 2013

◆ Nouveaux médicaments (nouvelles AMM)

Au cours de l'année 2013, neuf nouvelles molécules ont reçu une autorisation de mise sur le marché par la Commission européenne. Il s'agit de :

Per os :

- bosutinib (Bosulif[®]) : thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase), en mars 2013, indiquée pour « le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés » ;
- enzalutamide (Xtandi[®]) : hormonothérapie, en juin 2013, indiqué pour « 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 » ;
- ponatinib (Iclusig[®]) : thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase), en juillet 2013, indiquée pour « le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés » ;
- vismodegib (Erivedge[®]) : autre anticancéreux, en juillet 2013, indiqué pour « le traitement des patients adultes atteints de :
- carcinome basocellulaire métastatique symptomatique ;
- carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées » ;
- regorafenib (Stivarga[®]) : autre anticancéreux, en août 2013, indiqué pour « le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR » ;
- dabrafenib (Tafinlar[®]) : autre anticancéreux, en août 2013, indiqué « monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 » ;
- afatinib (Giotrif[®]) : autre anticancéreux, en septembre 2013, indiqué « en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR ».

IV :

- aflibercept (Zaltrap[®]) : thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase), en février 2013, « en association avec la chimiothérapie irinotecan-5-fluoro-uracile-acide folinique (FOLFIRI) est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine » ;
- pertuzumab (Perjeta[®]) : thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase), en mars 2013, « indiqué en association au trastuzumab et au docetaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique ».

◆ 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). Au cours de l'année 2013, sept molécules ont été évaluées pour une primo-inscription. Il s'agit de : aflibercept, pertuzumab, pixantrone, brentuximab vedotin, decitabine, axitinib et crizotinib. Quatre médicaments ont été évalués pour des extensions d'indication : everolimus, trastuzumab, abiraterone et pazopanib. Trois anticancéreux ont été réévalués pour renouvellement en 2013 par la Commission de la transparence : medroxyprogesterone, leupopreline et nilutamide ; et trois ont été réévaluées : megestrol (pour son SMR) et trabectedine (pour son ASMR), pazopanib (pour son SMR).

> Primo-inscription de molécules et évaluations des extensions d'AMM

Primo-inscriptions

- axitinib (Inlyta[®]), avis du 9 janvier, pour ses indications, « Inlyta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib » (**SMR important, ASMR non déterminé**) et « Inlyta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur ou cytokine » (**SMR important, ASMR IV**) ;
- decitabine (Dacogen[®]), avis du 6 février, pour son indication « Dacogen est 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 » (**SMR important, ASMR IV**) ;
- brentuximab vedotin (Adcetris[®]), avis du 6 mars, pour ses indications « Adcetris est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte après greffe autologue de cellules souches (ASCT) » (**SMR important, ASMR III**), « Adcetris est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement » (**SMR important, ASMR III**) et « Adcetris est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte » (**SMR important, ASMR III**) ;
- crizotinib (Xalkori[®]), avis du 3 avril, pour son indication « 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 » (**SMR important, ASMR III**) ;
- pixantrone (Pixuvri[®]), avis du 10 juillet, pour son indication « 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 » (**SMR faible, ASMR V**) ;
- aflibercept (Zaltrap[®]), avis du 24 juillet, pour son indication « Zaltrap en association avec la chimiothérapie irinotecan-5-fluoro-uracile-acide folinique (FOLFIRI) est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine » (**SMR important, ASMR V**) ;
- pertuzumab (Parjeta[®]), avis du 24 juillet, pour son indication « Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docetaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique » (**SMR faible, ASMR III**).

Inscriptions des extensions d'AMM

- pazopanib (Votrient[®]), avis du 9 janvier, pour son indication « Votrient est indiqué dans le 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 douze mois suivant un traitement (néo)adjuvant » (**SMR important, ASMR IV**) ;

- trastuzumab (Herceptin[®]), avis du 9 janvier, pour son indication « Herceptin est indiqué dans le 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 » (**SMR important, ASMR non déterminé**) ;
- everolimus (Afinitor[®]), avis du 3 avril, pour son indication « Afinitor est indiqué dans le 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 » (**SMR faible, ASMR V**) ;
- abiraterone (Zytiga[®]), avis du 12 juin, pour son indication « ZYTIGA est indiqué 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 asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée » (**SMR important, ASMR IV**).

> **Rénouveaulement de l'inscription des molécules aux collectivités locales**

- leupopreline (Eligard[®]), avis du 3 avril ;
- nilutamide (Anandron[®]), avis du 15 mai ;
- medroxyprogesterone (Depo-Prodasone[®]), avis du 18 septembre.

> **Réévaluation de molécules**

- trabectedine (Yondelis[®]), avis du 24 juillet, pour son indication traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome. La trabectedine conserve son **ASMR V** et son **SMR important** obtenus en avril 2008 ;
- megestrol (Megace[®]), avis du 18 septembre, le SMR de son indication de traitement palliatif des carcinomes du sein. MEGACE, qui ne peut remplacer un traitement chirurgical, radiothérapique ou chimiothérapique dans le cas où celui-ci est indiqué, a été réévalué. En septembre 2010, un **SMR modéré** lui avait été donné, il sera dorénavant **faible** ;
- pazopanib (Votrient[®]), avis du 26 juin, pour son indication « Votrient est indiqué en 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 » (**SMR faible en première ligne, SMRI en deuxième ligne ; ASMR V en première ligne**).

◆ **Inscriptions et radiations d'anticancéreux 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

Quatre molécules ont été inscrites sur la liste en sus en 2013 :

- cabazitaxel (Jevtana[®]) ;
- brentuximab vedotin (Adcetris[®]) ;
- aflibercept (Zaltrap[®]) ;
- pertuzumab (Perjeta[®]).

Radiation

Quatre molécules ont été radiées de la liste en sus en 2013 :

- topotecan (Hycamtin[®]) ;
- lenalidomide (Revlimid[®]) ;

- idarubicine (Zavedos®) pour les formes orales ;
- alemtuzumab (MabCampath®).

À noter que l'alemtuzumab est le seul anticancéreux qui a été radié en dehors de la période habituelle (1^{er} mars). Il a en effet été radié fin juin 2013.

ANNEXE 10 : 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 11 : DÉCRET N° 2012-742 DU 9 MAI 2012 RELATIF AUX RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION DES SPÉCIALITES 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 n° 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,

Décrète :

Art. 1^{er}. – Au chapitre I^{er} du titre II du livre I^{er} 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 État ;

« 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. »

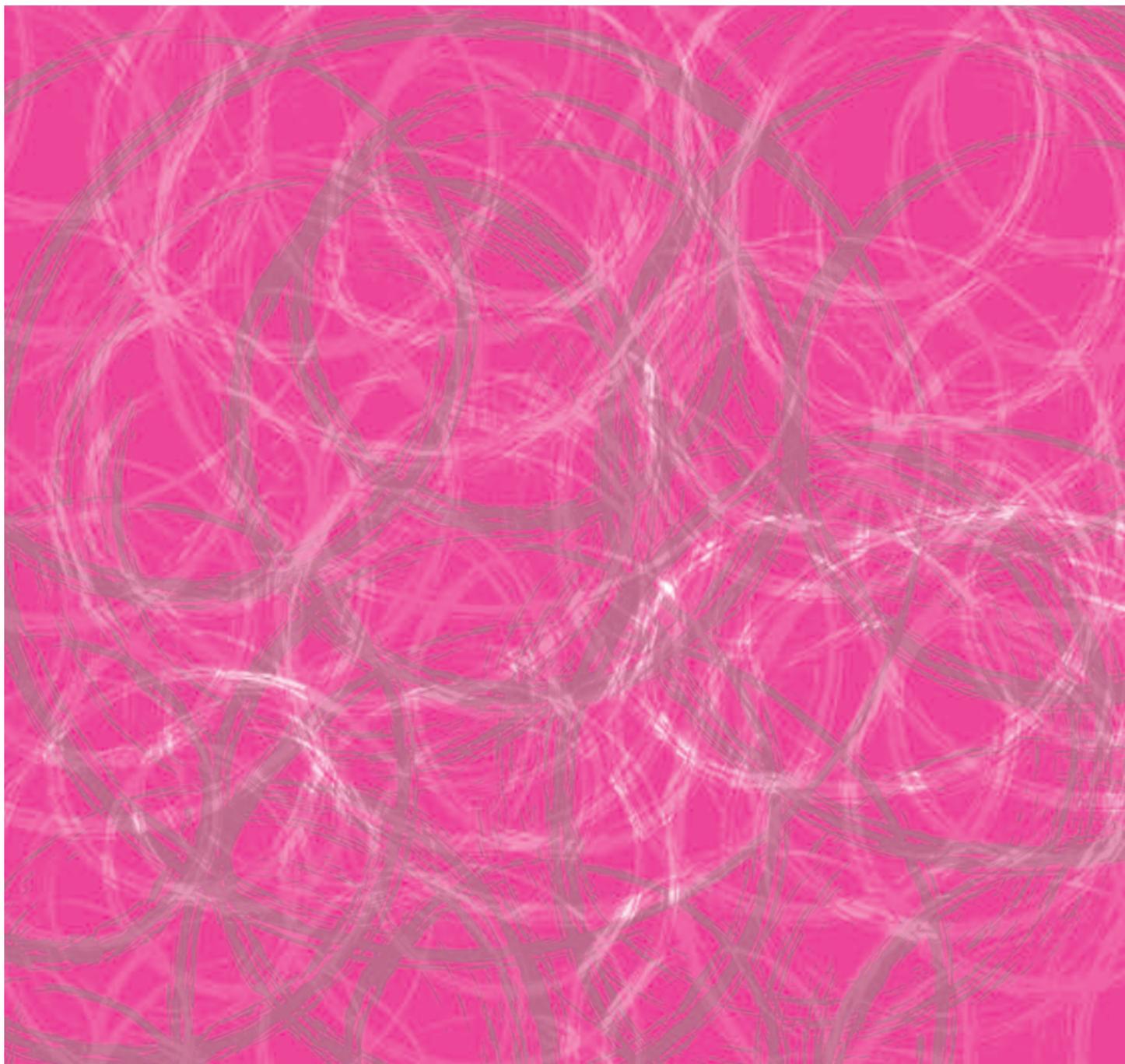
Art. 2. – Le ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé et la secrétaire d'État auprès du ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé, chargée de la Santé, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

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



Édité par l'Institut national du cancer
Conception/Réalisation : Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren: 185 512 777
ISSN 1760-7248
ISBN : 978-2-37219-014-5
ISBN net : 978-2-37219-015-2

DÉPÔT LÉGAL AVRIL 2014

Plus d'informations sur l'Institut
et le Plan cancer 2014-2019 sur
e-cancer.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

ETASITCHIM14

