



Situation de la chimiothérapie des cancers en 2011

COLLECTION
Rapports & synthèses

ANALYSE DES ÉVOLUTIONS
RÉCENTES DE LA PRATIQUE
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
DES CANCERS EN FRANCE

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

Ce document est téléchargeable sur le site :

www.e-cancer.fr

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

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

Action 21.1 : Faciliter l'accès aux traitements par molécules innovantes

RÉDACTEURS :

- Benoît MOURLAT, département médicament, Direction des soins et de la vie des malades, Institut national du cancer
- Dr Stéphanie GATHION, département parcours de soins et vie des malades, Direction des soins et de la vie des malades, Institut national du cancer
- Frédérique NOWAK, mission anatomopathologie et génétique, Direction des soins et de la vie des malades, Institut national du cancer
- Dr Natalie HOOG-LABOURET, département médicament, Direction des soins et de la vie des malades, Institut national du cancer

Ce document doit être cité comme suit : ©*Situation de la chimiothérapie des cancers en 2011*. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2012.

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

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	4
MÉTHODOLOGIE	5
1. DONNÉES D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ DES CANCERS EN FRANCE : AUGMENTATION DU NOMBRE DE MALADES TRAITÉS POUR CANCER ET DIMINUTION DU TAUX DE MORTALITÉ	8
2. ANALYSE DES DONNÉES D'ACTIVITÉS DE CHIMIOTHÉRAPIE	10
2.1 Le nombre de patients pris en charge par chimiothérapie augmente : plus de 260 000 malades ont reçu une chimiothérapie en 2010 (+ 20 % par rapport à 2005)	10
2.2 Le nombre de nouvelles molécules anticancéreuses mises sur le marché depuis 2004 et augmentation du nombre de thérapies ciblées disponibles	11
2.3 Le nombre de séjours et de séances pour chimiothérapie selon la catégorie d'établissements publics ou privés continue à progresser (+ 2,9 % par rapport à 2009)	13
2.4 Répartition du nombre des patients pris en charge pour une chimiothérapie en fonction de l'âge en 2010	14
2.5 Répartition du nombre de séjours et de séances pour chimiothérapie en fonction de la localisation cancéreuse	15
3. ANALYSE DES DÉPENSES DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES DE LA LISTE EN SUS EN MILIEU HOSPITALIER	16
3.1 Dans les établissements MCO publics	17
3.2 Dans les établissements MCO privés	20
3.3 Dans les établissements HAD	22
4. ANALYSE DES DÉPENSES DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES ADMINISTRÉES EN VILLE (HORS HAD) POUR LA SECTION DU RÉGIME GÉNÉRAL : « MOLÉCULES <i>PER OS</i> »	24
5. DONNÉES EUROPÉENNES ET INTERNATIONALES SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE EN SUS	28
6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	31
ANNEXES	34
● Liste des anticancéreux inscrits sur la liste « hors GHS » en 2010 (DCI) et ayant servi de base à l'analyse des données 2010 du rapport	34
● Nouvelles molécules mises sur le marché depuis janvier 2004 ayant une première AMM européenne en cancérologie	35
● Évolution réglementaire des médicaments anticancéreux de la liste en sus ayant une forte croissance des dépenses	36
● Indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché des cinq molécules anticancéreuses orales les plus prescrites (en euros)	39

PRÉAMBULE

Ce document recense et analyse les évolutions récentes de la pratique de la chimiothérapie des cancers en France.

Le terme chimiothérapie se réfère généralement à l'emploi de molécules cytotoxiques, qui bloquent la croissance des cellules en phase de multiplication rapide. Dans ce document, les « nouvelles molécules », issues ou non des biotechnologies, dont les mécanismes d'action sont plus ciblés sur des altérations biologiques présentes dans des sous-groupes de cancers, font également partie des chimiothérapies antitumorales. Ces molécules sont souvent désignées sous le terme de thérapies ciblées.

Ce rapport est destiné à favoriser une vision partagée de la situation de cette pratique de soins dans le contexte de l'évolution des besoins, des pratiques, des coûts et de l'espoir légitime porté par le flux d'innovations offertes aux patients traités pour ces affections.

Ce document se réfère non seulement à la pratique de la chimiothérapie intraveineuse dans les établissements de santé, mais souligne les évolutions rapides de la chimiothérapie orale prescrite par les spécialistes de ces établissements et prise à domicile. Les données économiques et de pratique analysées sont centrées sur l'usage de certaines molécules, traçantes de pratiques innovantes, largement accessibles en France, sous réserve de respecter les « référentiels de bon usage » produits par l'INCa et l'Afssaps¹.

L'analyse économique est dans la continuité des rapports précédemment publiés et s'attache essentiellement à actualiser les données d'activité et de dépenses des établissements de santé.

Cette année, les dépenses des molécules anticancéreuses de la liste en sus du secteur hospitalier privé et les dépenses des molécules anticancéreuses du secteur ville sont présentées. Une synthèse des éléments de comparaison européenne et internationale est également introduite dans ce rapport. Cette analyse se fait dans un cadre évolutif notamment avec la publication de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

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

1. Les données économiques proviennent de l'analyse de la base ATIH/PMSI 2005-2010 et de la base ATIH/RSFA 2010 : cette base inclut la consommation de molécules de la « liste en sus des GHS » pour les établissements publics et privés. Ont été aussi utilisées les données issues du rapport de l'Afssaps (septembre 2011) : « Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010 ».

MÉTHODOLOGIE

CLASSIFICATION DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES

Depuis 2004 et la mise en application de la tarification à l'activité, le financement des établissements de santé est basé sur le principe d'un forfait : le GHS, groupe homogène de séjour. Certaines molécules sont financées en sus de ce forfait. C'est le cas pour les molécules inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation dite liste en sus ou liste « hors GHS ».

- Les molécules anticancéreuses de **la liste des médicaments « hors GHS » ont été classées** en fonction de leur mécanisme pharmacologique dans trois catégories.
 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 sous le terme « CYTOTOXIQUE ». Les classes pharmacothérapeutiques incluses dans ce groupe sont les suivantes : les antimétabolites, les alkylants, les inhibiteurs de topoisomérases, les alcaloïdes et taxanes.
 2. Les chimiothérapies dites ciblées, en 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 sous le terme « THÉRAPIE CIBLÉE² ». Cette catégorie est représentée actuellement dans la liste en sus par une seule classe pharmacothérapeutique : les anticorps monoclonaux. En effet, les molécules de la classe pharmacothérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase ont une présentation sous forme orale et sont majoritairement dispensées en ville. De ce fait, elles ne sont pas inscrites sur la liste en sus qui est une modalité dérogatoire de financement des molécules onéreuses à l'hôpital.
 3. Les molécules anticancéreuses dont le mode d'action n'est pas défini par les deux groupes ci-dessus sont nommées dans le document sous le terme « AUTRES ANTICANCÉREUX ». Cette catégorie correspond à des médicaments ayant des modes d'action différents (exemple : inhibiteur du protéasome).



2. A noter que dans les rapports précédents ce groupe portait le terme « biothérapie ».

La liste des médicaments et leur classification sont présentées en annexe.

- Les molécules anticancéreuses **administrées en ville ont été classées** en fonction de leur mécanisme pharmacologique dans quatre catégories.
 1. Les traitements médicamenteux ayant une action anticancéreuse en bloquant les hormones de l'organisme pour éviter qu'elles stimulent le cancer. Cette catégorie est nommée dans le document sous le terme « HORMONOTHÉRAPIE ». Les classes pharmacothérapeutiques incluses dans ce groupe sont les suivantes : les antiœstrogènes, les antiandrogènes, les œstrogènes et les progestatifs.
 2. 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 « cytostatique ». Cette catégorie est nommée dans le document sous le terme « CYTOTOXIQUE ». Les classes pharmacothérapeutiques incluses dans ce groupe sont les suivantes : les anti-métabolites, les alkylants, les alcaloïdes et les agents intercalants.
 3. La chimiothérapie dite ciblée correspond aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Cette catégorie est nommée dans le document sous le terme « THÉRAPIE CIBLÉE ». Cette catégorie est représentée actuellement dans le secteur « ville » par une seule classe pharmacothérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase.
 4. Cette catégorie correspond aux molécules anticancéreuses dont le mode d'action n'est pas défini par les deux groupes ci-dessus. Cette catégorie est nommée dans le document sous le terme « AUTRES ANTICANCÉREUX ». Elle correspond à des médicaments ayant des modes d'action différents.

CHAMPS DES DONNÉES ÉTUDIÉES

Les données de consommation présentées dans ce document ont pour source la base actualisée ATIH/PMSI 2006-209 et la base ATIH/PMSI 2010 pour le secteur public d'une part, et la base ATIH/RSFA 2010 pour le secteur privé d'autre part.

Le traitement des données a été réalisé par l'INCa.

Ces données couvrent les médicaments anticancéreux inscrits sur la liste « hors GHS » et analysent les dépenses dans les établissements publics et ESPIC, et privés.

Les données d'activité présentées dans ce document ont pour source la base actualisée ATIH/PMSI 2002-2009 et la base ATIH/PMSI 2010.

Le traitement des données a été réalisé par l'INCa.

Ces données d'activité couvrent l'ensemble des patients qui ont été admis à l'hôpital pour une chimiothérapie (diagnostic principal « chimiothérapie »).

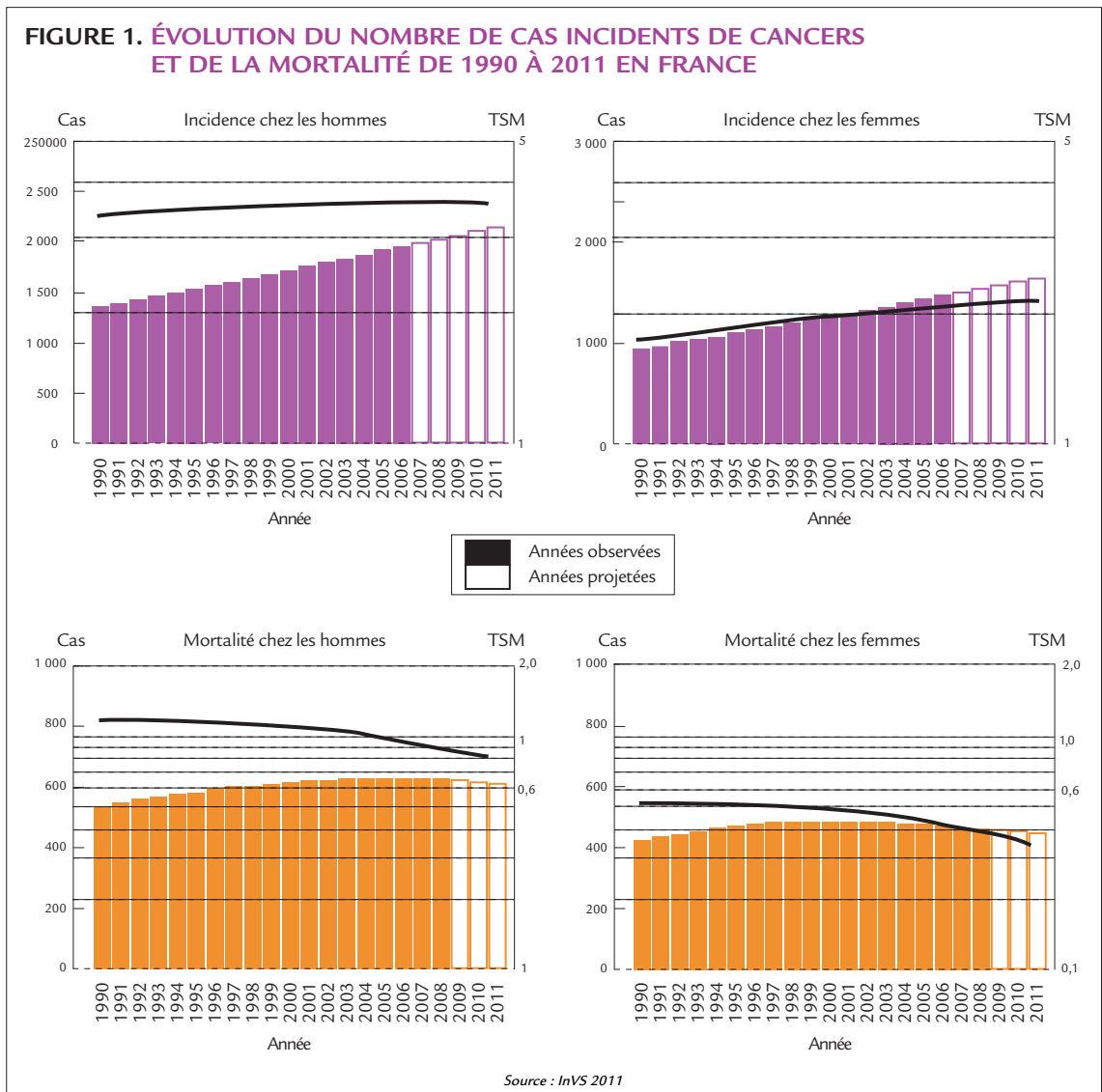
Les données de dépenses des molécules anticancéreuses administrées en ville présentées dans ce document ont pour source la base MedicAM-DDGOS 2010 de l'Assurance maladie régime général.

Le traitement des données a été réalisé par l'INCa.

Ces données couvrent l'ensemble des médicaments dits « anticancéreux » et également les médicaments dits « hormonothérapie » dont la délivrance est réalisée dans le secteur de ville.

Les données européennes et internationales présentées sont issues d'une étude commandée par l'INCa et réalisée par un prestataire extérieur et ont pour source la base IMS Health.

1. DONNÉES D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ DES CANCERS EN FRANCE : LE NOMBRE DE MALADES TRAITÉS POUR CANCER AUGMENTE DE + 14 % PAR RAPPORT À 2005 ET LEUR TAUX DE MORTALITÉ DIMINUE



Les augmentations conjuguées et rapides de l'incidence des cancers et de la démographie de la population entraînent un nombre croissant de nouveaux patients, estimé à 365 500 en 2011, soit + 14 % de nouveaux cas, par rapport à 2005 (320 000 cas).

Le nombre de décès par cancers est estimé à 147 500 en 2011 alors qu'il était de 146 000 en 2005. La baisse des taux de mortalité pour 100 000 habitants s'accélère depuis 10 ans (- 16 % chez les hommes et - 8 % chez les femmes)³. Cette augmentation du nombre de patients à soigner entraîne de façon mécanique une croissance en volume de la consommation de soins de l'ensemble des pathologies cancéreuses, dont la chimiothérapie.

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

3. InVS. Mortalité observée par cancer en France et dans 22 régions métropolitaines.

2. ANALYSE DES DONNÉES D'ACTIVITÉ DE CHIMIOTHÉRAPIE

2.1 LE NOMBRE DE PATIENTS PRIS EN CHARGE PAR CHIMIOTHÉRAPIE

AUGMENTE : PLUS DE 260 000 MALADES ONT REÇU UNE CHIMIOTHÉRAPIE EN 2010 (+ 20 % PAR RAPPORT À 2005)

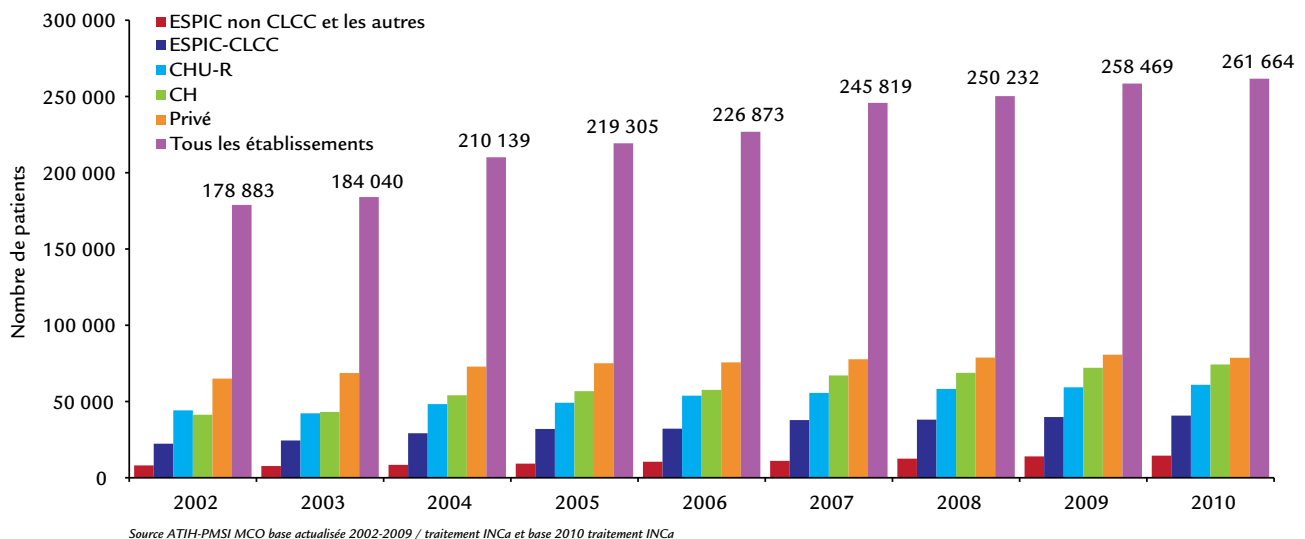
On observe en 2010 la poursuite de l'augmentation du nombre de patients pris en charge par chimiothérapie. Ce nombre est en croissance constante depuis 2002 dans tous les secteurs d'hospitalisation privés et publics.

Plus de 260 000 malades ont reçu ces traitements en 2010.

L'augmentation du nombre de malades traités est de 1,2 % entre 2009⁴ et 2010, et de 20 % depuis 2005.

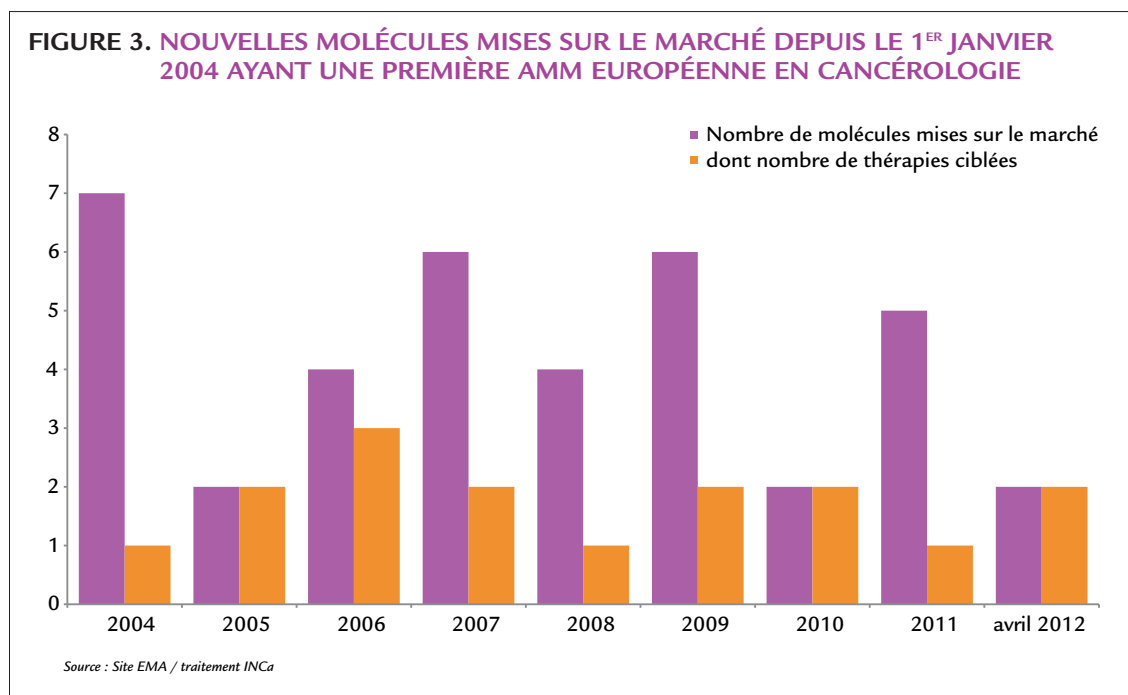
Le nombre de malades traités par chimiothérapie croît ainsi plus vite que le nombre de nouveaux cas de cancers : les indications de chimiothérapies concernent une part croissante des cancers comme l'illustrent les évolutions des indications thérapeutiques des AMM. De plus, certains malades reçoivent un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie. Cette augmentation du nombre de patients recevant un traitement médical pourrait être liée aux traitements des stades avancés/métastatiques de la maladie, aux récives et/ou rechutes des traitements et à l'aspect désormais chronique de certaines pathologies.

FIGURE 2. PATIENTS PRIS EN CHARGE PAR CHIMIOTHÉRAPIE ENTRE 2002 ET 2010



4. À noter : en 2009, des anomalies de codage (génération de numéros anonymes) sur certaines files actives d'établissement ont conduit à une surestimation du nombre de patients pris en charge par chimiothérapie. Ce chiffre a été consolidé dans cette figure.

2.2 LE NOMBRE DE NOUVELLES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES MISES SUR LE MARCHÉ DEPUIS 2004 ET AUGMENTATION DU NOMBRE DE THÉRAPIES CIBLÉES DISPONIBLES



Au total, de 2004 à avril 2012, 38 molécules anticancéreuses ont obtenu une première AMM européenne en cancérologie et ont été rapidement disponibles en France. Ces nouvelles molécules appartiennent souvent à la classe dite des « thérapies ciblées » qui représente 42 % des molécules mises sur le marché sur cette période (soit 16 médicaments).

Les thérapies ciblées comprennent la classe des anticorps monoclonaux et la classe des inhibiteurs enzymatiques.

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 2010, un catalogue de 60 tests différents est accessible dans ces plateformes et l'ensemble de

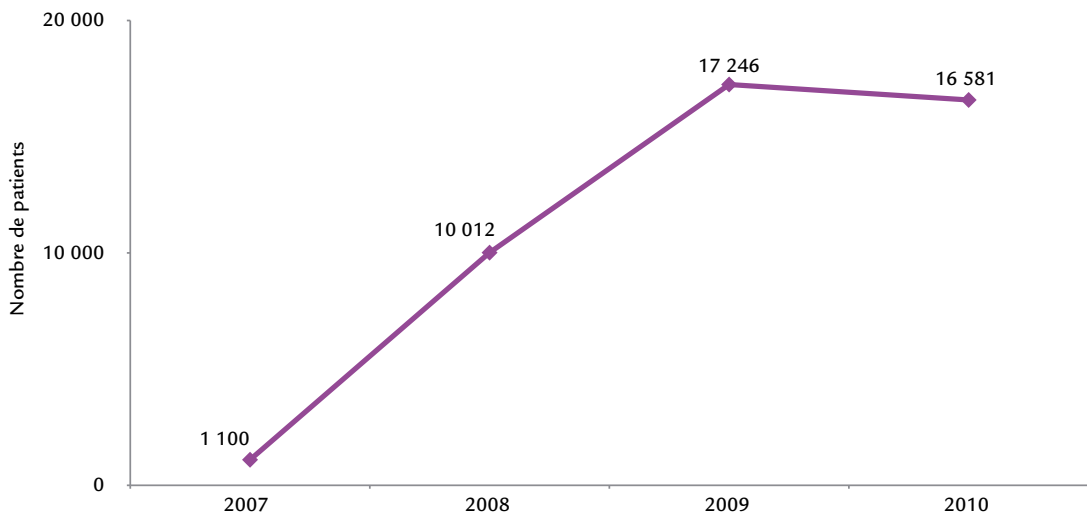


ces tests a été réalisé pour 144 000 patients (278 000 examens) avec des financements de l'INCa et de l'Assurance maladie. Quatorze de ces 60 tests sont effectués dans le cadre de l'accès aux thérapies ciblées et ont été réalisés chez 61 000 patients (75 000 examens) en 2010 (dont 9 conditionnent directement l'emploi de molécules actuellement mises sur le marché).

L'Institut national du cancer actualise régulièrement le « catalogue des biomarqueurs » indispensable à la prescription de ces molécules. En 2010, sans changement par rapport à 2009, 9 biomarqueurs différents conditionnent l'emploi de 9 molécules actuellement mises sur le marché dans sept sous-groupes de maladies cancéreuses. Cette liste s'allonge de même que celle des molécules concernées.

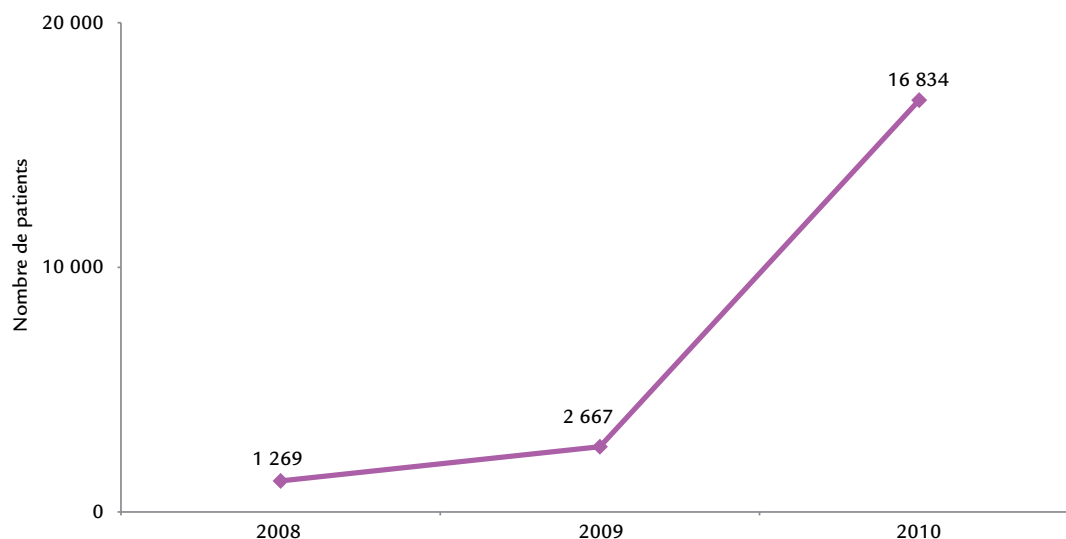
Le financement de ces tests est assuré initialement par des subventions de l'INCa puis par l'Assurance maladie : les 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers réalisent ces tests pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit leur lieu de prise en charge, et sans charge financière pour les établissements et laboratoires prescripteurs. Il est à noter qu'en 2009 et 2010, deux cancers très fréquents ont bénéficié de ces analyses moléculaires sur tout le territoire : les cancers colorectaux et les adénocarcinomes pulmonaires. Près de 17 000 tests de chacune de ces deux pathologies ont été réalisés, ce qui correspond au nombre de patients ciblés, attestant d'un accès équitable pour tous sur le territoire. La faisabilité de cette approche en France est maintenant assurée.

FIGURE 4. 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 2010

FIGURE 5. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE RECHERCHES DE MUTATIONS DE L'EGFR DANS LE CANCER DU POUMON



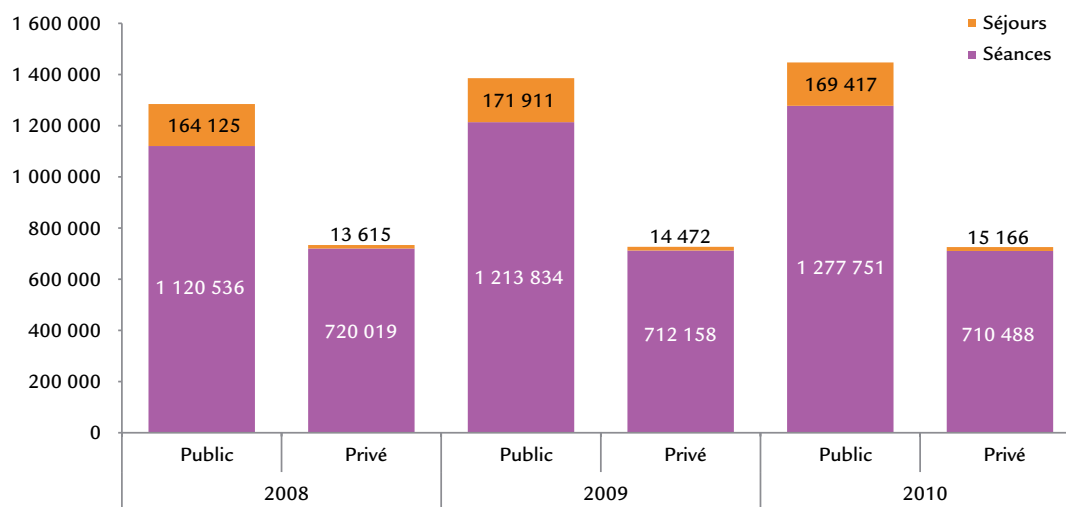
Source : INCa / Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2010

2.3 LE NOMBRE DE SÉJOURS ET DE SÉANCES POUR CHIMIOTHÉRAPIE SELON LA CATÉGORIE D'ÉTABLISSEMENTS PUBLICS OU PRIVÉS CONTINUE À PROGRESSER (+ 2,9 % PAR RAPPORT À 2009)

Depuis 2009, la pratique est concentrée dans 473 établissements de santé sur les 881 qui ont été autorisés par les Agences régionales de santé sur la base des critères d'agrément. D'autres établissements, dits associés, participent à la prise en charge des malades dans une logique de proximité et en lien étroit avec ces établissements autorisés qui sont en charge de la primo prescription.



FIGURE 6. NOMBRE DE SÉJOURS ET SÉANCES POUR CHIMIOTHÉRAPIE PAR CATÉGORIE D'ÉTABLISSEMENT



Source ATIH-PMSI MCO base actualisée 2008-2009/Traitement INCa et base 2010 traitement INCa

L'activité est représentée par le nombre de séances et de séjours. Les séances correspondent à l'administration d'un traitement médical pour un patient en hospitalisation de jour et les séjours correspondent à l'administration d'un traitement médical pour un patient hospitalisé. En 2010, **plus de 2 100 000 de séances et de séjours pour chimiothérapie** ont été réalisés dans les établissements de santé.

Plus de 90 % des traitements sont réalisés en hôpital de jour (séances) et moins de 10 % des malades sont traités en hospitalisation complète (séjours).

En moyenne, le nombre de séances par patient était de 8 en 2010. Le sex ratio (H/F) des malades traités est globalement de 0,93.

Autant de patients hommes et femmes reçoivent un traitement médical alors que la prévalence des cancers est plus élevée chez les hommes en raison de la part importante du traitement médicamenteux dans la prise en charge des cancers du sein et gynécologiques. On observe une augmentation du nombre de séances dans les établissements publics depuis 2008. Cependant, le nombre de séjours diminue légèrement par rapport à 2009.

Dans les établissements privés, on observe une baisse du nombre de séances depuis 2008, contrairement au nombre de séjours qui augmente.

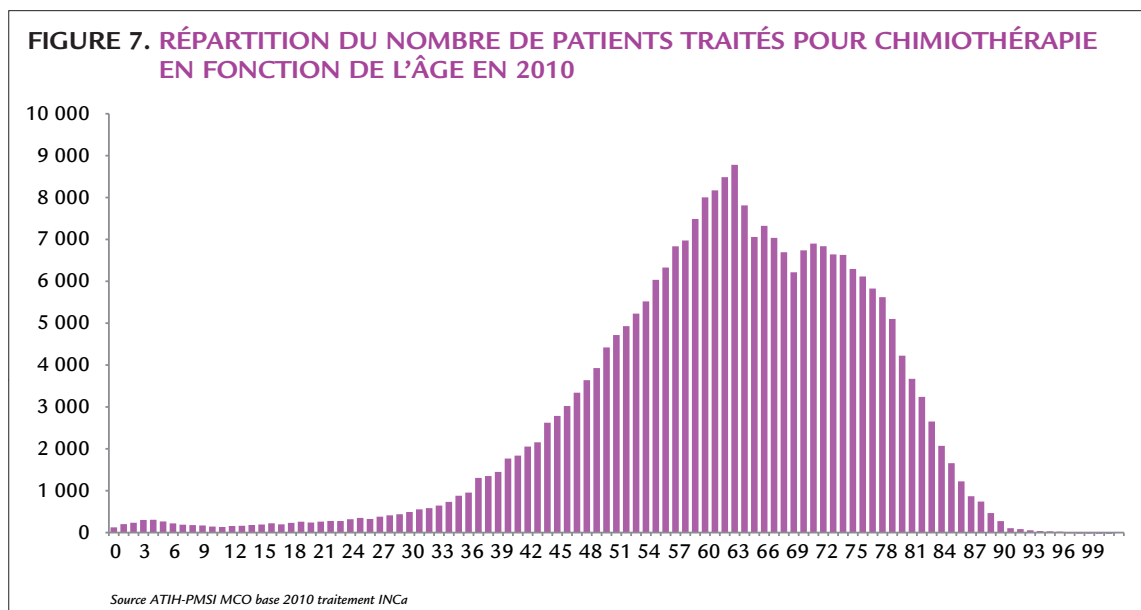
En volume, l'activité **pour chimiothérapie augmente de 2,9 % par rapport à 2009**.

Le coût de l'hospitalisation (séjours et séances) **pour chimiothérapie en 2010 s'élève à 1 063 279 979 euros**, soit une **augmentation de 2 % par rapport à 2009**.

Les médicaments anticancéreux ont représenté, en valeur, le premier poste de dépenses des médicaments à l'hôpital en 2010, soit plus de 1,66 milliard d'euros ce qui représente près de 30 % du marché des médicaments vendus à l'hôpital⁵.

2.4 RÉPARTITION DU NOMBRE DES PATIENTS PRIS EN CHARGE POUR UNE CHIMIOTHÉRAPIE EN FONCTION DE L'ÂGE EN 2010

La moyenne d'âge des patients traités est de 61,8 ans avec une médiane de 63 ans.



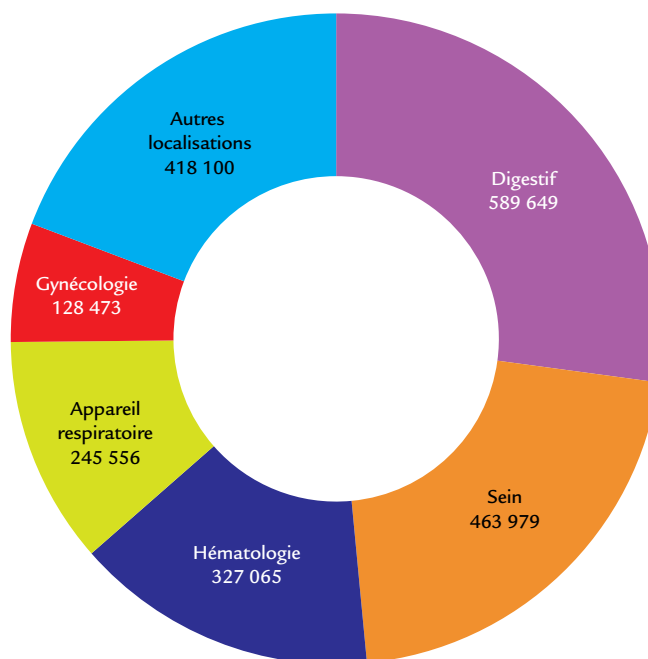
5. Rapport d'expertise. Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010. Septembre 2011. Afssaps

2.5 RÉPARTITION DU NOMBRE DE SÉJOURS ET DE SÉANCES POUR CHIMIOTHÉRAPIE EN FONCTION DE LA LOCALISATION CANCÉREUSE

La répartition reste identique par rapport à 2009 avec les cinq grandes pathologies cancéreuses qui représentent 80,8 % des séjours et des séances **pour** chimiothérapie :

- cancers digestifs : 27,1 % ;
- cancers du sein : 21,4 % ;
- cancers hématologiques : 15,1 % ;
- cancers de l'appareil respiratoire : 11,3 % ;
- cancers gynécologiques : 5,9 %.

FIGURE 8. RÉPARTITION DU NOMBRE DE SÉJOURS ET DE SÉANCES POUR CHIMIOTHÉRAPIE EN 2010 EN FONCTION DE LA LOCALISATION CANCÉREUSE



Source ATIH-PMSI MCO base 2010 traitement INCa

3. ANALYSE DES DÉPENSES DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES DE LA LISTE EN SUS EN MILIEU HOSPITALIER

Depuis 2004 et la mise en place de la tarification à l'activité des établissements de santé, certaines molécules onéreuses inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisations (« liste en sus ») sont remboursées aux établissements de santé afin de permettre un accès plus équitable aux patients de tous les secteurs d'hospitalisation à ces traitements⁶, sous réserve de respecter des référentiels de bon usage.

Ces référentiels de bon usage (RBU)⁷ sont définis au niveau national et publiés conjointement par l'Institut national du cancer et l'Afssaps, après avis de l'HAS. Ils définissent, par pathologie et par molécule de la liste hors GHS, les conditions d'utilisation de bon usage selon **deux seules rubriques** : l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le protocole temporaire de traitement (PTT)⁸.

Le non-respect des référentiels dans l'emploi de ces molécules par l'établissement de santé est assorti de « responsabilisation financière » (diminution du remboursement jusqu'à 30 %).

Les référentiels de bon usage des médicaments « hors GHS » sont disponibles sur www.e-cancer.fr et actualisés annuellement – au moins – pour les grandes pathologies cancéreuses :

- cancers digestifs ;
- cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins ;
- cancers du sein ;
- cancers hématologiques de l'adulte ;
- cancers gynécologiques ;
- cancers urologiques et génitaux de l'homme ;
- carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou ;
- tumeurs cérébrales de l'adulte ;
- cancers pédiatriques.

6. Plusieurs de ces molécules coûtent de l'ordre de 1 000 euros par dose, soit éventuellement plus que le coût du GHS de chimiothérapie. Le coût de telles molécules est remboursé en sus du tarif du GHS de chimiothérapie facturé par les établissements de santé.

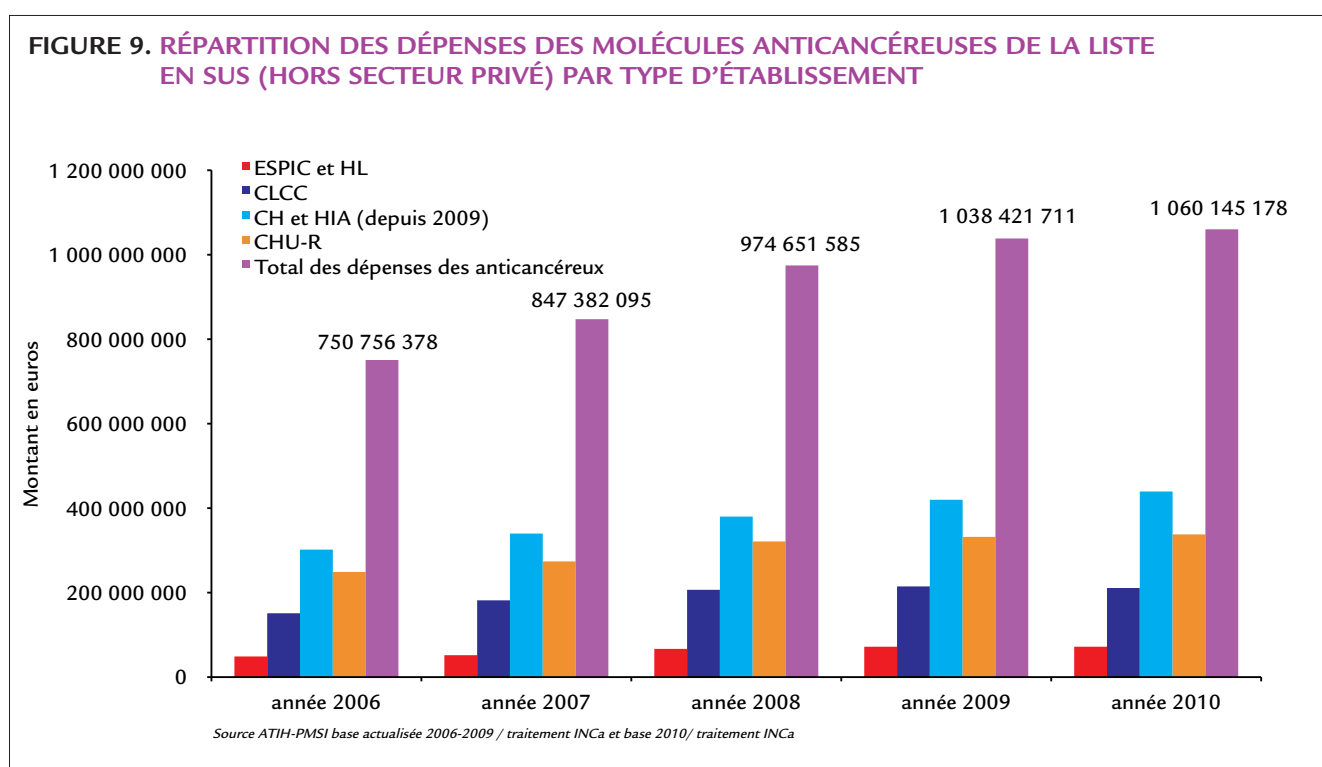
7. **Les référentiels de bon usage ne constituent pas des recommandations de pratique mais un classement des situations réglementairement admises** sur la base d'une analyse scientifique de la littérature permettant une évaluation du rapport bénéfice/risque afin de justifier la prise en charge financière par l'Assurance maladie

8. Le PTT encadre l'emploi – et le remboursement – hors AMM de la molécule. Le PTT est par nature temporaire (révision annuelle pour une durée de 4 ans maximum).

3.1 DANS LES ÉTABLISSEMENTS MCO⁹ PUBLICS

L'utilisation de molécules onéreuses remboursées « en sus des GHS » ne concerne pas que les molécules anticancéreuses, mais celles-ci représentent la part la plus importante : **en 2010**, les anticancéreux représentent **54 %** du coût total des molécules remboursées de la liste en sus avec une dépense qui s'élève à **1 060 145 178 euros**.

En 2010, les coûts générés par l'utilisation de ces molécules s'élèvent à plus d'un milliard d'euros dans le secteur public et ESPIC et sont en croissance constante depuis 2004 dans tous les établissements de santé avec une progression de + 2 % par rapport à 2009.



En 2010, 61 % des coûts sont concentrés sur les thérapies ciblées

Les molécules utilisées évoluent également sur le plan qualitatif : en 2010, les thérapies ciblées sont majoritaires et représentent 61 % des coûts des molécules anticancéreuses inscrites sur la liste en sus.

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

Ce changement d'utilisation des anticancéreux est dû à l'augmentation des connais-



sances sur le fonctionnement des cellules anticancéreuses et au développement grâce à une recherche dynamique de nouvelles molécules.

FIGURE 10. RÉPARTITION DES DÉPENSES DE 2006 À 2010 PAR CATÉGORIES D'ANTICANCÉREUX DE LA LISTE EN SUS (HORS SECTEUR PRIVÉ)

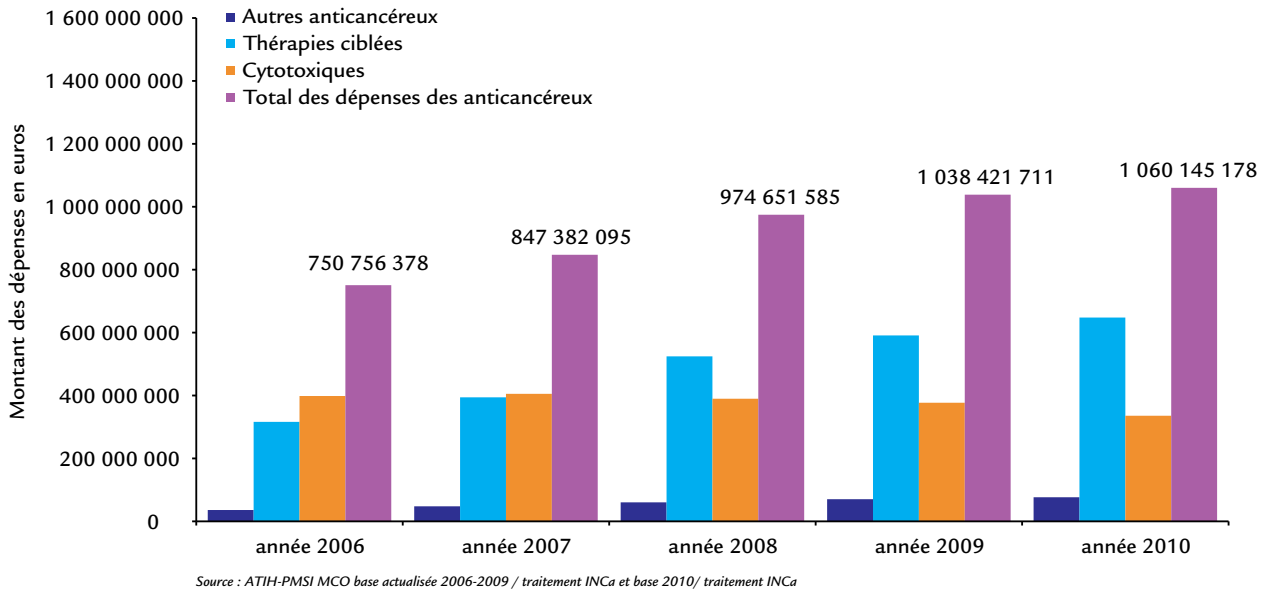
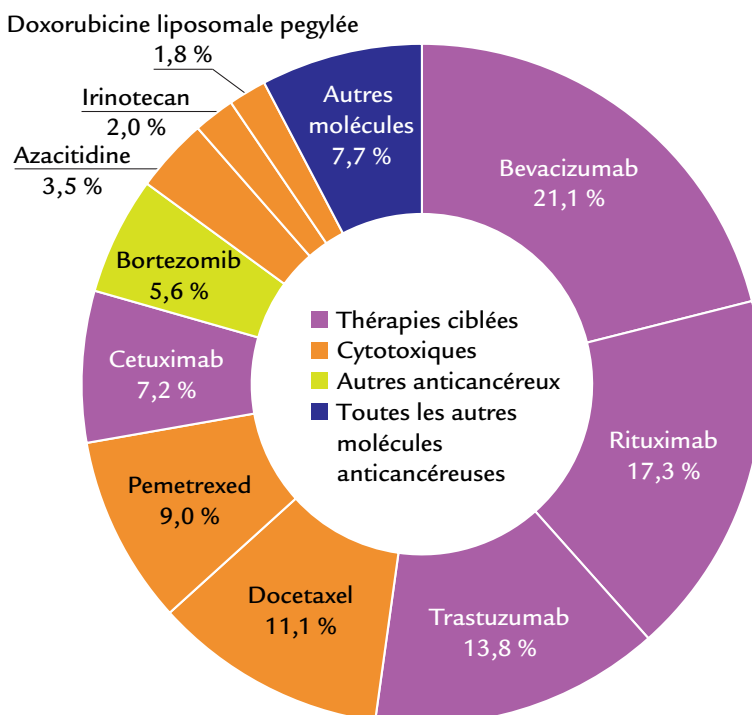


FIGURE 11. RÉPARTITION (EN %) DES DÉPENSES DES DIX PREMIÈRES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES LES PLUS PRESCRITES EN 2010 DE LA LISTE EN SUS DES GHS (HORS SECTEUR PRIVÉ)



Les coûts des molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS restent concentrés sur très peu de molécules

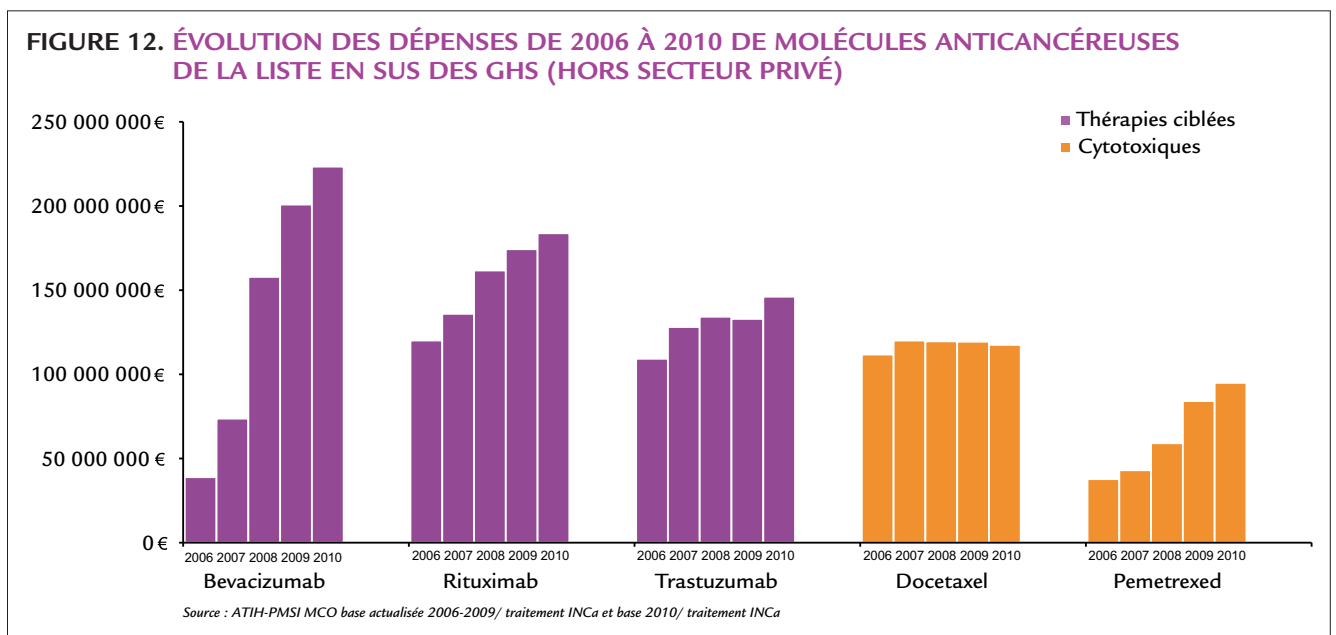
Quatre-vingt-douze pour cent des coûts sont répartis entre 10 molécules, 8 % des coûts restants sont répartis sur les 33 autres molécules.

Cinq molécules représentent 72 % des dépenses en 2010 et illustrent la dynamique des évolutions qualitatives des pratiques

Ces molécules sont dites « traçantes de pratique », car leurs utilisations et leurs indications thérapeutiques se font majoritairement dans un type de cancer :

- Bevacizumab (Avastin®) : 21,1 %, prescrite notamment dans les cancers du sein, colorectaux, du rein, du poumon et de l'ovaire ;
- Rituximab (Mabthera®) : 17,3 %, prescrite notamment dans les cancers hématologiques ;
- Trastuzumab (Herceptin®) : 13,8 %, prescrite notamment dans les cancers du sein et gastrique ;
- Docetaxel (Taxotere®) : 11,1 %, prescrite notamment dans les cancers du sein, du poumon, de la prostate, de l'estomac et ORL ;
- Pemetrexed (Alimta®) : 9 %, prescrite notamment dans les cancers du poumon.

Les trois premiers médicaments sont des anticorps monoclonaux et les deux suivants sont des chimiothérapies dites cytotoxiques.



En 2010, les trois anticancéreux suivants ont eu une forte croissance d'utilisation (en valeur absolue) et contribuent à l'augmentation des dépenses :

- Bevacizumab (Avastin®) : + 11 % (inscrit sur la liste en sus en juillet 2005) ;
- Trastuzumab (Herceptin®) : + 10 % (inscrit sur la liste en sus en mai 2005) ;
- Pemetrexed (Alimta®) : + 13 % (inscrit sur la liste en sus en mai 2005).



Les augmentations des dépenses sont liées à l'augmentation de la survie des patients sous traitement, aux durées de traitement plus longues et aux extensions d'indications thérapeutiques des autorisations de mise sur le marché. Toutefois, on 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 en 2009 et 2010 des médicaments ayant eu une forte augmentation des dépenses en 2010 :

- En juillet 2009, une extension d'indication a été accordée pour bevacizumab dans le traitement du cancer du sein métastatique en association au docetaxel.
Début 2010, lors du dépôt d'une demande d'extension d'indication dans les cancers du sein en association avec la capecitabine, l'Agence européenne du médicament (EMA) a débuté une analyse du rapport bénéfice/risque des indications dans le cancer du sein.
En décembre 2010, l'EMA a émis la recommandation que le bevacizumab soit autorisé dans les cancers du sein uniquement en association avec le paclitaxel.
- En janvier 2010, le trastuzumab a obtenu une extension d'indication dans le traitement des cancers gastriques métastatiques ou de la jonction gastro-œsophagienne en association au 5-FU ou capecitabine et cisplatine chez les patients HER2+ n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie métastatique.
- En juillet 2009, le pemetrexed a obtenu une extension d'indication dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules
- En 2009, le rituximab a été autorisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en association à une chimiothérapie en première ligne (février 2009) et en rechute/réfractaire (août 2009).
- En octobre 2010, le rituximab a obtenu une extension d'indication en traitement d'entretien des patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

À noter que le niveau de dépenses du rituximab comprend les indications hors cancérologie de ce produit (notamment les maladies auto-immunes).

3.2 DANS LES ÉTABLISSEMENTS MCO¹⁰ PRIVÉS

Cette année, sont présentées pour la première fois, les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus dans les établissements de santé du secteur privé.

Dans le secteur privé, le nombre de séances et de séjours s'élève en 2010 à 725 654.

En 2010, les anticancéreux représentent **79,4 %** des dépenses des médicaments de la liste en sus dans le secteur privé avec une dépense qui s'élève à **492 647 681 euros**.

10. Médecine Chirurgie Obstétrique

La part des thérapies ciblées s'élève à 68 % dans les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus.

FIGURE 13. RÉPARTITION DES DÉPENSES EN 2010 PAR CATEGORIES D'ANTICANCÉREUX DE LA LISTE EN SUS DANS LE SECTEUR PRIVÉ

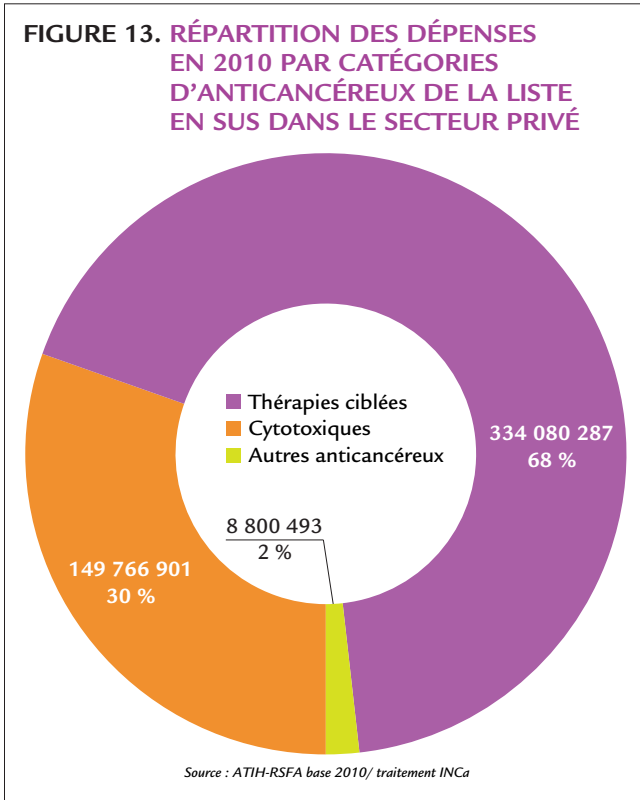
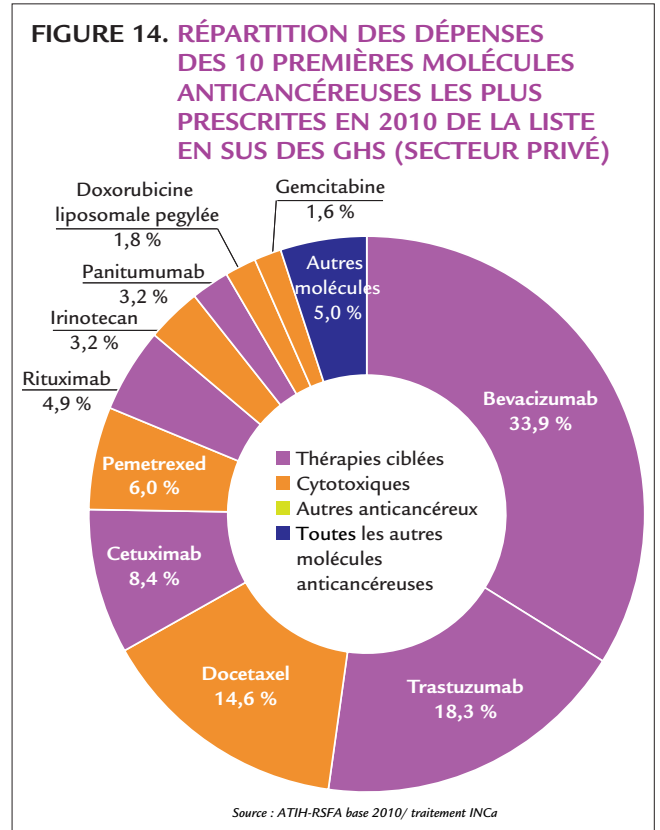


FIGURE 14. RÉPARTITION DES DÉPENSES DES 10 PREMIÈRES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES LES PLUS PRESCRITES EN 2010 DE LA LISTE EN SUS DES GHS (SECTEUR PRIVÉ)



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

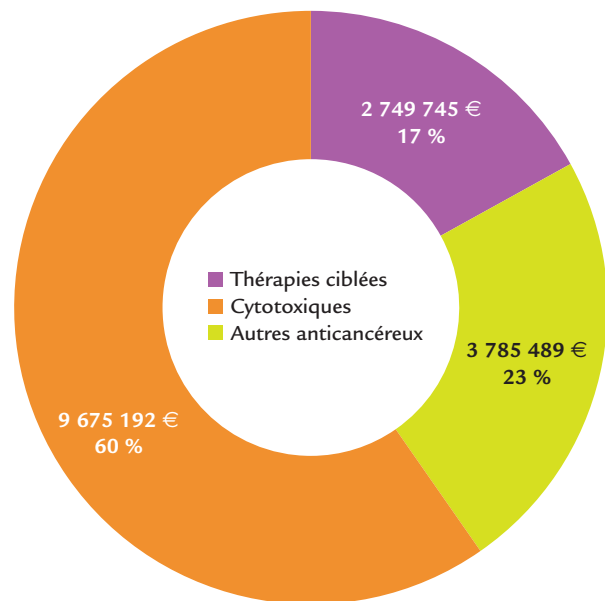
Comparativement à la répartition des dépenses dans le secteur public, le bevacizumab est également en première position, le rituximab est classé septième (deuxième pour le public) traduisant la faible activité d'hématologie dans le secteur privé, et le cetuximab représente une part plus importante des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



3.3 DANS LES ÉTABLISSEMENTS HAD¹¹

En 2010, les dépenses relatives aux molécules anticancéreuses de la liste en sus dans les établissements HAD s'élèvent à **16 210 426 euros** et représentent **49,6 %** des dépenses des médicaments de la liste en sus. Contrairement à ce que l'on peut observer dans le secteur MCO, 60 % des dépenses concernent des cytotoxiques et les thérapies ciblées ne représentent que 17 % des coûts liés aux anticancéreux administrés en HAD.

FIGURE 15. RÉPARTITION DES DÉPENSES 2010 PAR CATÉGORIES D'ANTICANCÉREUX DE LA LISTE EN SUS DANS LES ÉTABLISSEMENTS HAD (SECTEURS PUBLIC ET PRIVÉ)



Source : ATIH-PMSI HAD 2010 disponible sur le site de l'ATIH - traitement INCa 2011

11. Hospitalisation à domicile

EN SYNTHÈSE POUR 2010 par rapport à 2009 pour les molécules de la liste en sus

ÉTABLISSEMENTS MCO

On observe une augmentation des dépenses des thérapies ciblées aux dépens des cytotoxiques et une concentration des dépenses sur les cinq premiers produits les plus prescrits (en euros).

Secteur public

- Augmentation de + 7 % des dépenses des molécules de la liste en sus.
- Augmentation de + 2 % des dépenses des anticancéreux de la liste en sus.
- Les anticancéreux représentent 54 % des dépenses totales des molécules de la liste en sus avec une dépense qui s'élève à 1 060 145 178 euros.
- Les thérapies ciblées représentent 61 % des dépenses des anticancéreux de la liste en sus.
- 92,2 % des coûts des anticancéreux de la liste en sus sont répartis sur 10 molécules.
- Les 5 molécules les plus prescrites (en euros) représentant 72,3 % des dépenses des anticancéreux de la liste en sus sont pour les trois premières des thérapies ciblées et pour les deux suivantes des chimiothérapies dites cytotoxiques :
 1. Bevacizumab (Avastin®)
 2. Rituximab (Mabthera®)
 3. Trastuzumab (Herceptin®)
 4. Docetaxel (Taxotere®)
 5. Pemetrexed (Alimta®)

Secteur privé

- En 2010, les anticancéreux représentent 79,4 % des dépenses des médicaments de la liste en sus avec une dépense qui s'élève à 492 647 681 euros.
- La part des thérapies ciblées est de 68 % dans les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus.
- 95 % des coûts des anticancéreux de la liste en sus sont répartis sur 10 molécules.
- Les 5 molécules les plus prescrites (en euros) représentant 81,2 % des dépenses des anticancéreux de la liste en sus :
 1. Bevacizumab (Avastin®)
 2. Trastuzumab (Herceptin®)
 3. Docetaxel (Taxotere®)
 4. Cetuximab (Erbix®)
 5. Pemetrexed (Alimta®)

ÉTABLISSEMENTS HAD

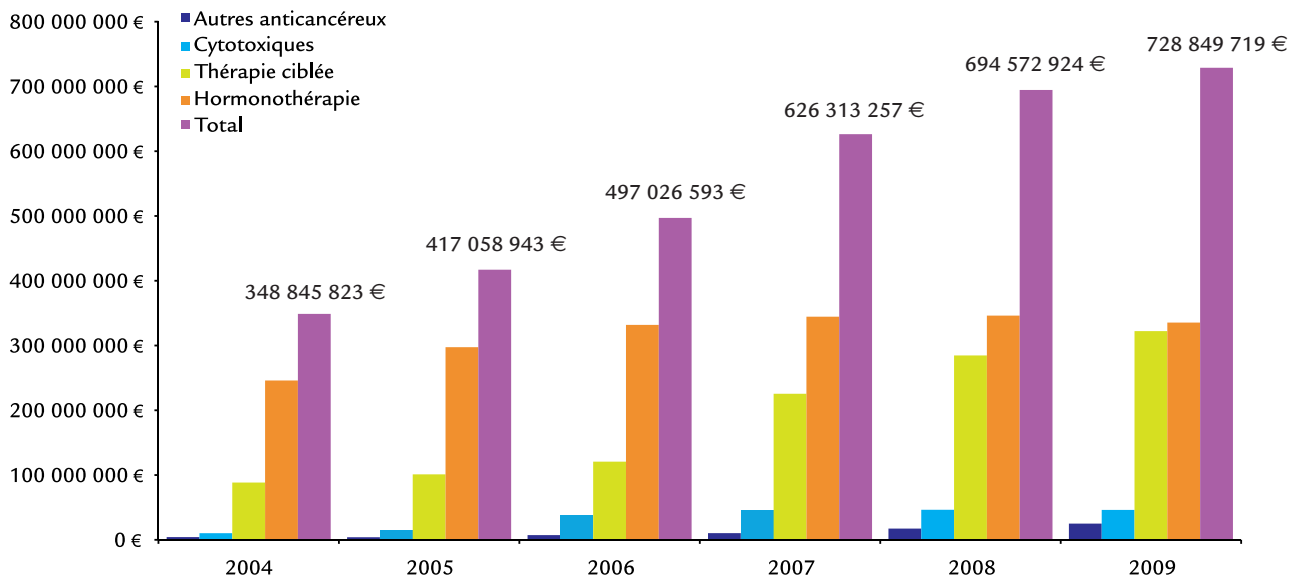
- En 2010, les anticancéreux représentent 49,6 % des dépenses des médicaments de la liste en sus avec une dépense qui s'élève à 16 210 426 euros.
- La part des thérapies ciblées est de 17 % dans les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus.

4. ANALYSE DES DÉPENSES DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES ADMINISTRÉES EN VILLE (HORS HAD) POUR LA SECTION DU RÉGIME GÉNÉRAL : « LES MOLÉCULES *PER OS* »

Ce rapport présente pour la première fois les données de dépenses des médicaments anticancéreux délivrés en ville (« molécules *per os* »). Il est à noter que les données analysées sont issues de la section du régime général de l'Assurance maladie et présentées pour l'année 2009. Pour information, les données analysées pour les médicaments de la liste en sus sont issues de la base PMSI et sont présentées pour l'année 2010.

Selon le rapport d'expertise de l'Afssaps publié en septembre 2011, les antinéoplasiques (classe ATC L01) sont classés au rang 17, en valeur, des médicaments les plus vendus sur le marché officinal. En 2009, la dépense s'élève à 474 millions d'euros. Le taux de croissance entre 2008 et 2009 est de + 24,1 % expliqué par les prescriptions de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase.

FIGURE 16. MONTANTS REMBOURSÉS DES ANTICANCÉREUX (VOIE ORALE) PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL ENTRE 2004 ET 2009



Les thérapeutiques endocrines représentées par les antiœstrogènes, les antiandrogènes, les œstrogènes et les progestatifs (classe ATC L02) sont classées au rang 18 avec une dépense s'élevant à 424 millions d'euros. Le taux de croissance entre 2008 et 2009 est négatif : - 4,6 %.

Dans le classement des 50 médicaments les plus vendus en officine en 2009, 2 anti-neoplasiques et 1 thérapeutique endocrine apparaissent respectivement aux rangs 11 (imatinib (Glivec®)), 24 (anastrozole (Arimidex®)) et 49 (erlotinib (Tarceva®))¹².

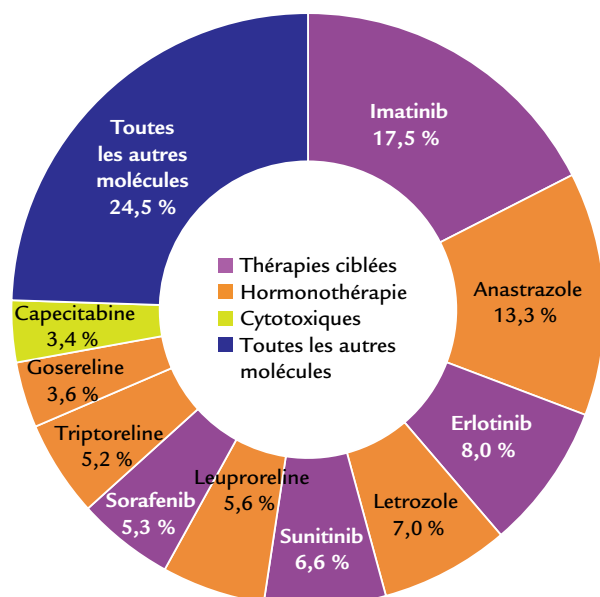
En 2009, 44 % des dépenses des anticancéreux vendus en officine (du régime général) sont concentrés sur les thérapies ciblées.

La part croissante des dépenses des médicaments anticancéreux en ville est portée par les thérapies ciblées dont les dépenses croissent au fil des années. La dépense en hormonothérapie reste stable depuis 2006.

En effet, 11 molécules dites de thérapies ciblées sont disponibles et ont été autorisées depuis :

- novembre 2001 : imatinib (Glivec®) ;
- septembre 2005 : erlotinib (Tarceva®) ;
- juillet 2006 : sorafenib (Nexavar®) et sunitinib (Sutent®) ;
- novembre 2006 : dasatinib (Sprycel®) ;
- septembre 2007 : nilotinib (Tasigna®) ;
- juin 2008 : lapatinib (Tyverb®) ;
- juin 2009 : gefitinib (Iressa®) ;
- juin 2010 : pazopanib (Votrient®) ;
- février 2012 : vandetabib (Caprelsa®) et vemurafenib (Zelboraf®).

FIGURE 17. RÉPARTITION DES DÉPENSES
DES 10 ANTICANCRÉUX LES PLUS
PRESCRITS EN 2009



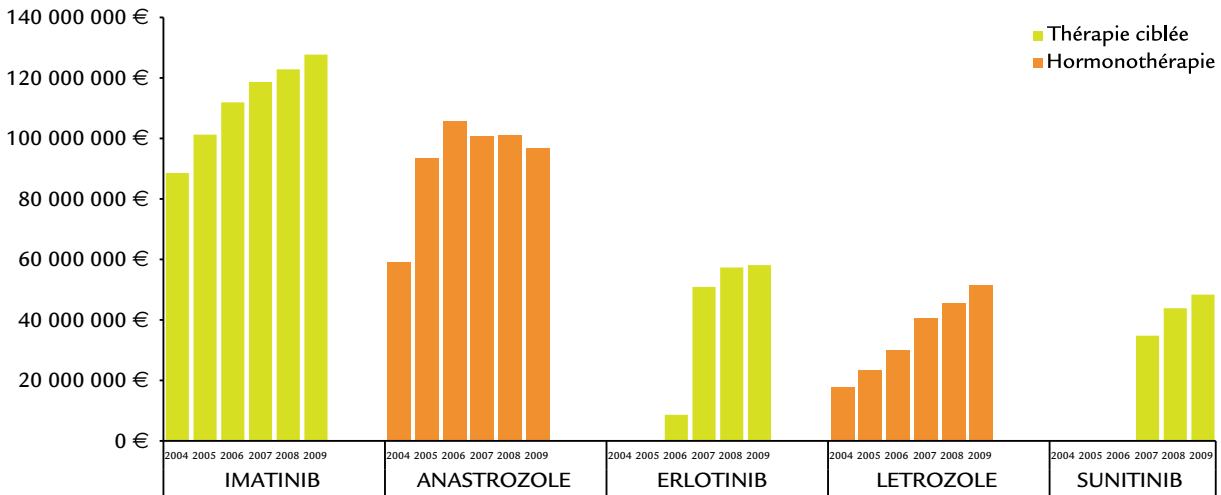
Source : CNAMTS - Direction Déléguée à la Gestion et à l'Organisation des Soins (DDGOS),
Département des Produits de Santé (Juillet 2010)-Traitement INCa (Juin 2011)

En 2009, 75 % des dépenses
des médicaments anticancéreux
vendus en officine (du régime
général) sont concentrés
sur 10 molécules.



12. Pour information, les médicaments dans les 20 premiers appartiennent essentiellement aux aires thérapeutiques comme cardiovasculaire, endocrinologie et pneumologie.

FIGURE 18. ÉVOLUTION DES DÉPENSES DES 5 ANTICANCÉREUX LES PLUS PRESCRITS EN 2009



Source : CNAMTS - Direction Déléguée à la Gestion et à l'Organisation des Soins (DDGOS), Département des Produits de Santé (Juillet 2010)-Traitement INCa (Juin 2011)

Le letrozole (Femara®) a été mis sur le marché en juillet 1996 et dispose de génériques non commercialisés depuis janvier 2009. Il est autorisé dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants.

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 des cancers du sein hormonodépendants.

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 hémopathies malignes (certaines leucémies et syndromes myéloprolifératifs), des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), et des dermatofibrosarcomes.

Pour l'imatinib, les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription à une prescription initiale dans un établissement de santé pour une durée maximum de 6 mois à l'issue de laquelle une nouvelle prescription initiale hospitalière doit être faite. Les conditions de prescription et de délivrance restreignent la prescription et

le renouvellement à un médecin ayant une spécialité en cancérologie ou en hématologie ou en hépato/gastroentérologie ou en médecine interne ou en oncologie médicale.

L'erlotinib (Tarceva®) a été mis sur le marché en septembre 2005 et est autorisé dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules et du cancer du pancréas.

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 des GIST, du cancer du rein et du cancer du pancréas.

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.

EN SYNTHÈSE POUR 2009 par rapport à 2008 pour « les molécules *per os* »

- Augmentation de + 5 % des dépenses des médicaments anticancéreux « en ville ».
- En 2009, la dépense d'anticancéreux s'élève à 728 849 719 euros.
- Les thérapies ciblées représentent 44 % des dépenses des anticancéreux.
- 75 % des coûts des anticancéreux sont répartis sur 10 molécules.
- Les 5 molécules les plus prescrites représentant 52,4 % des dépenses des anticancéreux sont :
 1. Imatinib (Glivec®) ;
 2. Anastrozole (Arimidex®) ;
 3. Erlotinib (Tarceva®) ;
 4. Letrozole (Femara®) ;
 5. Sunitinib (Sutent®).

5. DONNÉES EUROPÉENNES ET INTERNATIONALES SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE EN SUS

L'INCa a souhaité disposer de données sur les dépenses des médicaments anticancéreux et d'éléments d'analyse sur les mécanismes d'accès à l'innovation dans d'autres pays. Une étude médicoéconomique comparative sur les molécules anticancéreuses de la liste en sus sur la période 2005-2009 dans six pays : Grande-Bretagne, Allemagne, Italie, Espagne, Suède et États-Unis a été réalisée par un prestataire en 2010. Afin de comparer les pays, deux indicateurs ont été définis dans l'étude :

- les taux d'évolution annuels des données sur la période de l'étude ;
- un ratio populationnel « dépenses par habitant » et en fonction du produit intérieur brut (PIB).

Les résultats de cette étude sont d'ordre qualitatif et quantitatif. Ils permettent d'une part une comparaison des mécanismes d'accès à l'innovation et, d'autre part, une analyse quantitative des dépenses. Cette analyse quantitative se heurte à certaines limites notamment sur le champ des dépenses entre l'hôpital et la ville variable selon les pays.

Résultats généraux

La lutte contre le cancer est un problème prioritaire pour l'ensemble des pays de l'étude. Un plan cancer ou au moins des mesures spécifiques ont été mis en place dans chacun des pays.

Ces pays ont tous un système de financement des hôpitaux basé sur le principe de DRG (Diagnosis Related Group) et de tarification à l'activité. Ils possèdent également tous des systèmes comparables au principe de paiement en sus pour les médicaments anticancéreux coûteux.

Résultats qualitatifs

La France possède comparativement aux autres pays de l'étude :

- un système de remboursement favorable à l'innovation en prenant en compte le bénéfice clinique du produit non lié aux aspects médicoéconomiques ;
 - des délais courts de mise à disposition des innovations ;
 - des mécanismes réglementaires nationaux dérogatoires complémentaires en dehors de l'AMM (ATU et PTT) pour accéder à l'innovation ;
 - une répartition équitable et égalitaire de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire.
-

Résultats quantitatifs

Des limites permettant l'analyse des résultats quantitatifs ont été identifiées et sont détaillées ci-dessous.

Le champ de l'étude se porte sur le secteur hospitalier. Cependant certains pays comme l'Allemagne et la Suède (dans une moindre mesure les États-Unis et la Grande-Bretagne), ont des ventes d'anticancéreux injectables de la liste en sus portant sur le secteur « ville ». Ces dépenses ne sont donc pas incluses dans la base de données IMS « segment hôpital ».

Les données françaises, disponibles pour l'année 2009, concernent les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus pour les établissements MCO publics. Ceci limite donc la comparabilité des résultats.

Il convient de regarder et de comparer ces résultats avec précaution. Effectivement, comme introduit précédemment, une part des dépenses peut être affectée sur le budget « ville », or le point de vue de cette étude est le secteur hospitalier. La comparaison est donc limitée car on ne dispose pas de la part des dépenses de ville pour les anticancéreux de l'étude. Les pays les plus impactés par cette absence de données concernant la ville sont par ordre décroissant : l'Allemagne, l'Angleterre et les États-Unis. Pour la Suède, les données de dépenses représentent le secteur hospitalier et le secteur ville combiné. Pour l'Espagne et l'Italie, la dépense des anticancéreux de la liste en sus est facturée uniquement sur le budget hospitalier.

Enfin, la base IMS prend pour calcul des dépenses le prix de vente des médicaments du laboratoire à l'établissement de santé. En France, les données des dépenses se basent sur le prix facturé à l'hôpital à l'Assurance maladie.

En 2009, la dépense par habitant des anticancéreux de la liste en sus est de :

- **16 euros/habitant en France** : cette donnée concerne les établissements MCO publics et ne prend pas en compte les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus dans les établissements MCO privés. En estimant les dépenses du secteur privé pour 2009 à partir des données disponibles en 2010, la dépense s'élèverait à **24 euros/habitant**, ce qui place la France en tête des pays européens de l'étude.
- **11 euros/habitant en Allemagne**. Des dépenses de médicaments anticancéreux de la liste en sus sont portées par le budget « ville » et ne sont donc pas prises en compte dans le calcul de cet indicateur.
- **20 euros/habitant en Espagne**. L'ensemble des dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus est porté par le budget hospitalier.



- **9 euros/habitant en Grande-Bretagne.**
- **17 euros/habitant en Italie.** L'ensemble des dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus est porté par le budget hospitalier.
- **14 euros/habitant en Suède.** Les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus représentent les molécules consommées à l'hôpital et en ville.
- **31 euros/habitant aux États-Unis.**

En 2009, comparativement aux autres pays de l'étude, la France est le premier des pays européens en termes de dépenses :

- des médicaments anticancéreux de la liste en sus par habitants (en prenant en considération les établissements MCO privés) ;
- de la part des thérapies ciblées dans les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus.

Les États-Unis restent le premier pays avec le niveau de dépenses des médicaments anticancéreux par habitant le plus élevé.

6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'introduction d'une règle de bon usage par le décret du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage a été mise en place d'un point de vue financier suite à la réforme de tarification à l'activité des établissements de santé. Ce décret a contribué à un meilleur usage des produits de santé et à une allocation des dépenses cohérente.

Bilan du dispositif relatif au bon usage des médicaments anticancéreux de la liste en sus lié à la mise en place du décret du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage

Dans la continuité du premier Plan cancer, le Plan cancer 2009-2013 indique dans son action 21.1 que l'accès égalitaire aux médicaments innovants doit se faire dans un cadre défini à l'échelon national et diffusé par les régions aux acteurs de terrain.

Cet objectif est atteint pour les molécules anticancéreuses de la liste en sus notamment par la mise à disposition des référentiels de bon usage (RBU) nationaux. L'équité d'accès aux molécules dites « innovantes » sur l'ensemble du territoire est assurée par la prise en charge financière par l'Assurance maladie dans le cadre du respect des conditions de bon usage.

L'actualisation au moins annuelle des référentiels a permis la mise à disposition de documents adaptés aux données scientifiques et réglementaires disponibles. Ces documents répondent aux exigences méthodologiques définies par trois agences : l'Afssaps, la HAS et l'INCa.

Ce système a permis d'amorcer des changements de pratique et de renforcer l'appropriation de la notion de bon usage au bénéfice du patient par les professionnels de santé.

Ce dispositif reste dérogatoire et temporaire et ne doit pas remplacer les mécanismes réglementaires qui permettent d'assurer et de promouvoir un accès à l'innovation thérapeutique dans un cadre sécuritaire et réglementaire que sont l'essai clinique autorisé et l'autorisation de mise sur le marché.

Ces référentiels sont maintenant connus et reconnus par les professionnels de santé et sont devenus un outil indispensable de l'efficacité des pratiques médicales et du contrôle du bon usage, dans l'objectif de maintenir un haut niveau de qualité de soins.

Actuellement, 9 référentiels nationaux de bon usage en cancérologie sont disponibles et actualisés de manière régulière. Ces 9 référentiels définissent 7 protocoles thérapeutiques temporaires.

Toutefois, ce système fait face à certaines limites. Le champ des molécules concernées par le cadre des RBU se limite aux molécules inscrites sur la liste en sus. Le constat avait



déjà été posé dans les rapports précédents sur la situation de la chimiothérapie en France publiés par l'INCa. Il a été préconisé que le champ de travail soit élargi aux molécules anticancéreuses administrées par voie orale, prioritairement aux thérapies ciblées orales, et par ailleurs, de continuer à suivre le bon usage des molécules sorties de la liste en sus (12 molécules anticancéreuses ont été radiées en d'avril 2012). La loi relative au renforcement sanitaire du médicament et des produits de santé apporte des perspectives dans ce sens.

Les orientations sur l'accès aux traitements par molécules innovantes dans le cadre de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

La loi du 29 décembre 2011 a pour objectif de refondre le système de sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé afin de garantir à la fois la transparence des décisions prises, la sécurité des patients et l'accès aux innovations thérapeutiques.

Cette loi s'articule autour de quatre grands titres : transparence des liens d'intérêts, gouvernance des produits de santé, le médicament à usage humain et les dispositifs médicaux.

Concernant les prescriptions hors-AMM, trois articles de loi y font référence : l'article 18, l'article 21 et l'article 27.

L'article 18 prévoit les conditions d'autorisation des prescriptions hors-AMM *via* notamment une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les conditions d'élaboration des recommandations temporaires d'utilisation sont fixées par le décret n° 2012-742 du 9 mai 2012.

L'article 21 prévoit des contrôles et des sanctions des prescriptions hors-AMM par le Comité économique des produits de santé si l'usage constaté des médicaments est fait en dehors des indications thérapeutiques de l'AMM ou si cet usage ne correspond pas à des recommandations des autorités sanitaires compétentes.

L'article 27 prévoit les conditions de prise en charge des produits prescrit hors-AMM par l'Assurance maladie et ce, notamment, pour les spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation.

Au-delà de ces articles, la loi prévoit des changements et des évolutions permettant de concilier la sécurité des patients et l'accès au progrès thérapeutique :

- la loi oblige à la transparence de tous les liens entre les industriels et les acteurs du monde de la santé : toutes les conventions seront désormais rendues publiques. La prévention des conflits d'intérêts et la transparence des décisions sont les gages indispensables pour garantir la qualité des décisions prises ;
- l'évaluation du médicament sera poursuivie après sa mise sur le marché sur le plan de la sécurité et de l'efficacité ;
- dans un souci de protection des patients, la loi prévoit également un meilleur encadrement des prescriptions hors AMM, ainsi que du dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

Ces mesures autour du médicament sont en cohérence avec le Plan cancer 2009-2013 et plus précisément sur :

- la garantie d'un accès égalitaire sur l'ensemble du territoire aux traitements dans un cadre de qualité et de sécurité des soins ;
 - les critères d'autorisation et les règles de primo prescription ;
 - la promotion de la recherche clinique en lien avec un meilleur encadrement des ATU et des RTU ;
 - la structuration des centres de référence des tumeurs rares ;
 - l'évaluation des médicaments en lien avec l'augmentation du nombre de patients
-

ANNEXES

ANNEXE 1

Liste des anticancéreux inscrits sur la liste « hors GHS » en 2010 (DCI) et ayant servi de base à l'analyse des données 2010 du rapport

CATÉGORIE	DCI
CYTOTOXIQUES	Azacitidine
	Busulfan
	Carmustine
	Cladribine
	Clofarabine
	Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée
	Cytarabine
	Daunorubicine
	Docetaxel
	Doxorubicine liposomale
	Epirubicine
	Fludarabine
	Fotemustine
	Gemcitabine
	Idarubicine
	Irinotecan
	Nelarabine
	Oxaliplatine
	Paclitaxel
	Pemetrexed
	Pentostatine
	Pirarubicine
	Raltitrexed
Topotecan	
Vinflunine	
Vinorelbine	
THÉRAPIES CIBLÉES (ANTICORPS MONOCLONAUX)	Alemtuzumab
	Bevacizumab
	Cetuximab
	Panitumumab
	Rituximab
	Trastuzumab
AUTRES ANTICANCÉREUX	Arsenic trioxyde
	Aldesleukine
	Bortezomib
	Esters d'acides gras iodés
	Fulvestrant
	Ibritumomab tiutexan
	Immunoglobuline antithymocyte
	Lenalidomide
	Porfimer sodium
	Tasonermin
	Temsirolimus

ANNEXE 2

Nouvelles molécules mises sur le marché depuis le 1^{er} janvier 2004 ayant une première AMM européenne en oncologie

DU 1 ^{er} JANVIER 2004 AU 30 AVRIL 2012			
	Médicaments	Molécules	Date AMM
2004			
1.	Zevalin®	Ibritumomab tiutexan	Janvier 2004
2.	Faslodex®	Fulvestrant	Mars 2004
3.	Photobar	Porfirmer sodium	Mars 2004
4.	Velcade®	Bortezomib	Avril 2004
5.	Lysodren®	Mitotane	Avril 2004
6.	Erbix®	Cetuximab	Juin 2004
7.	Alimta®	Pemetrexed	Septembre 2004
2005			
8.	Avastin®	Bevacizumab	Janvier 2005
9.	Tarceva®	Erlotinib	Sept 2005
2006			
10.	Evoltra®	Clofarabine	Mai 2006
11.	Nexavar®	Sorafenib	Juillet 2006
12.	Sutent®	Sunitinib	Juillet 2006
13.	Sprycel®	Dasatinib	Novembre 2006
2007			
14.	Revlimid®	Lenalidomide	Juin 2007
15.	Atriance®	Nelarabine	Août 2007
16.	Yondelis®	Trabectedin	Septembre 2007
17.	Torisel®	Temsirolimus	Septembre 2007
18.	Tasigna®	Nilotinib	Septembre 2007
19.	Vectibix®	Panitumumab	Décembre 2007
2008			
20.	Abraxane®	Paclitaxel lié à l'albumine	Janvier 2008
21.	Thalidomide	Thalidomide	Avril 2008
22.	Tyverb®	Lapatinib	Juin 2008
23.	Vidaza®	Azacitidine	Décembre 2008
2009			
24.	Firmagon®	Degarelix	Février 2009
25.	Mepact®	Mifamurtide	Mars 2009
26.	Removab®	Catumaxomab	Avril 2009
27.	Iressa®	Gefitinib	Juin 2009
28.	Afinitor®	Everolimus	Août 2009
29.	Javlor®	Vinflunine	Septembre 2009
2010			
30.	Arzerra®	Ofatumumab	Avril 2010
31.	Votrient®	Pazopanib	Juin 2010
2011			
32.	Halaven®	Eribulin	Mars 2011
33.	Jevtana®	Cabazitaxel	Mars 2011
34.	Teysono®	Tegafur / Gimeracil / Oteracil	Mars 2011
35.	Yervoy®	Ipilimumumab	Juillet 2011
36.	Zytiga®	Abiraterone	Septembre 2011
2012			
37.	Caprelsa®	Vandetanib	Février 2012
38.	Zelboraf®	Vemurafenib	Février 2012

ANNEXE 3

Évolution réglementaire sur la période du rapport des médicaments anticancéreux de la liste en sus ayant une forte croissance des dépenses

Bevacizumab (Avastin®)

On observe une augmentation des dépenses du bevacizumab en 2010 comparativement à 2009.

En juillet 2009, une extension d'indication a été accordée dans le traitement des cancers du sein métastatique en association au docetaxel.

Début 2010, lors de dépôt d'une demande d'extension d'indication dans les cancers du sein en association avec la capecitabine, l'EMA a entamé une revue du rapport bénéfices/risques des indications dans le cancer du sein.

En décembre 2010, l'EMA a émis la recommandation que le bevacizumab soit autorisé dans les cancers du sein uniquement en association avec le paclitaxel.

Le bevacizumab dispose d'indications thérapeutiques avec une évaluation du niveau d'ASMR dans :

- les cancers colorectaux métastatiques : ASMR II en première ligne (8 juin 2005) et ASMR IV en deuxième ligne (4 mars 2009),
- les cancers du sein métastatiques en association au paclitaxel en première ligne : ASMR III (5 décembre 2007),
- les cancers bronchiques non à petites cellules : ASMR IV (14 mai 2008),
- les cancers du rein avancé ou métastatique en première ligne : ASMR IV (3 septembre 2008).

Rituximab (Mabthera®)

On observe une augmentation des dépenses du rituximab en 2010 comparativement à 2009.

En 2009, le rituximab a été autorisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en association à une chimiothérapie en première ligne (février 2009) et en rechute/réfractaire (août 2009).

En octobre 2010, le rituximab a obtenu une extension d'indication en traitement d'entretien des patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

À noter que le rituximab a des indications hors cancérologie.

Le rituximab dispose d'indications thérapeutiques avec une évaluation du niveau d'ASMR dans :

- les lymphomes folliculaires stade III-IV en première ligne en association à CVP : ASMR II (juin 2005) ; en association à une chimiothérapie : ASMR I (octobre 2008) ;
- les lymphomes folliculaires en entretien ;
- les lymphomes folliculaires stade III-IV en rechute en monothérapie : ASMR I (novembre 2006) ;
- les lymphomes agressifs diffus à grandes cellules B CD20+ en association à CHOP : ASMR I (octobre 2003) ;
- les LLC en association en première ligne : ASMR IV (janvier 2010) et en rechute.

Trastuzumab (Herceptin®)

On observe une augmentation des dépenses du trastuzumab en 2010 comparativement à 2009.

En janvier 2010, le trastuzumab a obtenu une extension d'indication dans le traitement des cancers gastriques métastatiques ou de la jonction gastro-œsophagienne en association au 5-FU ou capecitabine et cisplatine chez les patients HER2+ n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie métastatique.

Le trastuzumab dispose d'indications thérapeutiques avec une évaluation du niveau d'ASMR dans :

- les cancers du sein métastatiques
 - en monothérapie en rechute,
 - en association au paclitaxel en première ligne,
 - en association au docetaxel en première ligne : ASMR II (juillet 2005),
 - en association à inhibiteur de l'aromatase non prétraité : ASMR V (mars 2008),
- les cancers du sein en situation adjuvante : ASMR I (octobre 2006) ;
- les cancers gastriques : ASMR IV (février 2011).

Pemetrexed (Alimta®)

On observe une augmentation des dépenses du pemetrexed en 2010 comparativement à 2009.

Ces dernières années, il a obtenu deux extensions d'indication :

- en avril 2008 : indication dans le traitement en première ligne des CBNPC en association au cisplatine ;
- en juillet 2009 : indication dans le traitement de maintenance des CBNPC.



Le pemetrexed dispose d'indications thérapeutiques avec une évaluation du niveau d'ASMR dans :

- les mésothéliomes pleuraux malins non résécables en première ligne : ASMR III (mars 2005) ;
 - les cancers bronchiques non à petites cellules :
 - en association au cisplatine en première ligne : ASMR V (novembre 2008),
 - en monothérapie en seconde ligne : ASMR V (novembre 2008),
 - en traitement de maintenance en monothérapie : ASMR IV (mai 2010).
-

ANNEXE 4

Indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché des cinq molécules anticancéreuses orales les plus prescrites (en euros)

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

- traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ;
- prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans ;
- traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée ;
- traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes.

L'anastrazole (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 chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs :
- soit en traitement adjuvant,
- soit à un stade avancé.

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 ;
- 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 ;
- des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie ;
- des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie ;
- des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) ;



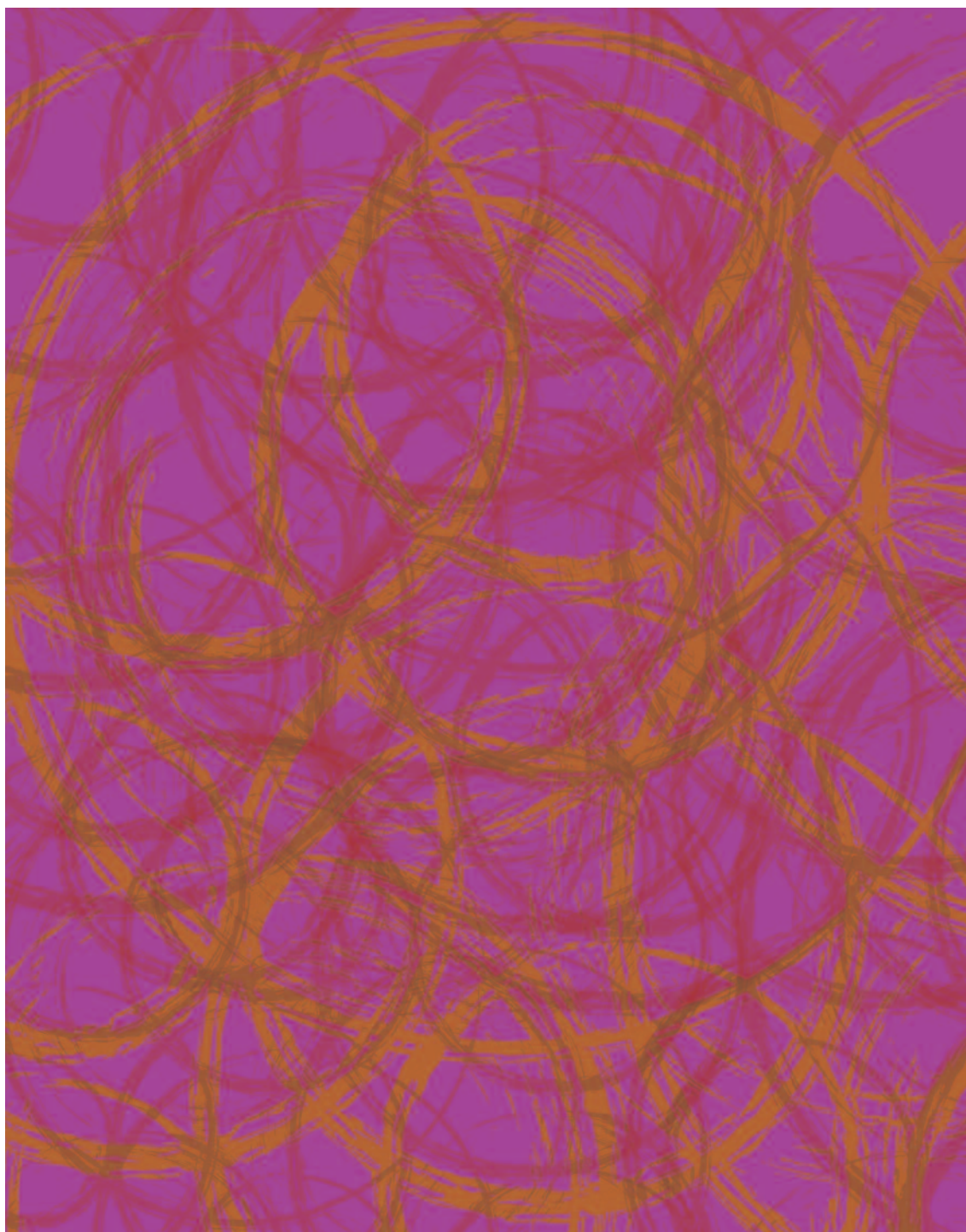
- des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR ;
- des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques ;
- 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 ;
- des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

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

- 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 ;
- 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 ;
- dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.
- en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

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

- des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par le mésilate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance ;
 - des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte ;
 - dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte.
-



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

DÉPÔT LÉGAL JUIN 2012

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

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

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex

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

RÉF : ETUSITCHIM12