



JUILLET 2015

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

SITUATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DES CANCERS /année 2014

e-cancer.fr



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document doit être cité comme suit : © Situation de la chimiothérapie des cancers, état des lieux et des connaissances, INCa, juillet 2015

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

SOMMAIRE

GLOSSAIRE	6
AVERTISSEMENT	7
PRÉAMBULE	8
1. ACTIVITÉ EN CANCÉROLOGIE POUR CHIMIOTHÉRAPIE	10
1.1. MCO	10
Séjours et séances	10
Personnes prises en charge pour chimiothérapie	13
1.2. HAD	14
1.3. Soins de suite et de réadaptation	15
1.4. Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier	18
Secteur MCO.....	18
Analyse régionale des dépenses en thérapies ciblées de la liste en sus pour le secteur MCO.....	24
Hospitalisation à domicile – secteur public	25
Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux de la liste en sus les plus coûteux.....	25
1.5. Analyse des dépenses liées aux anticancéreux en ville.....	29
La rétrocession	29
L’officine	33
2. ÉTAT DES LIEUX DES THÉRAPIES CIBLÉES DEPUIS 2004	46
SOURCES -MÉTHODES -RÉFÉRENTIEL	48
ANNEXES	56
Annexe 1 : Liste des anticancéreux inscrits sur la liste en sus sur laquelle a porté l’analyse des dépenses de 2013 : 39 DCI	56
Annexe 1. Bis. Dépenses des médicaments de la liste en sus en 2013	57
Annexe 2 : Liste des anticancéreux remboursés en 2013 par le régime général de l’Assurance maladie classés selon la classe pharmacologique et selon la voie d’administration (Retroced’am)	58
Annexe 3 : Liste des anticancéreux dispensés en ville remboursés par le régime général de l’Assurance maladie en 2013, classés selon la classe pharmacologique et selon la voie d’administration (MEDIC’AM)	60
Annexe 4 : Liste des codes CCAM de chimiothérapie	62
Annexe 5 : Données réglementaires des cinq anticancéreux les plus coûteux pour les établissements de santé publics et privés en France en 2014	63
Annexe 6 : Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux les plus coûteux pour l’officine en France en 2014	67
Annexe 7 : Nouvelles molécules mises sur le marché depuis le 1 ^{er} janvier 2004 ayant une première AMM en cancérologie	70
Annexe 8 : Actualités réglementaires en 2014	73
Annexe 9 : Article 18 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé	77
Annexe 10 : Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d’utilisation des spécialités pharmaceutiques.....	78
COORDINATION DU RAPPORT	81
ANALYSE DES DONNÉES	81

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1.	Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie depuis 2011.....	10
Figure 2.	Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie selon le statut (public ou privé) de l'établissement depuis 2011.....	11
Figure 3.	Nombre cumulé d'hospitalisations par établissement.....	11
Figure 4.	Évolution des dépenses d'hospitalisation pour/avec chimiothérapie depuis 2011.....	12
Figure 5.	Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie selon la localisation cancéreuse depuis 2011.....	12
Figure 6.	Répartition, selon l'âge en 2013, du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie.....	13
Figure 7.	Répartition des journées pour chimiothérapie en HAD par localisation en 2013.....	15
Figure 8.	Répartition des dépenses de 2009 à 2013 des molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS par type d'établissement.....	19
Figure 9.	Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur public en 2013.....	19
Figure 10.	Répartition des dépenses de 2011 à 2013 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS (hors secteur privé).....	20
Figure 11.	Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2013.....	21
Figure 12.	Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS, plus le docetaxel, entre 2011 et 2013 (hors secteur privé).....	22
Figure 13.	Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur privé en 2013.....	22
Figure 14.	Répartition des dépenses de 2011 à 2013 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS.....	23
Figure 15.	Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS du secteur privé en 2013.....	23
Figure 16.	Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS entre 2011 et 2013 (secteur privé).....	24
Figure 17.	Part des thérapies ciblées (hors immunomodulateurs) dans l'ensemble des dépenses d'anticancéreux de la liste en sus par région en 2013.....	24
Figure 18.	Répartition des dépenses 2013 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus dans les établissements HAD (secteur public).....	25
Figure 19.	Évolution des dépenses de médicament sur la liste de rétrocession.....	29
Figure 20.	Répartition de la somme des montants remboursés par l'Assurance maladie par classe pharmacologique d'anticancéreux rétrocedés pour 2010, 2011, 2012 et 2013.....	30
Figure 21.	Part des dix anticancéreux les plus coûteux de la liste de rétrocession en 2013.....	30
Figure 22.	Évolution des dépenses de remboursement liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste de rétrocession entre 2009 et 2013.....	31
Figure 23.	Évolution des dépenses de remboursement par "autres anticancéreux" entre 2012 et 2013.....	31
Figure 24.	Évolution des dépenses de remboursement liées aux anticancéreux de la classe « hormonothérapie » entre 2010 et 2013.....	32
Figure 25.	Évolution des dépenses de remboursement liées aux anticancéreux de la classe « thérapies ciblées » entre 2010 et 2013.....	33
Figure 26.	Évolution des dépenses dues aux remboursements « tous médicaments » et « anticancéreux » réalisés par l'assurance maladie entre 2008 et 2013.....	35
Figure 27.	Évolution des dépenses dues aux remboursements réalisés par l'assurance maladie entre 2008 et 2013 selon la classe d'anticancéreux.....	35
Figure 28.	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 2013.....	36
Figure 29.	Répartition des dépenses remboursées par le régime général par classes pharmacologiques entre 2008 et 2013 pour le marché officinal.....	36
Figure 30.	Répartition des dépenses des dix anticancéreux les plus coûteux du marché officinal en 2013.....	37
Figure 31.	Évolution des dépenses des cinq anticancéreux les plus prescrits en 2013 (pour la ville).....	37
Figure 32.	Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie <i>per os</i>	38
Figure 33.	Répartition des dépenses selon la classe pharmacologique de la chimiothérapie injectable officinale.....	38
Figure 34.	Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique entre 2008 et 2013.....	39
Figure 35.	Évolutions des dépenses en thérapies ciblées à l'officine entre 2008 et 2013.....	39
Figure 36.	Évolution des dépenses consacrées aux petites molécules inhibitrices entre 2008 et 2013.....	40
Figure 37.	Évolution des dépenses consacrées aux anticancéreux immunomodulateurs entre 2008 et 2013.....	40
Figure 38.	Répartition des dépenses consacrées aux thérapies ciblées selon le type de thérapies ciblées en 2013.....	41
Figure 39.	Évolution des dépenses entre 2012 et 2013 par thérapie ciblée.....	41
Figure 40.	Évolution des dépenses en hormonothérapie entre 2008 et 2013.....	42

Figure 41.	Évolution des dépenses consacrées aux cytotoxiques entre 2008 et 2013.....	42
Figure 42.	Évolution des dépenses consacrées aux autres anticancéreux entre 2008 et 2013	43
Figure 43.	Évolution des dépenses par autres anticancéreux entre 2012 et 2013.....	43
Figure 44.	Évolution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché français depuis 2004 en cancérologie....	46
Figure 45.	Répartition par nombre de médicaments selon le type de thérapie ciblée	46

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 2013 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 suite 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 2014-2019 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.

CE QU'IL FAUT RETENIR

de l'évolution de l'épidémiologie des personnes atteintes de cancer en France en 2012 dernières données disponibles

► 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 cancers 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)

1. ACTIVITÉ EN CANCÉROLOGIE POUR CHIMIOTHÉRAPIE

1.1. MCO

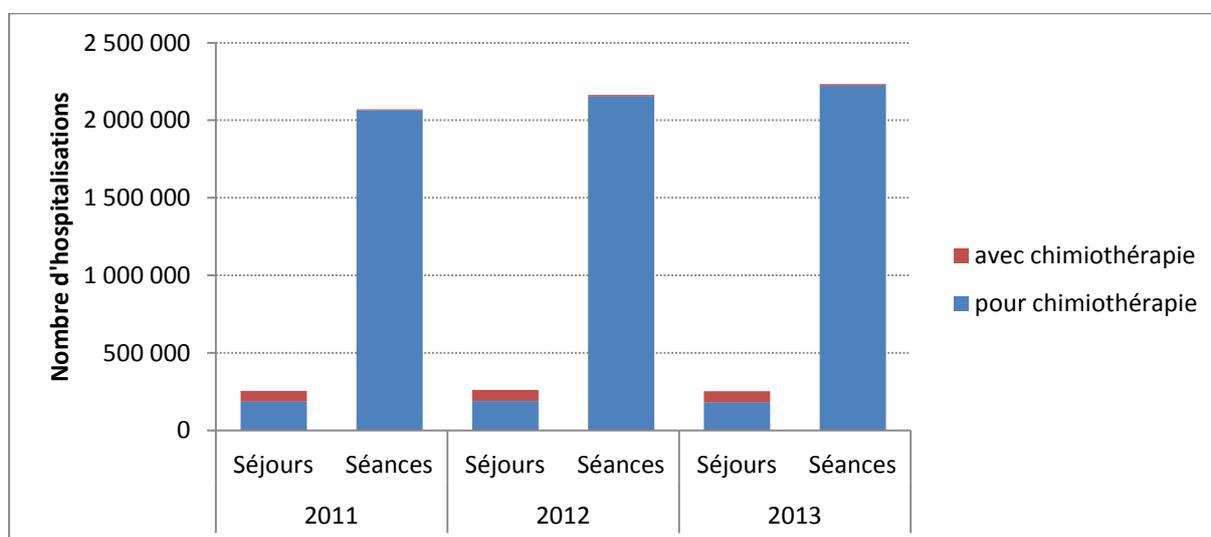
Séjours et séances

Hospitalisations pour chimiothérapie

En 2013, un peu plus de 2 486 000 hospitalisations mentionnant une chimiothérapie ont été réalisées dans les établissements de santé, dont 89,8 % 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 (public + privé) de séances s'accroît de 3,3 % entre 2012 et 2013 mais le nombre de séjours quant à lui est en recul de 2,7 %.

Figure 1. Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie depuis 2011



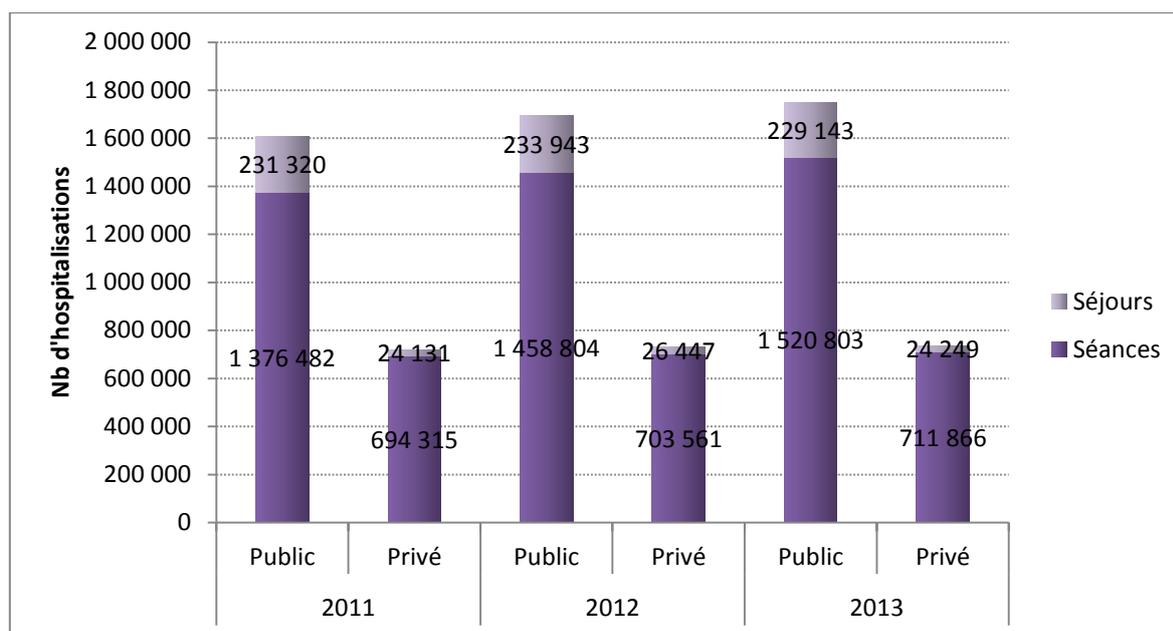
Source : ATIH-PMSI MCo 2011-2013. Traitement INCa 2014

Comme les années précédentes, 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 poursuit la croissance observée ces dernières années. En 2012, elle est de 70,4 % : 68,1 % pour les séances (66,5 % en 2009) et 90,4 % pour les séjours.

Depuis 2011, le nombre de séances progresse plus dans les établissements publics que dans les établissements privés. Le nombre de séjours est en légère baisse dans les deux secteurs.

Figure 2. Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie selon le statut (public ou privé) de l'établissement depuis 2011



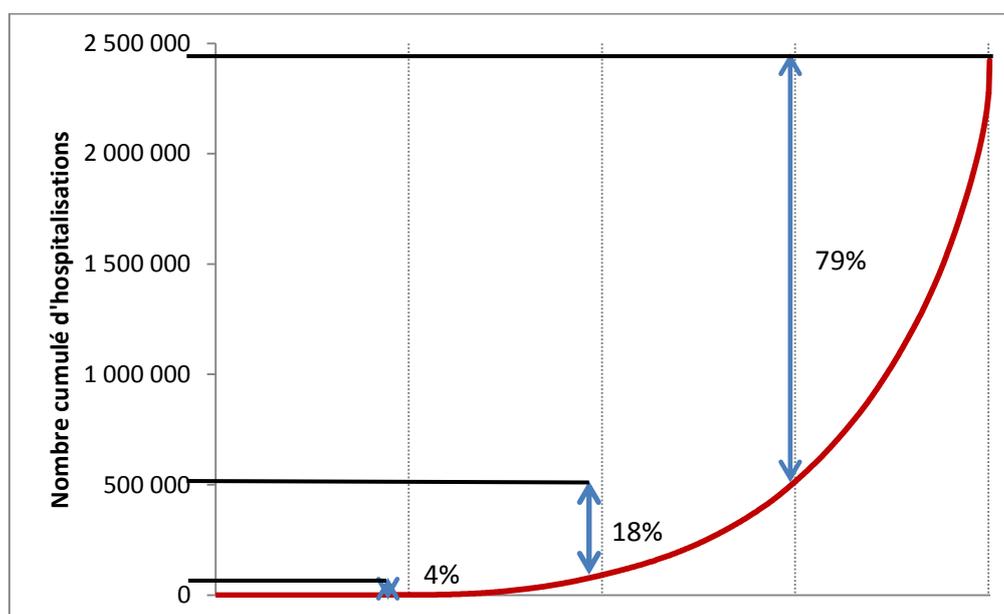
Source : ATIH-PMSI MCO 2011-2013. Traitement INCa 2014

En 2013, 772 établissements ont réalisé au moins une hospitalisation (séjour ou séance) pour/avec chimiothérapie, et 619 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 772 établissements : 77 % de l'activité est réalisée par les 193 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 9,4 % des hospitalisations réalisées dans les établissements de soins français : 25,3 % pour les séances et 1,4 % pour les séjours comme en 2012.

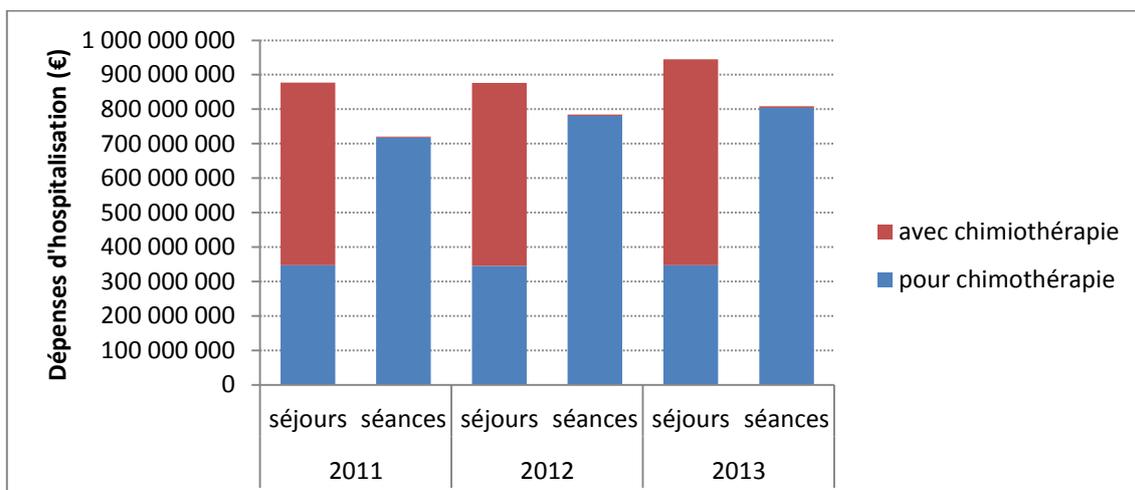
Figure 3. Nombre cumulé d'hospitalisations par établissement



Les dépenses d'hospitalisation (séjours et séances) pour/avec chimiothérapie en 2013 s'élèvent à **1,754 milliard d'euros** (945,2 millions d'euros pour les séjours, 808,4 millions d'euros pour les séances), soit

une **augmentation de 5,5 % par rapport à 2012 à périmètre constant**¹. Cette évolution est plus importante pour les hospitalisations (+ 7,8 %) que pour les séances (+ 2,0 %).

Figure 4. Évolution des dépenses d'hospitalisation pour/avec chimiothérapie depuis 2011



Source : ATIH-PMSI MCo 2011-2013. Traitement INCa 2014

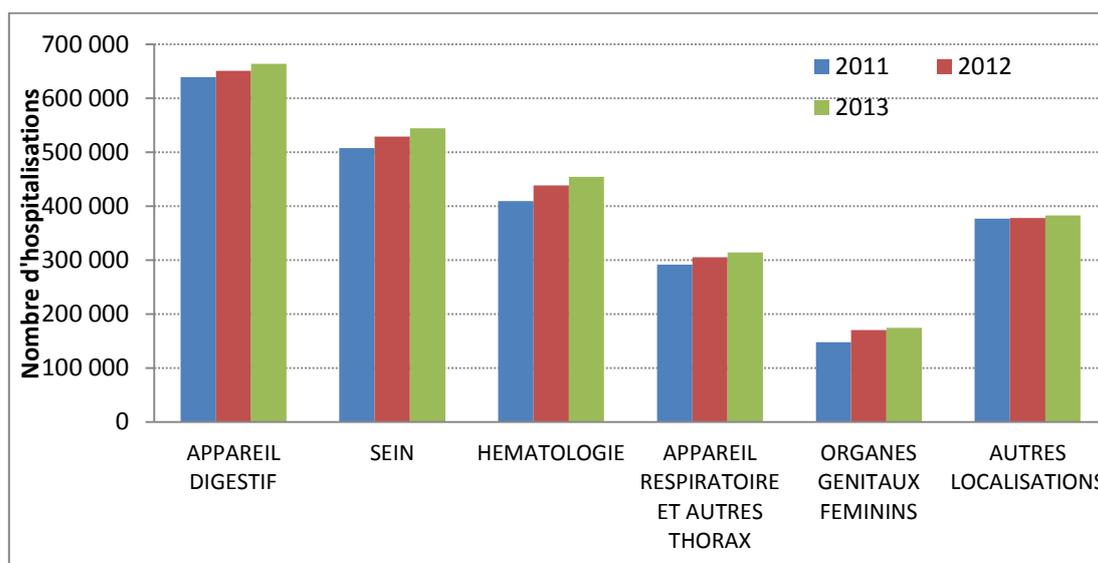
Hospitalisations pour chimiothérapie selon le type de cancer

Cinq types de cancer cumulent près de 87 % des séjours et des séances pour/avec chimiothérapie :

- les cancers de l'appareil digestif : 26,7 % (663 797 séjours ou séances) ;
- les cancers du sein : 21,9 % (544 060 séjours ou séances) ;
- les cancers hématologiques : 18,3 % (454 079 séjours ou séances) ;
- les cancers de l'appareil respiratoire : 12,6 % (314 152 séjours ou séances) ;
- et les cancers gynécologiques : 7,0 % (174 452 séjours ou séances).

L'augmentation du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie est à noter pour les cinq principales localisations mais est particulièrement marquée pour les cancers gynécologiques (+ 18 % depuis 2011) et pour les hémopathies malignes (+ 11 % depuis 2011).

Figure 5. Évolution du nombre d'hospitalisations pour/avec chimiothérapie selon la localisation cancéreuse depuis 2011



Source : ATIH-PMSI MCO 2011-2013. Traitement INCa 2014

1 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.

Personnes prises en charge pour chimiothérapie

L'augmentation du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie antitumorale à l'hôpital observée depuis plusieurs années se poursuit. Ainsi, en 2013, cette activité concerne 292 406 personnes, soit une hausse de 1,6 % (+ 4 572 personnes) par rapport à l'année précédente et de 3,7 % (+10 492 personnes) par rapport à 2011.

Les trois indicateurs relatifs à la distribution de l'âge sont stables par rapport à l'an passé :

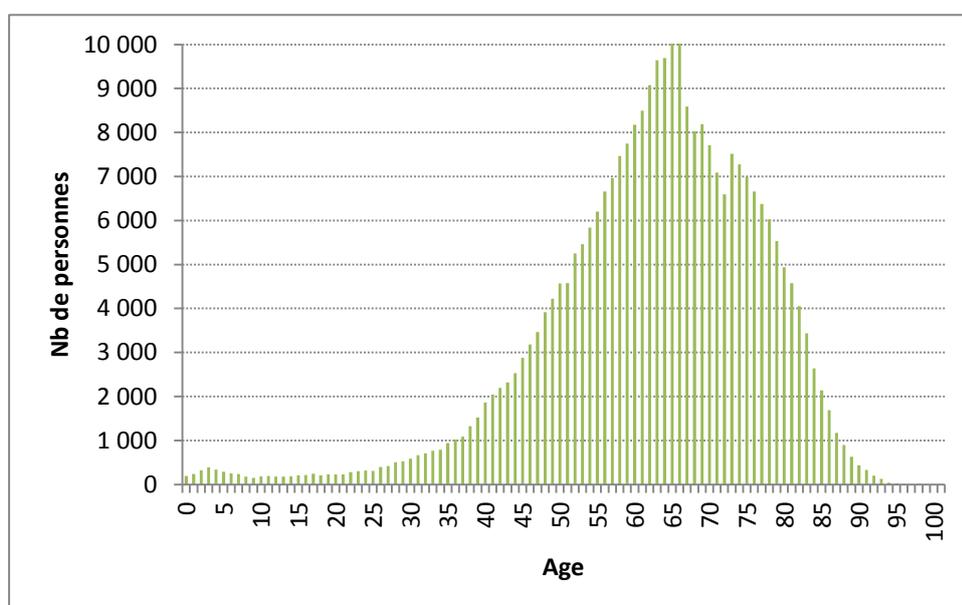
- Âge moyen : 62,4 ans ;
- Age médian : 64 ans ;
- Mode (ou pic, c'est-à-dire l'âge pour lequel le nombre de personnes est maximal) : 65 ans.

Comme en 2012, une personne sur cinq a plus de 75 ans (58 969 personnes) et 1,4 % a moins de 18 ans (4 194 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 2013 n'avaient pas eu en 2012 dans ce même secteur MCO.

Figure 6. Répartition, selon l'âge en 2013, du nombre de personnes ayant eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie



Source : ATIH-PMSI MCO 2013. Traitement INCa 2014

Le nombre de personnes ayant réalisé une hospitalisation pour/avec chimiothérapie au sein d'une structure de soin est en croissance constante depuis 2011 dans le secteur public (+ 5,1 % pour l'ensemble du secteur), et ce pour tous les types d'établissement, mais stable dans le secteur privé.

Une prise en charge a eu lieu en établissement privé pour 27 % des personnes, en CH pour 28 %, en CHU-R pour 24 %, en CLCC pour 16 % et en établissement privé non commercial pour 5 %. 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.

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.

1.2. 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 338 842 journées pour 6 219 personnes ;
- le nombre de journées réalisées pour/avec chimiothérapie anticancéreuse est 128 930 pour 4 264 personnes. Cela ne représente que 3,0 % des journées d'HAD toutes pathologies confondues et 4,1 % des personnes prises en charge en HAD, mais on note néanmoins une progression par rapport à 2011, avec respectivement 41 618 journées et 1 731 personnes supplémentaires (+ 47 % et + 68 %). Quatre journées sur cinq sont réalisées dans des établissements publics.

Par la suite seule HAD pour/avec chimiothérapie anticancéreuse est retenue.

La chimiothérapie est le mode de prise en charge principal pour deux tiers des journées. Dans ce cas, dans 76 % 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 (associé pour 9,4 % des journées).

Si la chimiothérapie est un mode de prise en charge associé ou documentaire (1/3 journées), les modes de prise en charge principaux les plus fréquents sont :

- « soins palliatifs » pour 58,4 % des journées ;
- « traitement par voie veineuse : antiinfectieux ou autre » pour 8,7 % des journées ;
- « pansements complexes et soins spécifiques (stomies compliquées) » pour 7,4 % des journées ;
- « prise en charge de la douleur » pour 7,0 % des journées.

Le sex-ratio (nombre d'hommes/nombre de femmes) des personnes ayant reçu une chimiothérapie en HAD est de 0,95. 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 (27,1 %) âgée de plus de 75 ans. Parmi les 4 264 personnes, 80 % 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.

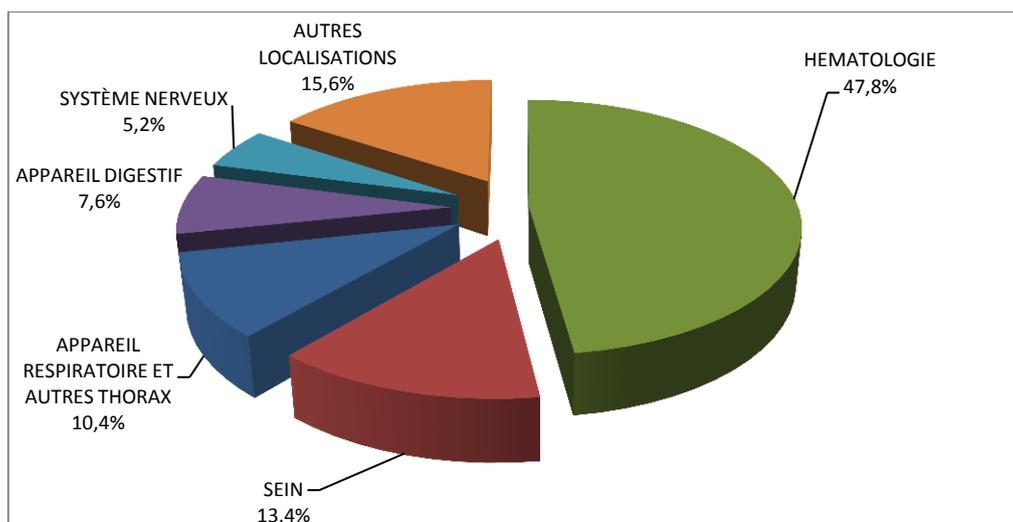
Pour pratiquer la chimiothérapie, les établissements qui réalisent des prestations d'hospitalisation à domicile doivent être associés aux établissements autorisés. En 2012, parmi les 317 structures ayant pratiqué l'HAD, 219 ont réalisé des chimiothérapies anticancéreuses à domicile (soit 69 % des établissements).

La chimiothérapie en HAD est principalement développée en Île-de-France et en Rhône-Alpes. Alors que ces deux régions réalisent respectivement 20 % et 10 % de l'ensemble des journées d'HAD (toutes pathologies confondues), elles réalisent 37 % 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 respiratoire et digestif. Ces quatre grandes localisations représentent 4/5 des journées d'HAD avec un mode de prise en charge « chimiothérapie ».

L'administration de chimiothérapie en HAD reste marginale (5 %) par rapport aux séances de chimiothérapie en secteur MCO.

Figure 7. Répartition des journées pour chimiothérapie en HAD par localisation en 2013



Source : ATI-H-PMSI MCO 2013. Traitement INCa 2014

1.3. Soins de suite et de réadaptation

En 2013, on compte 75 887 journées de SSR réalisées avec chimiothérapie anticancéreuse pour 2 156 personnes. Comme l'année précédente, 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 0,97. Les personnes sont plus âgées qu'en MCO, avec un âge moyen de 66,4 ans, un âge médian de 69 ans, et plus d'une personne sur trois (34,6 %) âgée de plus de 75 ans. Parmi les 2 156 personnes, 83 % ont eu également une hospitalisation pour/avec chimiothérapie en MCO la même année.

Parmi les 1 669 structures ayant une activité de SSR en 2013, 500 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 types de localisations représentent 4/5 des journées de SSR avec chimiothérapie.

CE QU'IL FAUT RETENIR

sur l'activité en cancérologie pour/avec chimiothérapie en France en 2013

Au total, ce sont 293 628 personnes qui ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie en 2013 en secteur MCO, HAD ou SSR.

Secteur MCO

► Séjours et séances

En 2012, **2 486 000 hospitalisations** pour chimiothérapie (public + privé) ont été réalisées.

Séances en MCO

- Hausse du nombre global de séances (public + privé) de 3,3 %, allant de 2 162 365 en 2012 à 2 232 669 en 2013
- Hausse pour le secteur public de 4,2 % (1 458 804 séances en 2012 à 1 520 803 en 2013)
- Hausse pour le secteur privé de 1,2 %, (703 561 séances en 2012 à 711 866 en 2013)

Séjours en MCO

- Baisse du nombre global de séjours (public + privé) de 2,7 %, allant de 260 390 en 2012 à 253 392 en 2013
- Baisse pour le secteur public de 2,1 % (233 943 séjours en 2012, 229 143 séjours en 2013)
- Baisse pour le secteur privé de 8,3 % (26 447 séjours en 2012, 24 249 en 2013)

772 établissements ont réalisé au moins une hospitalisation pour/avec chimiothérapie, mais **193 établissements, soit un quart, cumulent 77 % de l'activité.**

Le montant total des dépenses d'hospitalisation (séjours et séances) en 2013 est de **1,754 milliard d'euros**, en hausse de **5,5 %** par rapport à 2012.

Les types de cancer ayant entraîné le plus d'hospitalisation en MCO pour/avec chimiothérapie en 2013 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

- 292 406 personnes ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie antitumorale, soit une hausse de 1,6 % par rapport à 2012 ;
- l'âge des personnes est stable par rapport à 2012, avec un âge moyen de 62,2 ans et un âge médian de 64 ans ;
- 20 % des personnes ont plus de 75 ans et 1,4 % moins de 18 ans ;
- sex-ratio = 0,95 ;
- 58 % de nouvelles personnes par rapport à 2012 ;
- fréquentation des établissements :
 - établissement privé commercial (27 %) ;
 - CH (28 %) ;
 - CHU-R (24 %) ;
 - CLCC (16 %) ;
 - établissement privé non commercial (5 %).

Secteur HAD

► Journées

Les 128 930 journées d'HAD pour/avec chimiothérapie représentent seulement 3,0 % des journées d'HAD.

Le nombre global de journées a **augmenté de 47 %** par rapport à 2011 mais ne représente que 5 % des séances de chimiothérapie

Parmi les 311 structures d'HAD, 228 ont réalisé des chimiothérapies.

Les types de cancer ayant entraîné le plus de journées en HAD pour/avec chimiothérapie en 2013 sont les **cancers hématologiques**, avec près de la moitié des journées.

► Les personnes concernées

- 4 264 personnes ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie antitumorale, soit seulement 4,1 % des personnes ayant eu une HAD en 2013.
- Une hausse de 68 % 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 27,1 % des personnes âgées de plus de 75 ans.

Suite >>>

Secteur SSR

► Journées

L'activité de chimiothérapie anticancéreuse est marginale en SSR. Les 75 887 journées ne représentent que moins de 1 % de l'ensemble des journées de SSR.

► Les personnes concernées

- 2 156 personnes ont eu une hospitalisation en SSR avec chimiothérapie antitumorale, soit moins de 1 % des personnes ayant eu une hospitalisation en SSR en 2013.
- Des personnes plus âgées qu'en MCO et en HAD avec un âge moyen de 66,4 ans, un âge médian de 69 ans, et 34,6 % des personnes âgées de plus de 75 ans.

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

NOTE

Cette année une nouvelle classification des anticancéreux a été utilisée, les immunomodulateurs ont été regroupés avec les thérapies ciblées.

Trois anticancéreux immunomodulateurs ont généré des dépenses sur la liste en sus (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 2013 étaient d'environ 618 000 euros dans le public et d'environ 7 000 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 0,06 % des montants publics et moins de 0,01 % des montants privés.

Secteur MCO

En 2013, le montant total de la liste en sus pour les établissements des secteurs privé et public confondus a représenté 2,76 milliards d'euros, dont 53,5 % sont pour les médicaments anticancéreux (soit 1,48 milliards d'euros).

Seize thérapies ciblées sont inscrites sur la liste en sus, elles sont à l'origine d'une dépense de 1,1 milliard d'euros soit 40 % du montant total consacré par l'assurance maladie à la liste en sus et 74 % du montant consacré par l'assurance maladie aux anticancéreux de la liste en sus.

Tableau 1. Liste des thérapies ciblées inscrites sur la liste en sus en 2013

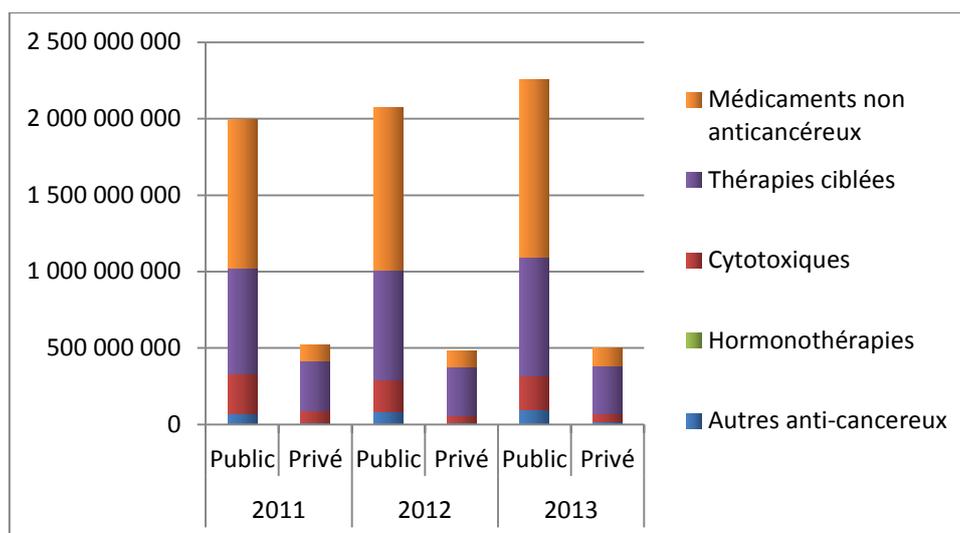
DCI	Catégorie
aflibercept Zaltrap®	Protéine de fusion
aldesleukine Proleukin®	Anticancéreux immunomodulateur
alemtuzumab Mabcampath®	Anticorps monoclonal radié le 20 juin 2013
bevacizumab Avastin®	Anticorps monoclonal
brentuximab vedotin Adcetris®	Anticorps monoclonal / élément conjugué
cetuximab Erbitux®	Anticorps monoclonal
ibritumomab tiuxetan zevalin®	Anticorps monoclonal
ipilimumab Yervoy®	Anticorps monoclonal
lenalidomide Revlimid®	Anticancéreux immunomodulateur radié le 1 ^{er} mars 2013
ofatumumab Arzerra®	Anticorps monoclonal
panitumumab Vectibix®	Anticorps monoclonal
pertuzumab Perjeta®	Anticorps monoclonal
rituximab Mabthera®	Anticorps monoclonal
tasonermine Beromun®	Anticancéreux immunomodulateur
temsirolimus Torisel®	Inhibiteur de protéine kinase
trastuzumab Herceptin®	Anticorps monoclonal

Source INCa 2014

En termes d'évolutions, le montant consacré à des médicaments de la liste en sus a augmenté d'environ 7,9 %, celui consacré aux anticancéreux de 6,7 % (+8,1 % pour le secteur public et +2,1 % pour le secteur privé). La répartition des variations de dépenses s'est faite ainsi : thérapies ciblées (+5,2 %, à noter qu'au sein de cette classe les anticancéreux immunomodulateurs ont vu leurs dépenses réduites de 65 %), cytotoxiques (+8,9 %) et autres anticancéreux (+16,3 %), le lénalinomide a été radié de la liste en sus le 1^{er} mars 2013.

En 2013, toutes les hormonothérapies ont été radiées de la liste en sus et aucun nouveau médicament de cette classe n'a été inscrit. Cette classe n'est donc à l'origine d'aucune dépense.

Figure 8. Répartition des dépenses de 2009 à 2013 des molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS par type d'établissement



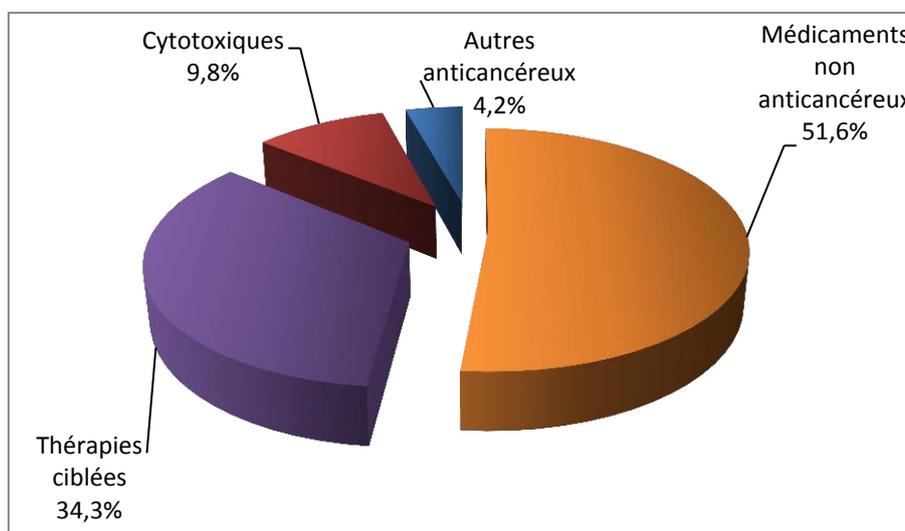
Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2013. Traitement INCa 2014

Secteur public

La part des anticancéreux dans le montant total de la liste en sus en 2013, a peu varié par rapport à 2012. En 2013, ce montant représente à peine la moitié (48,3 %) du montant total de la liste en sus, le rapport était de 45,8 % en 2012. La dépense pour les anticancéreux de la liste en sus en 2013 dans le secteur public est ainsi de **1,1 milliard d'euros** (1 milliard d'euros en 2012), sur les **2,26 milliards d'euros** (2,08 milliards d'euros en 2011) de la liste en sus toutes classes thérapeutiques confondues pour le secteur public.

Les thérapies ciblées représentent à elles seules 34,3 % des dépenses de la liste en sus (et 71 % du montant consacré aux anticancéreux de la liste en sus).

Figure 9. Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur public en 2013



Source : ATIH-FICHCOMP 2008-2009 et ATIH RSFA 2010-2013. Traitement INCa 2014

Les médicaments non anticancéreux représentent 51,6 % des dépenses, soit 1,2 milliards d'euros.

Sur le plan qualitatif, les dépenses effectuées par les établissements de santé selon les catégories d'anticancéreux évoluent peu. En 2013, les thérapies ciblées représentent **70,9 %** des dépenses liées aux achats d'anticancéreux appartenant à la liste en sus (cf. annexe 1). En 2011 la part des dépenses consacrée aux thérapies ciblées était de 71,2 %.

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

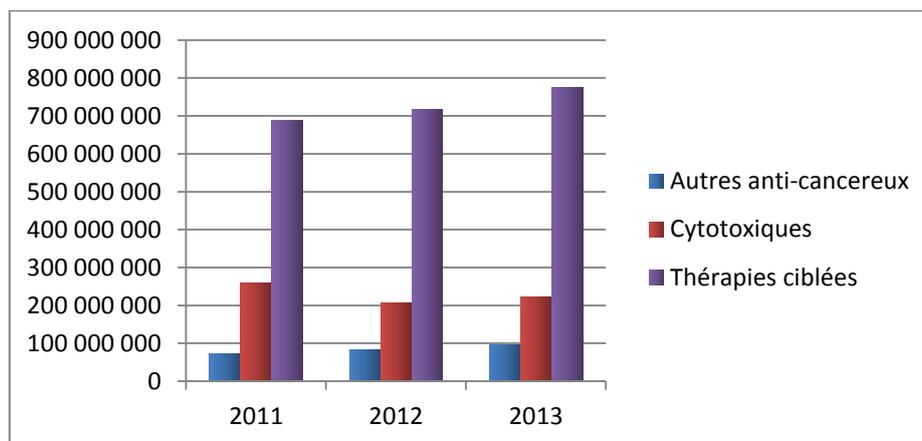
effets. Un des éléments explicatifs de cette évolution est la dynamique de la liste en sus avec les inscriptions et les radiations qui se sont réalisées ces dernières années.

Entre 2010 et 2013, dix anticancéreux ont été inscrits sur la liste en sus :

- 2010 : la vinflunine (Javlor[®], cytotoxique) ;
 - 2011 : la bendamustine (Levact[®], cytotoxique) et la trabectedine 2 (Yondelis[®], cytotoxique) ;
 - 2012 : l'eribuline (Halaven[®], autres anticancéreux³), l'ipilimumab (Yervoy[®], thérapie ciblée) et l'ofatumumab (Arzerra[®], thérapie ciblée) ;
 - 2013 : l'afflibercept (Zaltrap[®], thérapie ciblée), le brentuximab vedotin (Adcetris[®], thérapie ciblée), le cabazitaxel (Jevtana[®], cytotoxique) et le pertuzumab (Parjeta[®], thérapie ciblée).
- Sur la même période, dix-sept médicaments anticancéreux ont été radiés de la liste en sus :
- 2010 : l'oxaliplatine (Eloxatine[®], autres anticancéreux), l'epirubicine (Farmorubicine[®], cytotoxique), la 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) ;
 - 2012 : la carmustine (Bicnu[®], cytotoxique), le docetaxel (Taxotère[®], cytotoxique), le fulvestrant (Faslodex[®], hormonothérapie), la pirarubicine (Theprubicine[®], cytotoxique), et la vinflunine (Javlor[®], cytotoxique) ;
 - 2013 : l'alemtuzumab (Mabcampath[®], thérapie ciblée), l'idarubicine (Zavedos[®], cytotoxique), le lenalidomide (Revlimid[®], Thérapie ciblée – anticancéreux immunomodulateur) et le topotecan (Hycamtin[®], autres anticancéreux).

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

Figure 10. Répartition des dépenses de 2011 à 2013 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS (hors secteur privé)



Source : ATIH-FICHCOMP 2011-2013. Traitement INCa 2014

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

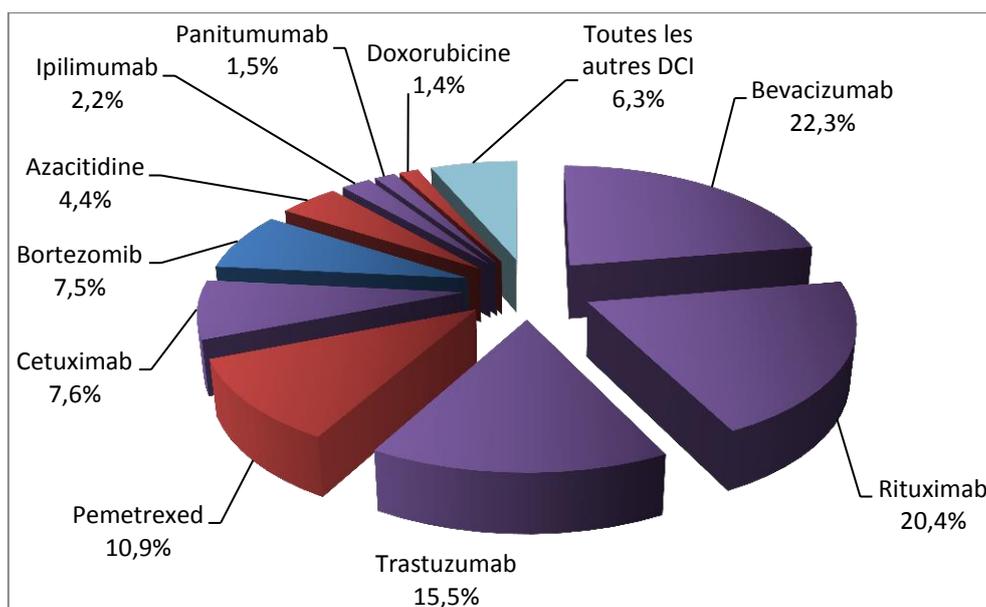
Les dépenses liées aux molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS restent concentrées sur très peu de molécules.

Dix molécules de la liste en sus se partagent 968 millions d'euros, soit 88,6 % des dépenses totales de cette liste, (en 2011, les dix molécules les plus coûteuses représentaient 94,8 %). Les cinq premières thérapies ciblées sont des anticorps monoclonaux. Elles sont à l'origine de 735 millions d'euros soit 67,3 % des dépenses consacrées à des anticancéreux de la liste en sus pour le secteur public.

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

3 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 ».

Figure 11. Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2013



Source : ATIH-FICHCOMP 2013. Traitement INCa 2014

Cinq molécules représentent 76,6 % des dépenses totales de la liste en sus en 2013. 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 :

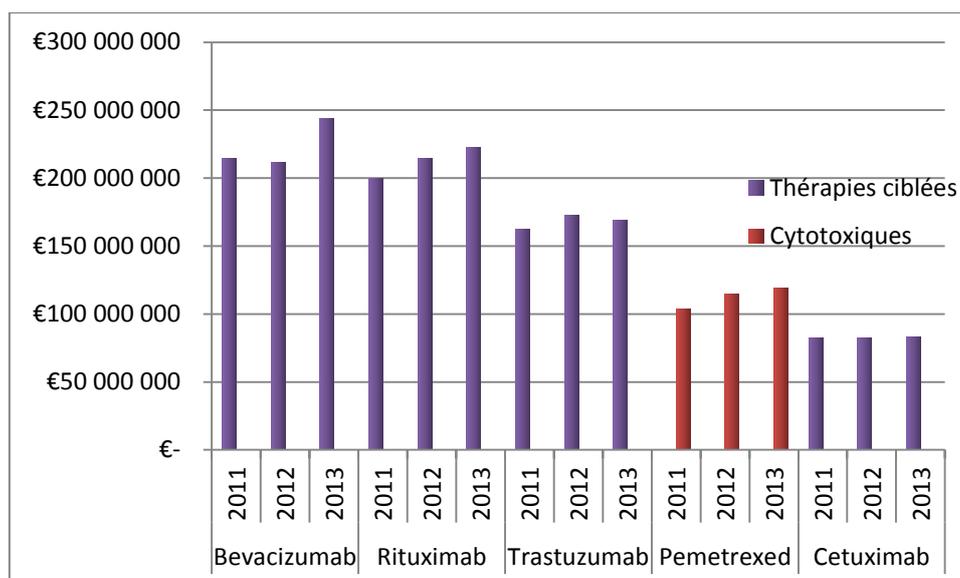
- le rituximab (MabThera[®]) : 20,4 % des dépenses, soit 222 millions d'euros, indiqué notamment dans le traitement de cancers hématologiques mais aussi dans certaines pathologies auto-immunes non tumorales ;
- le trastuzumab (Herceptin[®]) : 15,5 % des dépenses, soit 169 millions d'euros, indiqué dans le cadre du traitement des cancers du sein et de l'estomac ;
- le pemetrexed (Alimta[®]) : 10,9 % des dépenses, soit 119 millions d'euros, indiqué dans le cadre du traitement des cancers du poumon ;
- le cetuximab (Erbix[®]) : 7,6 % des dépenses, soit 83 millions d'euros, indiqué notamment dans le cadre du traitement des cancers colorectaux.

Le bevacizumab (Avastin[®]) représente 22,3 % des dépenses, soit 243,6 millions d'euros, et est indiqué pour de nombreux cancers, notamment cancers du sein, colorectal, 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 %, comme le cetuximab -0,2 %. Les évolutions réglementaires qu'ont connues ces molécules peuvent expliquer ces variations. Elles sont décrites page 25.

Figure 12. Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS, plus le docetaxel, entre 2011 et 2013 (hors secteur privé)



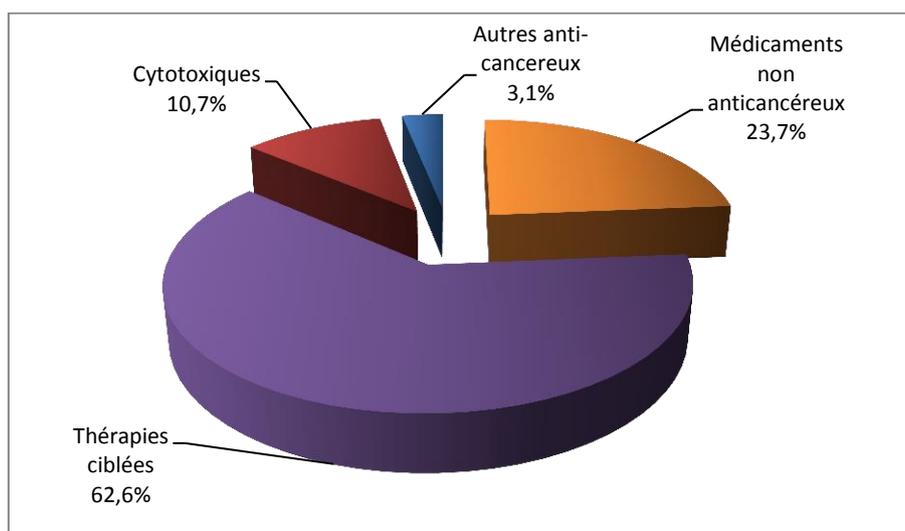
Source : ATIH-FICHCOMP 2011-2013. Traitement INCa 2014

Secteur privé

Dans le secteur privé, le nombre de séances et le nombre de séjours en 2013 sont respectivement d'environ 711 000 (+ 1,2 % par rapport à 2012) et 24 000 (- 8,3 % par rapport à 2012). Pour rappel, le secteur public a lui connu une hausse de + 4,2 % du nombre de séances et une baisse de 2,1 % du nombre de séjours.

Les traitements anticancéreux ont représenté une dépense de **382 millions d'euros** sur un montant total de la liste en sus du secteur privé de **501 millions d'euros**. Cette proportion a peu varié, passant de 77,8 % en 2012 à 76,3 % en 2013 alors que celle des thérapies ciblées a légèrement augmenté sur la même période, passant de 65,6 % en 2012 à 62,6 % en 2013.

Figure 13. Répartition des dépenses de la liste en sus pour le secteur privé en 2013

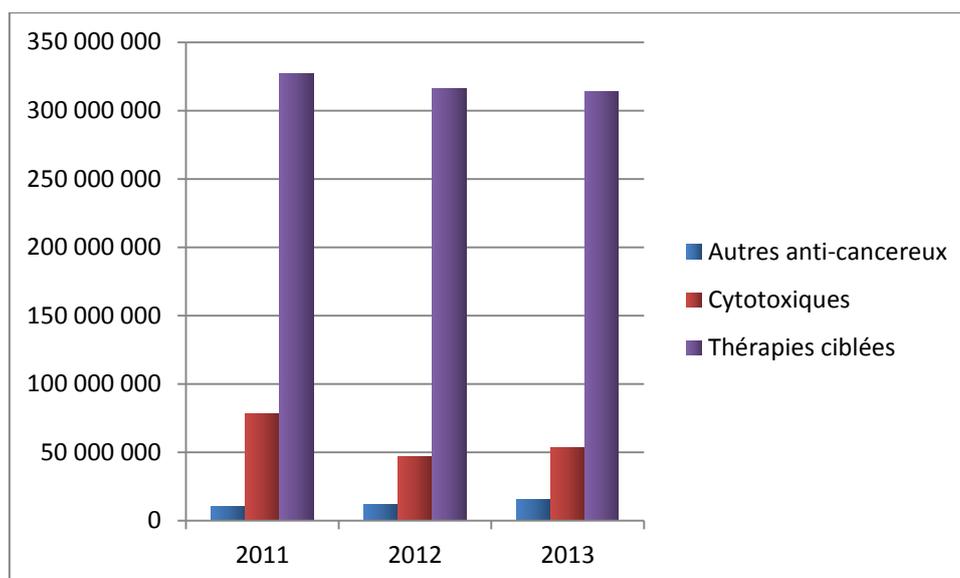


Source : ATIH RSFA 2011-2013. Traitement INCa 2014

Les médicaments non anticancéreux représentent moins de 24 % des dépenses de la liste en sus pour le secteur privé, soit 119 millions d'euros.

Les thérapies ciblées représentent 82 % des dépenses de médicaments anticancéreux de la liste en sus dans le secteur privé.

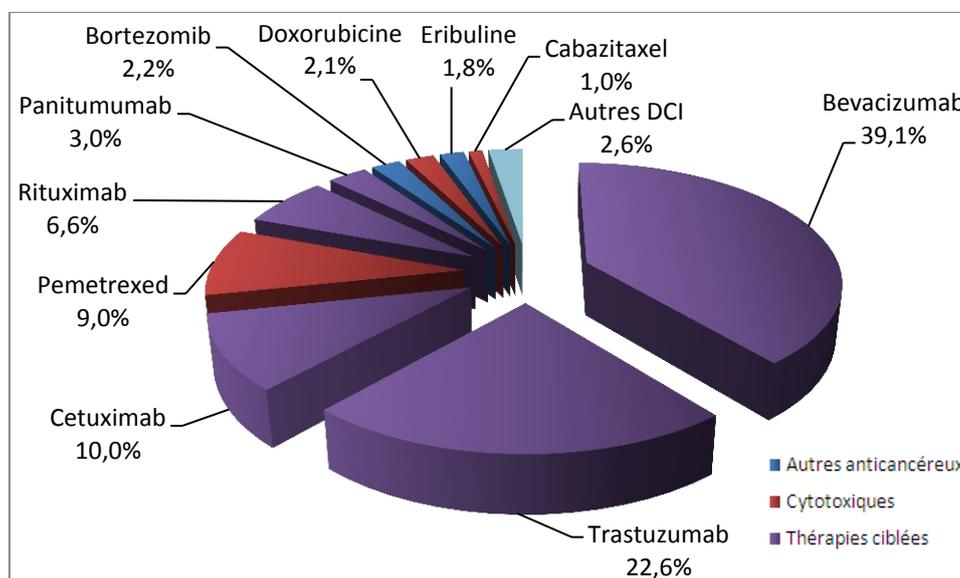
Figure 14. Répartition des dépenses de 2011 à 2013 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus des GHS



Source : ATIH-RSFA 2013. Traitement INCa 2014

Dix molécules de la liste en sus sont à l'origine de 373 millions d'euros, soit 97,5 % des dépenses totales de cette liste, 382,4 millions d'euros (en 2012, les dix molécules les plus coûteuses représentaient 97,8 %). Les cinq premières thérapies ciblées sont des anticorps monoclonaux. Elles sont à l'origine de 310,8 millions d'euros soit 81,3 % des dépenses consacrées à des anticancéreux de la liste en sus pour le secteur privé.

Figure 15. Répartition des dépenses des dix premiers anticancéreux de la liste en sus des GHS du secteur privé en 2013



Source : ATIH-RSFA 2013. Traitement INCa 2014

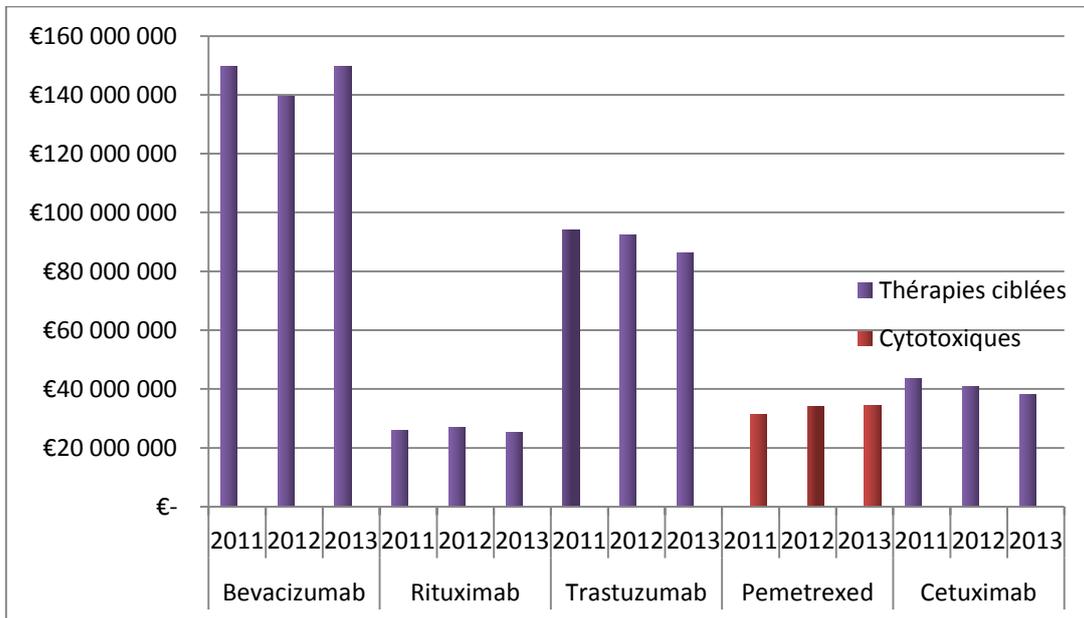
Les évolutions réglementaires qu'ont connues ces molécules peuvent expliquer ces variations. Elles sont décrites page 25.

Les cinq molécules les plus coûteuses représentent 87,3 % 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 (76,6 %).

Les cinq mêmes molécules occupent les cinq premières classes des molécules les plus coûteuses en dans le secteur privé et dans le secteur public. Toutefois, l'ordre entre les différentes molécules n'est pas nécessairement le même. Ainsi, le rituximab qui arrive en deuxième position des molécules les plus coûteuses

dans le public est en cinquième position dans le privé traduisant la faible activité d'hématologie dans le secteur privé.

Figure 16. Évolution des dépenses liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS entre 2011 et 2013 (secteur privé)

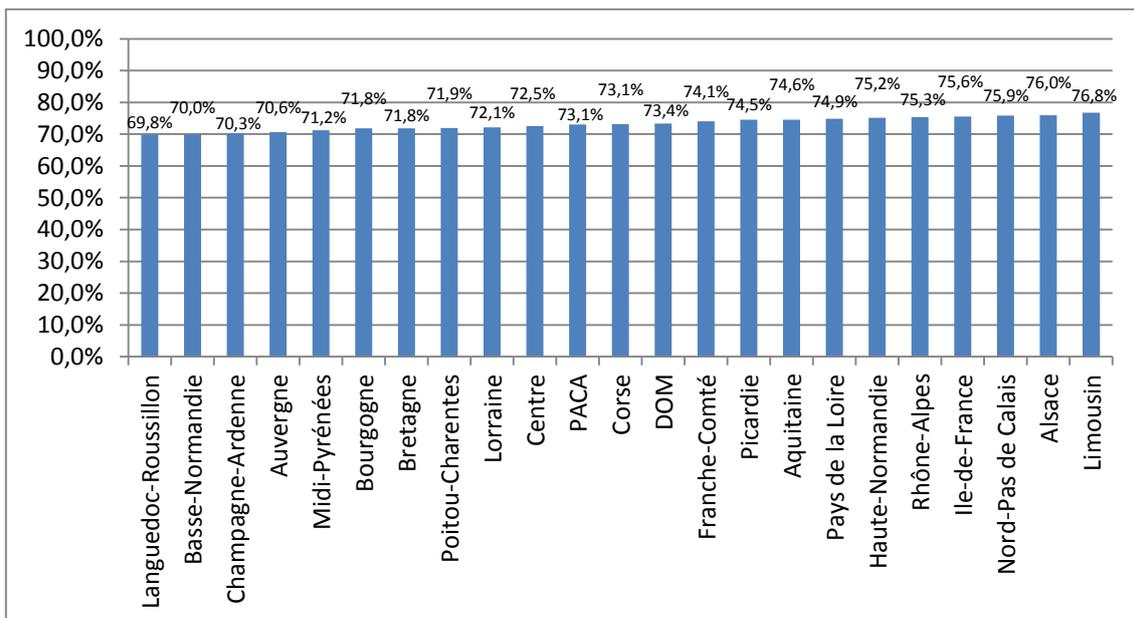


Source : ATIH-RSFA 2013. Traitement INCa 2014

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 69,8 % pour le Languedoc-Roussillon à 76,8 % pour le Limousin.

Figure 17. Part des thérapies ciblées (hors immunomodulateurs) dans l'ensemble des dépenses d'anticancéreux de la liste en sus par région en 2013

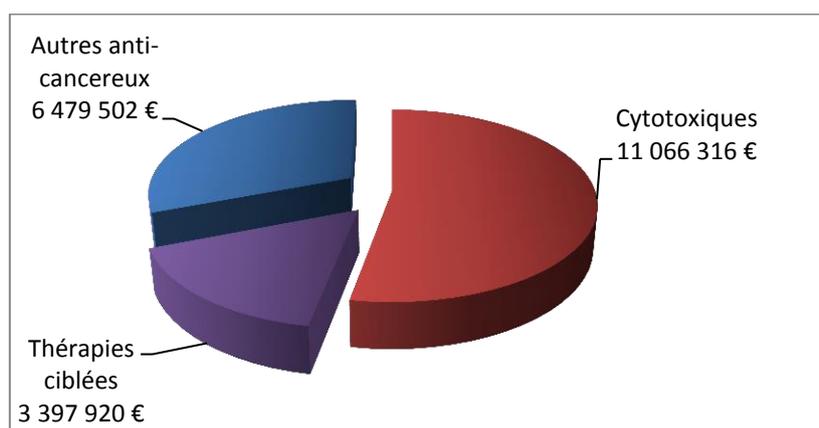


Source : ATIH-RSFA 2013. Traitement INCa 2014

Hospitalisation à domicile – secteur public

En 2013, les dépenses relatives aux molécules anticancéreuses de la liste en sus dans les établissements publics d'HAD s'élèvent à **20,9 millions d'euros (contre 17,4 millions en 2012)**. Cela représente environ **1,9 % 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 %), seuls 16,2 % des dépenses concernent des thérapies ciblées, alors que les cytotoxiques représentent 52,8 % et les autres anticancéreux 30,9 %.

Figure 18. Répartition des dépenses 2013 par catégories d'anticancéreux de la liste en sus dans les établissements HAD (secteur public)



Source : ATIH-HAD 2013. Traitement INCa 2014

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 2011 pouvant avoir un impact sur les dépenses des établissements de santé en 2013 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.

Bevacizumab

Le bevacizumab (Avastin[®])⁴ a obtenu trois extensions d'indication d'AMM européenne :

- dans le cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif :
 - en association avec le carboplatine et le paclitaxel (avis du 19/12/2011). La commission de la transparence a évalué cette indication et lui a délivré un ASMR IV (Avis du 05 décembre 2012) ;
 - en association avec la gemcitabine et le carboplatine (avis du 24/10/2012).
- dans le traitement du sein métastatique en association avec la capecitabine (avis du 29/06/2011).

⁴ A noter que le bevacizumab a obtenu, le 31 juillet 2014, une extension d'indication par la Commission européenne. Celle-ci n'a pas pu être à l'origine d'évolutions des pratiques en 2013, elle est toutefois répertoriée dans les annexes (évolutions réglementaires en 2014).

Il s'agit de l'indication : « Bevacizumab, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie 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 ».

A noter aussi que le CHMP de l'EMA a donné une opinion négative le 22 mai 2014 pour l'indication glioblastome nouvellement diagnostiqué en combinaison avec radiothérapie et temozolomide.

Par ailleurs, la commission de la transparence a réévalué l'indication de traitement de première ligne du cancer du sein métastatique en association avec le paclitaxel et lui a délivré un SMR faible et un ASMR V (Avis du 25 mai 2011).

Rituximab

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

- **lymphome non hodgkinien** répondant à un traitement d'induction (25/10/2010). L'indication a reçu une ASMR II (avis du 18/07/2012) ;
- leucémie lymphoïde chronique, deux indications :
- 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) ;
- 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 :

- **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)
- une indication en association à une chimiothérapie adjuvante (associant docetaxel et carboplatine - avis du 20/04/2011).
- une indication en 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).
- **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) ;

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).

Le 21 novembre 2013, le CHMP a émis un avis positif sur la restriction de l'indication cancer colorectal métastatique. L'indication devient « Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène **RAS** de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ». Précédemment, l'altération était le gène **KRAS** sauvage. À noter, que les contre-indications ont aussi été amendées dans cet avis. « L'erbitux en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène RAS muté ou pour lesquels le statut RAS du CCRm est indéterminé », et non plus avec un gène KRAS muté (un type de gène RAS).

Cet avis a été confirmé par la Commission européenne, le 18/12/2013.

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.

Répartition par localisation des prescriptions de thérapies ciblées (hors immunomodulateurs) 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'hémopathie 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 :

- **87,4 %** des personnes qui ont reçu du **bevacizumab** ont un cancer du côlon-rectum-anus (12 606 personnes traitées), du sein (6 643 personnes traitées), du poumon (3 881 personnes traitées), de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine (3 735 personnes traitées) ou du rein (372 personnes traitées) ;
- **97,6 %** des personnes qui ont reçu du **trastuzumab** ont un cancer du sein (16 062 personnes traitées) ou de l'estomac (584 personnes traitées) ;
- **89,5 %** des personnes qui ont reçu du **cetuximab** ont un cancer colorectal (4 897 personnes traitées) ou un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (5 619 personnes traitées) ;
- **90,6 %** des personnes qui ont reçu de **l'alemtuzumab** ont un lymphome non hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique (53 personnes traitées) ;
- **91,5 %** des personnes qui ont reçu de **l'ipilimumab** ont un cancer de la peau (454 personnes traitées) ;
- **100 %** des personnes traitées par **ofatumumab** l'ont été pour un lymphome non hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique (103 personnes traitées) ;
- **94,6 %** des personnes qui ont reçu du **panitumumab** ont un cancer côlon-rectum-anus (2 510 personnes traitées) ;
- **100 %** des personnes qui ont reçu **l'ibrutinomab** ont un lymphome non hodgkinien (35 personnes traitées) ;
- **92,2 %** des personnes qui ont reçu du **temsirrolimus** ont un cancer du rein (595 personnes traitées) ou un lymphome non hodgkinien (692 personnes traitées) ;
- **86,6 %** des personnes qui ont reçu du **rituximab** ont un lymphome non hodgkinien (16 838 personnes traitées) ou une leucémie lymphoïde chronique (3 751 personnes traitées) ;
- **31,6 %** des personnes qui ont reçu du **brentuximab** ont un lymphome non hodgkinien ou un lymphome hodgkinien (692 patients traités)⁵ ;
- **15 patients sur seize traités** par **pertuzumab** l'ont été pour un cancer du sein ;
- **4 patients** ont reçu de **l'affibercept** pour un cancer du côlon du rectum ou un cancer anal.

⁵ Pour rappel le brentuximab vedotin (Adcetris®) est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte: 1. après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou 2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

ADCETRIS® est [également] indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

CE QU'IL FAUT RETENIR

de l'évolution des dépenses liées aux 39 anticancéreux de la liste en sus dispensés⁶
à l'hôpital en France en 2013

En 2013, les dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus ont augmenté passant de 1,39 milliard d'euros en 2012 à 1,48 milliard d'euros en 2013.

Le montant total de la liste en sus, toutes spécialités confondues, en 2013, est de 2,26 milliards d'euros pour le secteur public et 0,5 milliard d'euros pour le secteur privé. Il a augmenté par rapport à 2012 où il atteignait 2,08 milliards d'euros pour le public et 0,5 milliard pour le privé.

Dans le secteur public, 48,4 % de ce montant total concerne les anticancéreux, les seules thérapies ciblées représentant 34,3 %. Le montant dépensé pour les anticancéreux de la liste en sus a augmenté de 8,4 % par rapport à l'an dernier pour ce secteur.

Dans le secteur privé, 76,3 % de ce montant concernent les anticancéreux, dont 62,6 % pour les thérapies ciblées. Le montant dépensé pour les anticancéreux de la liste en sus a augmenté de 2,1 % par rapport à l'an dernier pour ce secteur.

► 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 environ 77 % 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 environ 98 % du total des dépenses pour des anticancéreux de la liste en sus, et cinq molécules représentent à elles seules près de 87 % des dépenses.

► L'hospitalisation à domicile

Le montant dépensé par l'HAD pour les médicaments anticancéreux sur la liste en sus est de 20,9 millions d'euros, soit 1,9 % 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 77 %) de leurs dépenses pour des anticancéreux de la liste en sus à des thérapies ciblées.

► La prescription des thérapies ciblées

Au moins 85 à 90 % des personnes qui se sont vues prescrire une thérapie ciblée de la liste en sus en 2013 avaient un cancer d'un organe pour lequel la thérapie ciblée prescrite dispose d'une AMM.

Le rituximab

15 % 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).

6 Pour rappel, les anticancéreux immunomodulateurs, le lenalidomide, l'aldesleukine et la tasonermine ont été inclus dans la classe des thérapies ciblées.

Quatre médicaments ont été radiés au cours de l'année 2013, ils sont alors à l'origine de dépenses, il s'agit de l'alemtuzumab, de l'idarubicine, du lenalidomide et du topotecan.

1.5. 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.

La rétrocession

Analyse globale

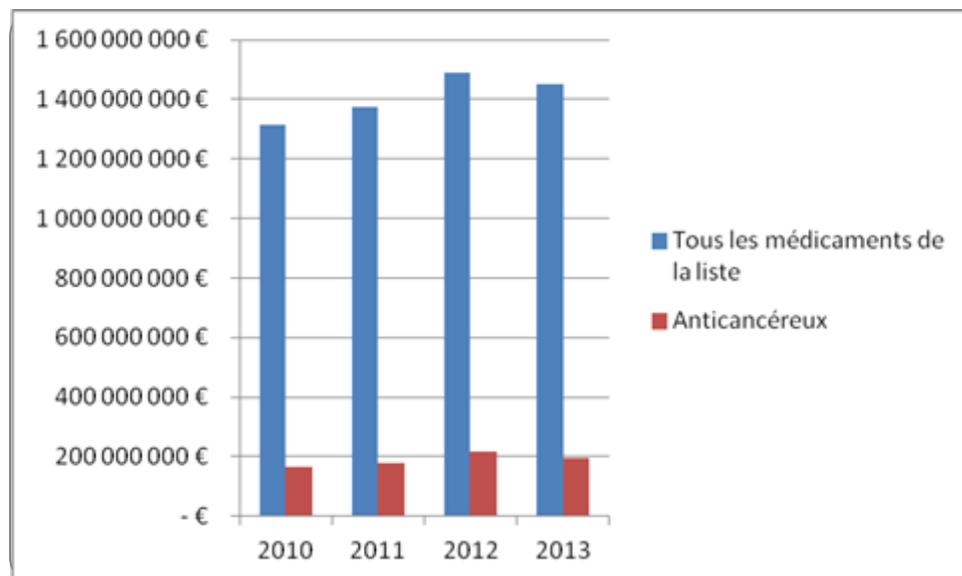
Bien que les médicaments placés sur la liste de rétrocession soient délivrés par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé, ils sont dispensés à des patients non hospitalisés (c'est-à-dire en ambulatoire). Ainsi il est considéré que ces médicaments sont à usage de ville.

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 2013, 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 **1,453 milliard d'euros**, en baisse d'environ **2,34 %** par rapport à 2012 (**1,488 milliard d'euros**).

Ainsi les médicaments anticancéreux de la liste de rétrocession représentent en 2013 13,4 % du total des remboursements réalisés pour des médicaments de la liste de rétrocession (soit 195 millions d'euros), en baisse de 9,4 % par rapport à 2012 (215 millions d'euros)⁷.

Figure 19. Évolution des dépenses de médicament sur la liste de rétrocession

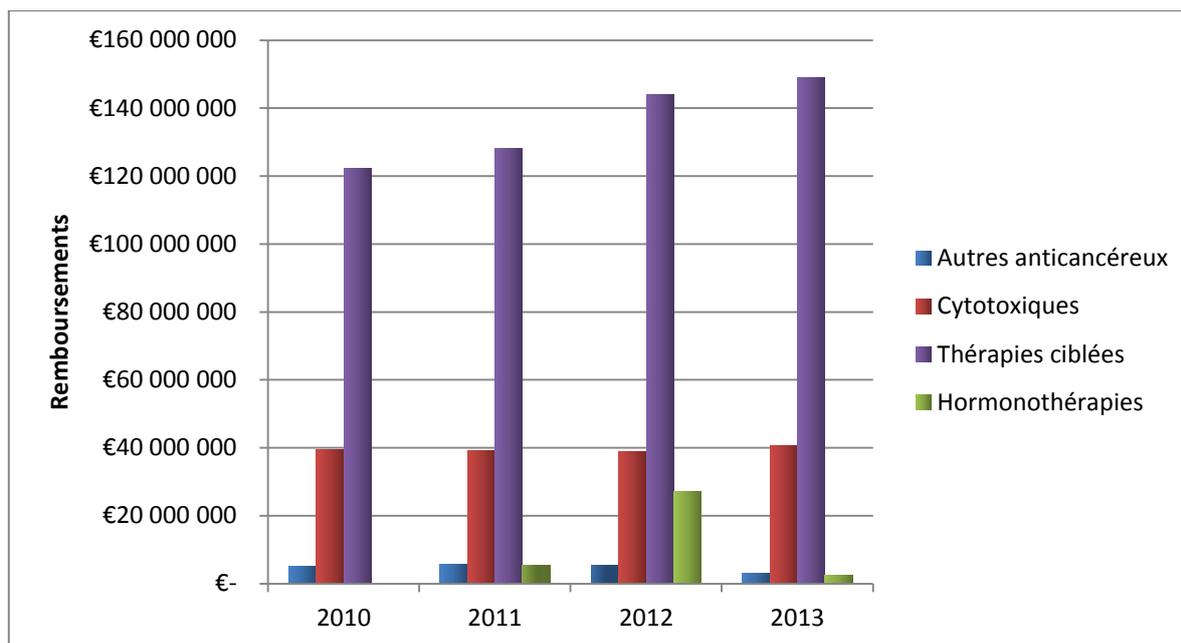


Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2013. Traitement INCa 2014

La réduction des dépenses est essentiellement due à la classe des hormonothérapies en baisse de 90,8 %.

⁷ Attention la classification des médicaments anticancéreux a évolué cette année, pour plus d'information se référer au chapitre méthodologie. Notamment la classe des anticancéreux immunomodulateurs a été intégrée à celle des thérapies ciblées.

Figure 20. Répartition de la somme des montants remboursés par l'Assurance maladie par classe pharmacologique d'anticancéreux rétrocedés pour 2010, 2011, 2012 et 2013

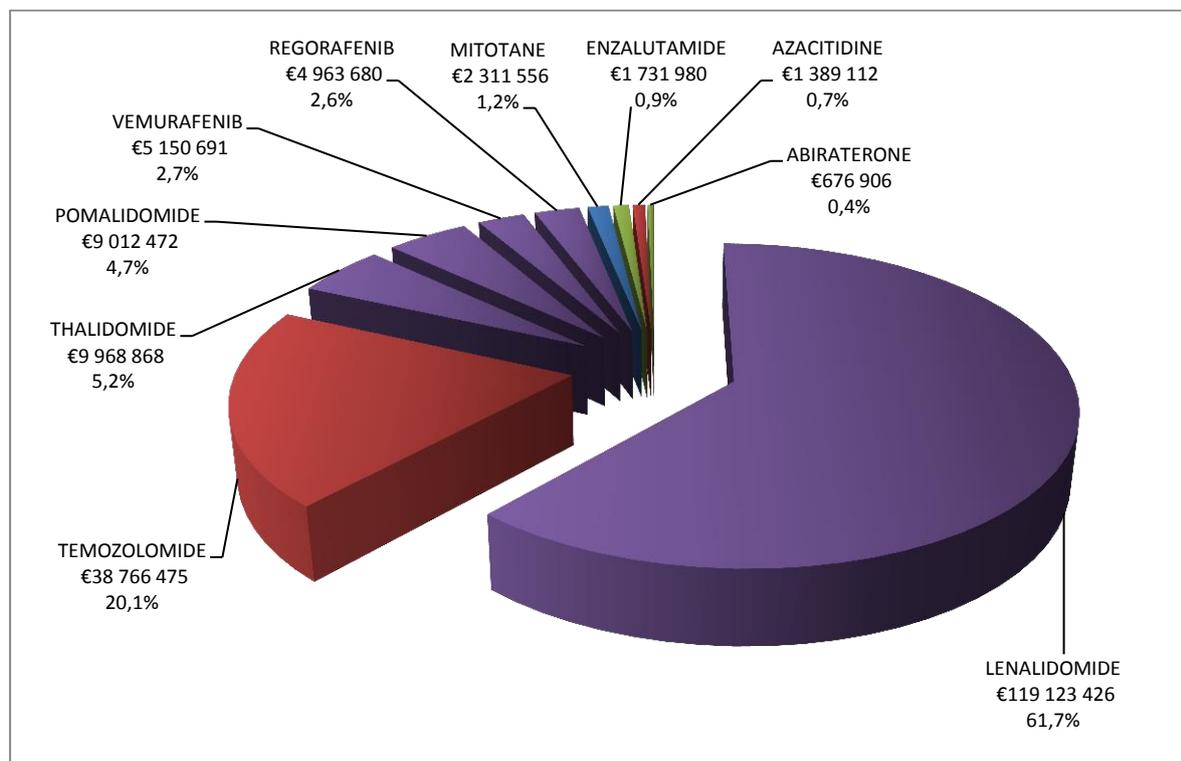


Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2014

La voie d'administration per os reste majoritaire et représente environ 99 % des dépenses.

Cette année encore, les dépenses étaient très concentrées, cinq molécules représentent à elles seules environ 93,4 % des dépenses, le lenalidomide restant le médicament qui a été le plus coûteux, environ 61,1 % des dépenses totales consacrées aux médicaments anticancéreux, soit un montant d'environ 119 millions d'euros, en hausse de 3,98 % par rapport à 2012 (environ 115 millions d'euros).

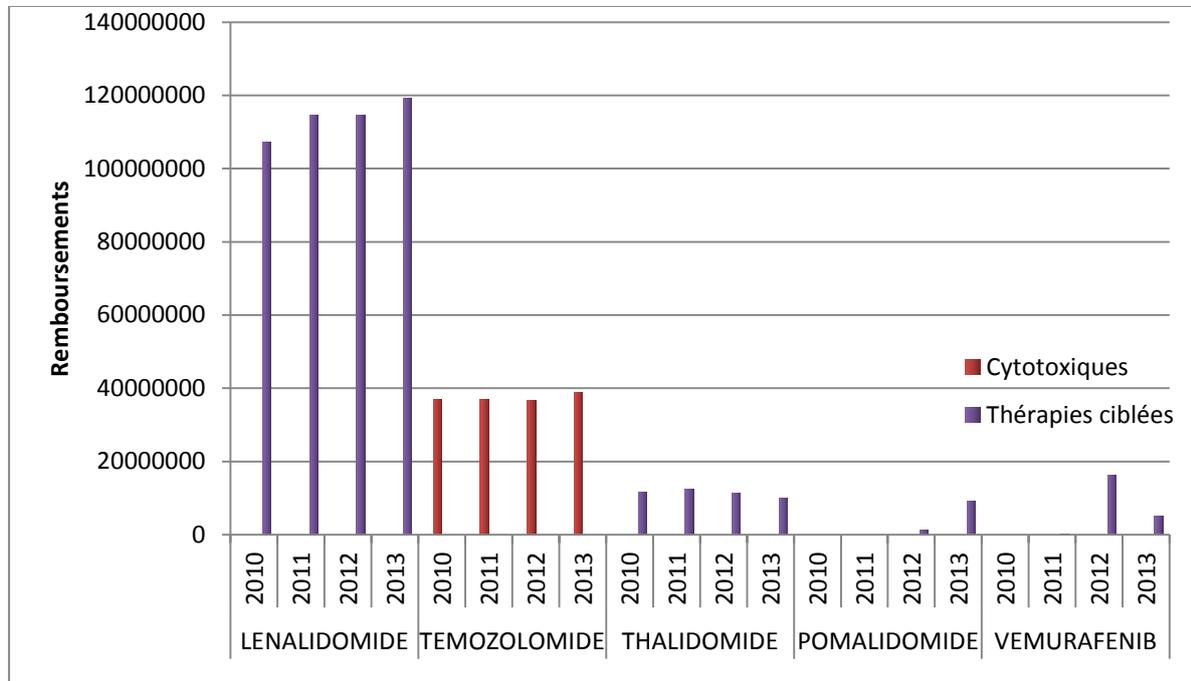
Figure 21. Part des dix anticancéreux les plus coûteux de la liste de rétrocession en 2013



Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2013. Traitement INCa 2014

Les cinq molécules les plus coûteuses en 2013 sont, le lenalidomide (119,1 M€), le temozolomide (38,8 M€), la thalidomide (10 M€), le pomalidomide (9 M€) et le vemurafenib (5,2 M€). À elles cinq, ces molécules représentent 93,4 % des dépenses pour des médicaments anticancéreux.

Figure 22. Évolution des dépenses de remboursement liées aux cinq anticancéreux les plus coûteux de la liste de rétrocession entre 2009 et 2013



Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2014

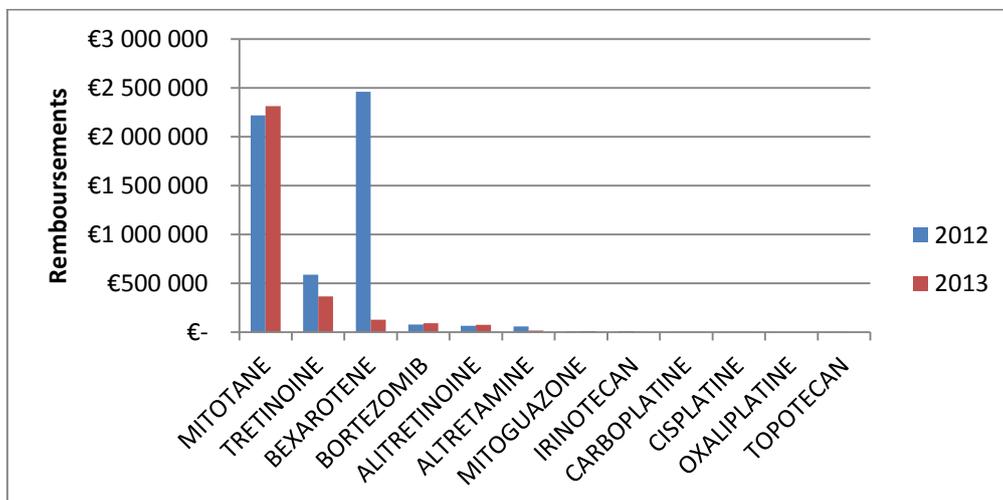
Analyse par classe d'anticancéreux

Les autres anticancéreux

En 2013, 10 médicaments composaient cette classe générant environ 3 millions d'euros de dépenses alors qu'en 2012, 11 molécules induisaient une dépense d'environ 5,5 millions d'euros.

Cette forte réduction des dépenses (-45,5 %) s'explique essentiellement par un médicament le bexarotene, - 2,3 millions d'euros et le tretinoïne dans une moindre mesure, - 225 000 euros. Le mitotane est responsable d'une hausse des dépenses de près de 95 000 euros.

Figure 23. Évolution des dépenses de remboursement par "autres anticancéreux" entre 2012 et 2013



Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2014

En effet, le bexarotène est maintenant accessible en ville. L'arrêté du 16 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2004 modifié fixant la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique⁸ (JO du 22/11/2012) précise la radiation du médicament en raison du fait qu'il cesse de répondre aux critères prévus à l'article R. 5126-102 du fait de son inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

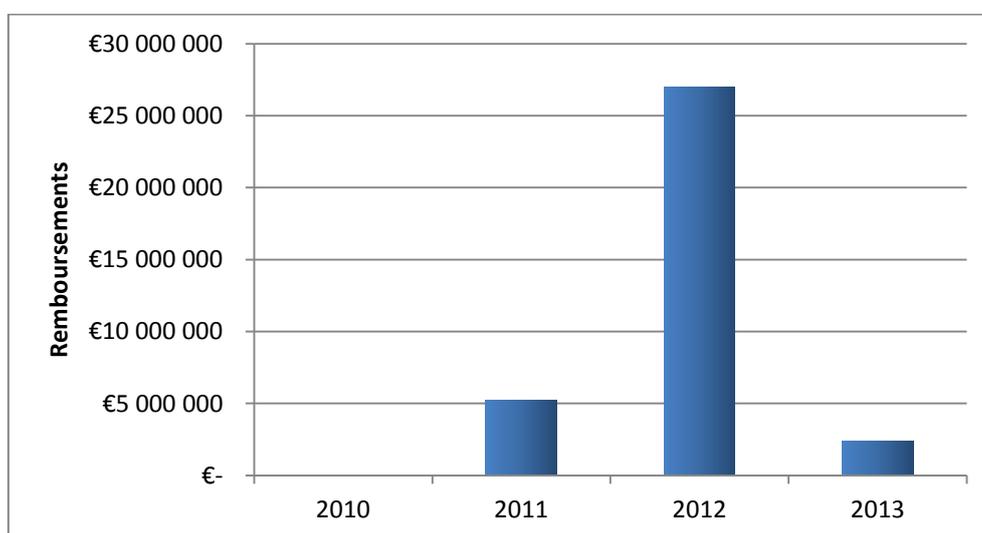
Les cytotoxiques

La dépense des cytotoxiques a augmenté de 5 % entre 2012 (38,7 millions d'euros) et 2013 (40,7 millions d'euros). La quasi-totalité des dépenses de cette classe sont dues au temozolomide (95,3 %).

Les hormonothérapies

Les hormonothérapies sont la classe ayant eu la plus forte variation de dépense entre 2012 et 2013. En 2012 les dépenses étaient de l'ordre de 27 millions d'euros, elles ont été ramenées à 2,4 millions d'euros en 2013 soit une réduction de 91,1 %. Le montant des dépenses en 2013 est comparable à celui de 2011. La hausse des dépenses entre 2011 et 2012 s'expliquait par l'inscription sur la liste, et donc au remboursement, d'une molécule l'abiratéronne. La variation des dépenses entre 2012 et 2013 s'explique par la radiation de cette même molécule de la liste de rétrocession.

Figure 24. Évolution des dépenses de remboursement liées aux anticancéreux de la classe «hormonothérapie» entre 2010 et 2013



Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2014

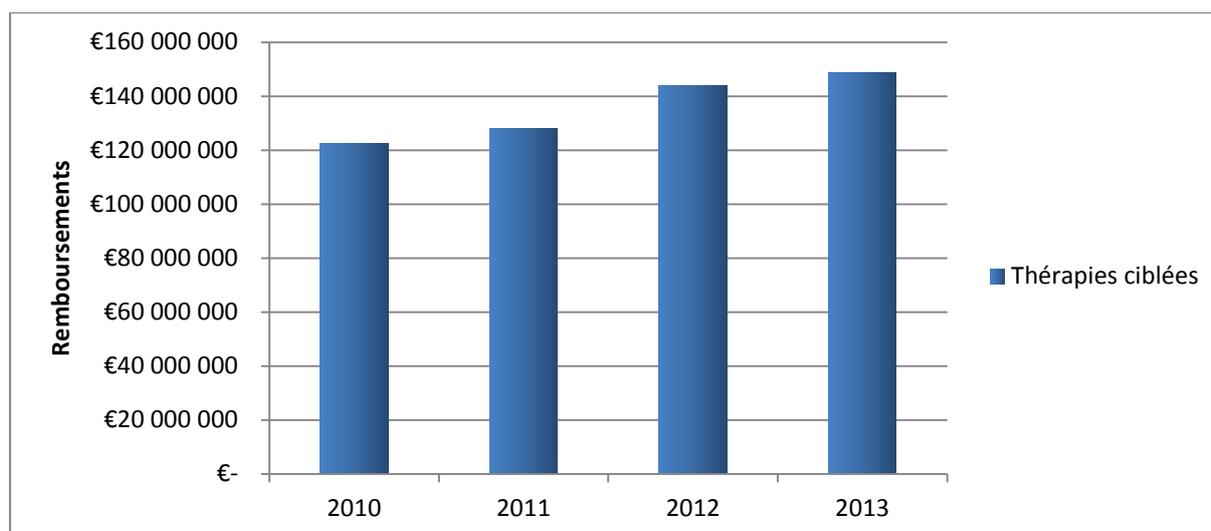
Les thérapies ciblées

La croissance des dépenses de thérapies ciblées entre 2013 et 2012 est de 3,5 %, celle-ci est beaucoup plus modérée que celle réalisée un an plus tôt, 12,4 %.

Le montant des dépenses s'établit à 148,80 M€ en 2013.

⁸ Site Légifrance, disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026660383>

Figure 25. Évolution des dépenses de remboursement liées aux anticancéreux de la classe «thérapies ciblées» entre 2010 et 2013



Source : CNAMTS/RETROCED'AM 2010-2012. Traitement INCa 2014

Les thérapies ciblées se décomposent en trois catégories :

- les immunomodulateurs anticancéreux, 7 molécules pour 138,50 M€ de dépenses : essentiellement le lenalidomide, le thalidomide, le pomalidomide, l'aldesleukine et les interférons générant moins de 10 000 000€ de dépenses ;
- les anticorps monoclonaux, 3 médicaments générant 245 000 € de dépenses : principalement le trastuzumab, l'alemtuzumab et le rituximab générant moins de 20 000 € de dépenses ;
- les petites molécules inhibitrices, 5 médicaments générant 10,20 M€ : principalement le vémurafénib et le régorafénib, l'évérolimus, le sorafénib et le sunitinib générant moins de 500 000 € de dépenses.

Le lenalidomide reste le médicament anticancéreux générant le plus de dépenses sur cette liste de rétrocession, environ 120 M€.

On peut observer une hausse des dépenses entre 2012 et 2013 pour le pomalidomide (7,90 M€) et pour le regorafénib (5 M€). Les deux médicaments ont obtenus leurs AMM en août 2013 précédée d'ATU de cohortes, obtenues en juillet 2012 pour le pomalidomide et fin novembre 2012 pour le regorafénib.

Inversement, le vémurafénib a lui été inscrit sur la liste des produits et prestations remboursés par la sécurité sociale (c'est-à-dire que le médicament peut être délivré à l'officine – il n'est plus délivrable dans les pharmacies à usage intérieur). Cela représente une réduction des dépenses de 11,10 M€.

L'officine

Anticancéreux délivrés à l'officine : consommation totale

Les données concernant les médicaments délivrés à l'officine sont issues du régime général de l'Assurance maladie et ne concernent alors que les personnes affiliées à ce régime, soit 73 % de la population totale.

NOTE

En 2013

Vingt-six molécules de **thérapies ciblées**, toutes (ciblant une voie de signalisation intracellulaire), sous forme **per os**, délivrées en ville, ont obtenu une AMM depuis 2001 :

Vingt-deux disponibles en **2013** entrent dans l'analyse du rapport :

novembre 2001 : imatinib (Glivec®) ;	juin 2010 : pazopanib (Votrient®) ;
septembre 2005 : erlotinib (Tarceva®) ;	février 2012 : vandetanib (Caprelsa®) ;
juillet 2006 : sorafenib (Nexavar®) ;	février 2012 : vemurafenib (Zelboraf®) ;
juillet 2006 : sunitinib (Sutent®) ;	septembre 2012 : axitinib (Inlyta®) ;
novembre 2006 : dasatinib (Sprycel®) ;	octobre 2012 : crizotinib (Xalkori®) ;
juin 2007 : lenalidomide (Revlimid®) ;	mars 2013 : bosutinib (Bosulif®) ;
septembre 2007 : nilotinib (Tasigna®) ;	juillet 2013 : ponatinib (Iclusig®) ;
avril 2008 : thalidomide (Thalidomide Celgène®)	août 2013 : regorafenib (Stivarga®) ;
juin 2008 : lapatinib (Tyverb®) ;	août 2013 : dabrafenib (Tafinlar®) ;
juin 2009 : gefitinib (Iressa®) ;	août 2013 : afatinib (Giotrif®) ;
août 2009 : everolimus (Afinitor®) ;	août 2013 : pomalidomide (Imnovid®).

Quatre molécules de thérapies ciblées ont obtenu une AMM en **2014** (veille réglementaire arrêtée le 01/11/2014) :

cabozantinib (Cometriq®) ;
trametinib (Mekinist®) ;
idelalisib (Zydelig®) ;
ibrutinib (Imbruvica®).

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.

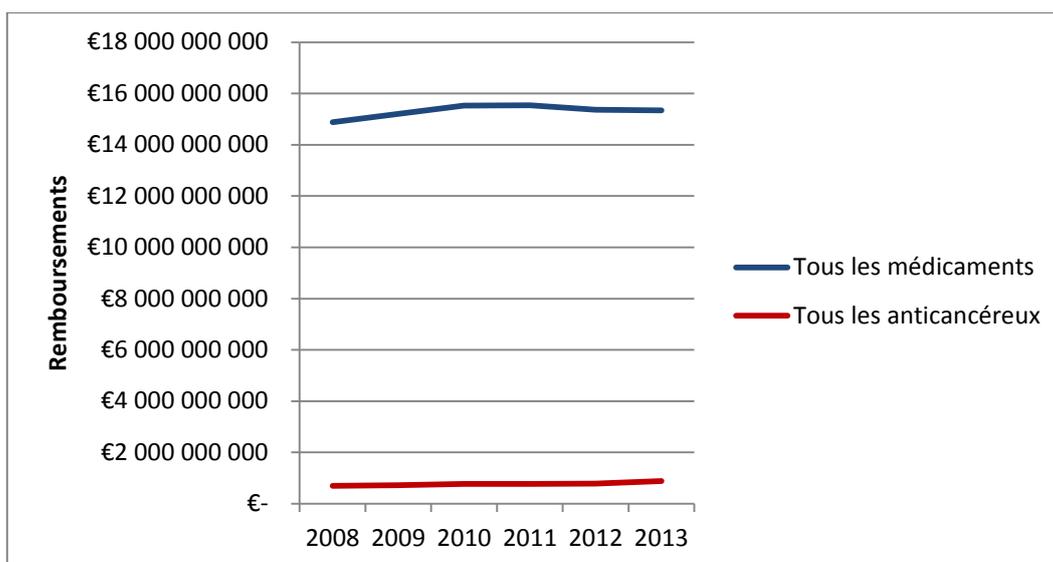
En 2013, le régime général de l'Assurance maladie a dépensé 15,34 milliards d'euros pour le remboursement de l'ensemble des médicaments délivrés à l'officine. Ces dépenses sont stables par rapport à 2012.

En 2013, les dépenses consacrées à des médicaments anticancéreux sont de 878,8 millions d'euros, cela représente 5,7 % des dépenses totales. Les dépenses consacrées aux anticancéreux ont augmenté entre 2012 et 2013 de +14,1 % (elles étaient de 770,3 millions d'euros en 2012).

En 2013, 54,4 % des dépenses liées aux anticancéreux (soit **478,0 millions d'euros**) concernent les thérapies ciblées. Ce taux est resté à peu près stable par rapport à 2012, 53,6 %, le montant était alors de 413,0 millions d'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 **354,6 millions d'euros** contre une dépense de 310,3 millions d'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 mais les parts respectives des dépenses d'anticancéreux restent stables ces trois dernières années.

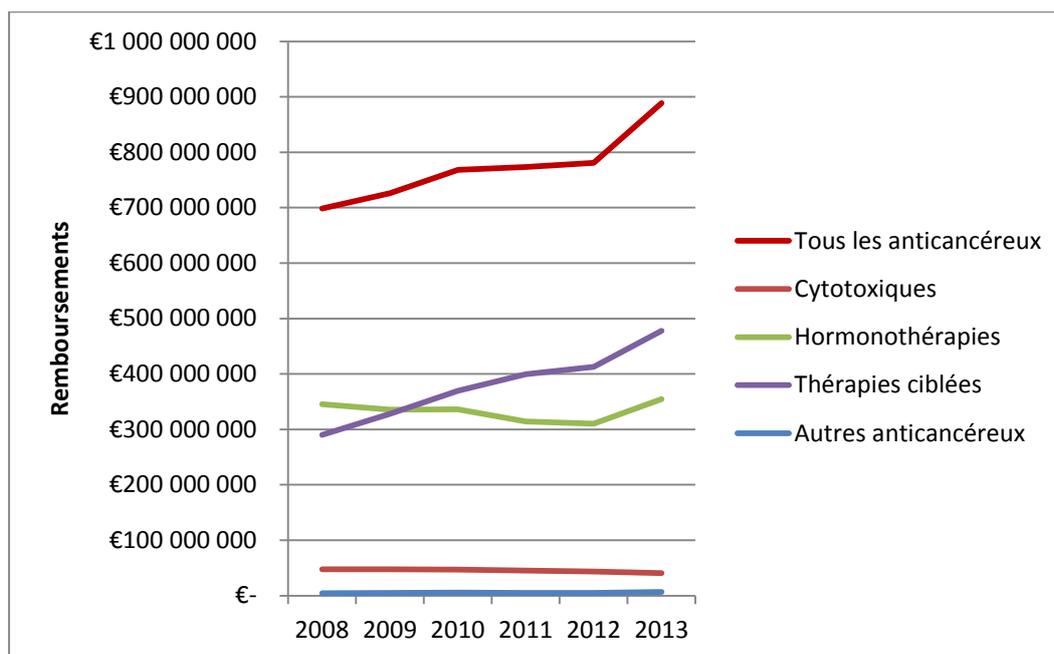
La majorité des dépenses liées aux remboursements des médicaments anticancéreux en ville est portée par les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

Figure 26. Évolution des dépenses dues aux remboursements "tous médicaments" et "anticancéreux" réalisés par l'assurance maladie entre 2008 et 2013



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2014

Figure 27. Évolution des dépenses dues aux remboursements réalisés par l'assurance maladie entre 2008 et 2013 selon la classe d'anticancéreux



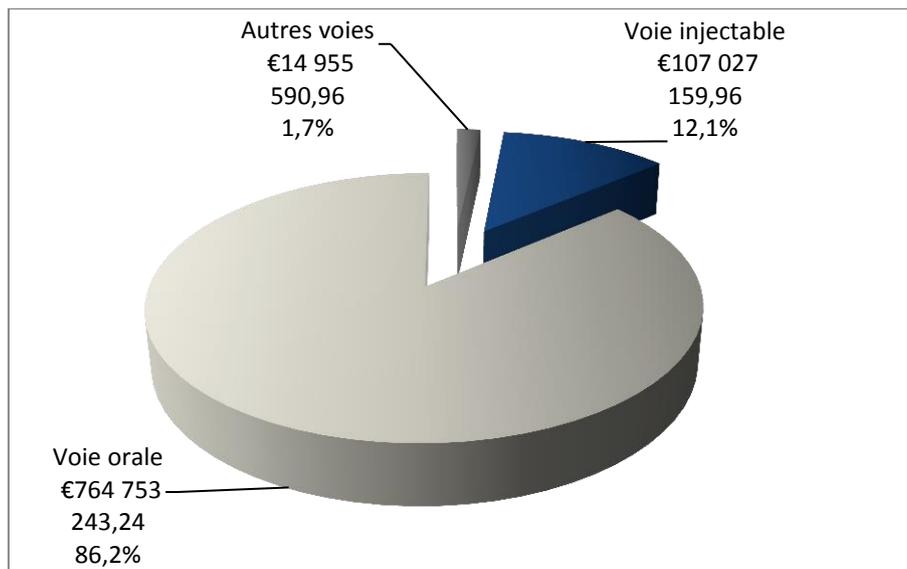
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2014

Sur le plan de la voie d'administration quelle que soit la classe d'anticancéreux, la voie d'administration majoritaire (en classification par montant de dépense) est la voie *per os*.

Parmi les médicaments *per os* délivrés à l'officine, le montant des remboursements liés aux thérapies ciblées a augmenté de 67,5 % en six ans (il était de 284 millions d'euros en 2008 et de 475,8 millions d'euros en 2013) alors que sur la même période les dépenses liées aux hormonothérapies ont progressé de 7,0 % (221,5 millions d'euros en 2008 et 237,0 millions d'euros en 2013).

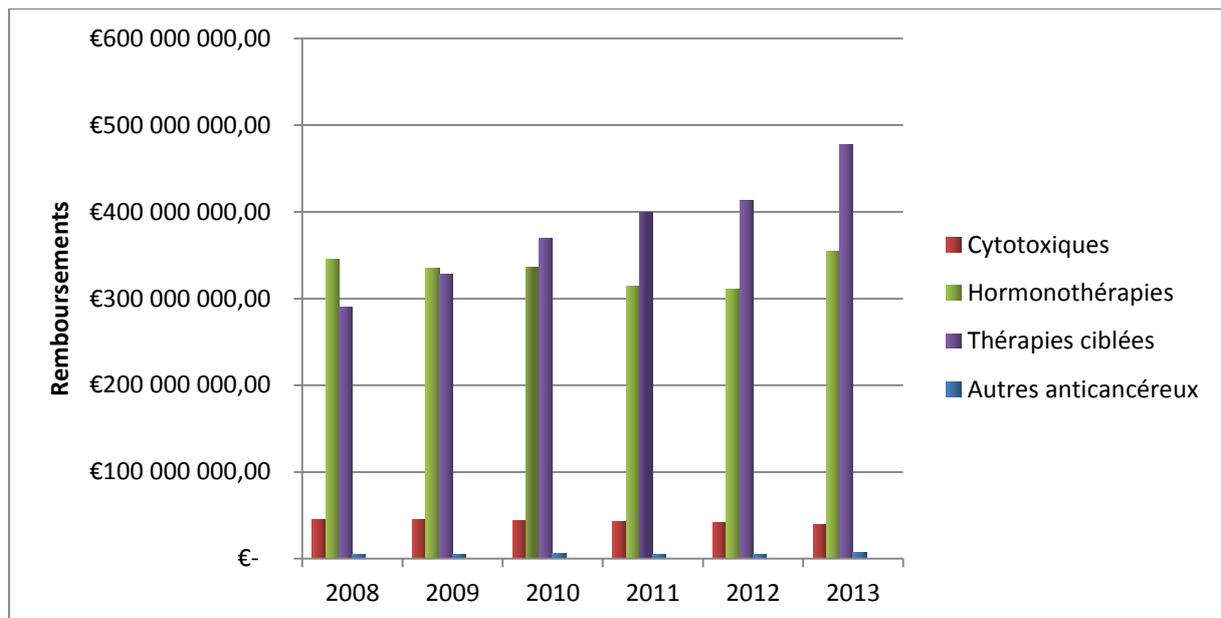
Les produits *per os* représentent toujours un peu plus des **trois quarts** des montants dépensés.

Figure 28. 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 2013



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2014

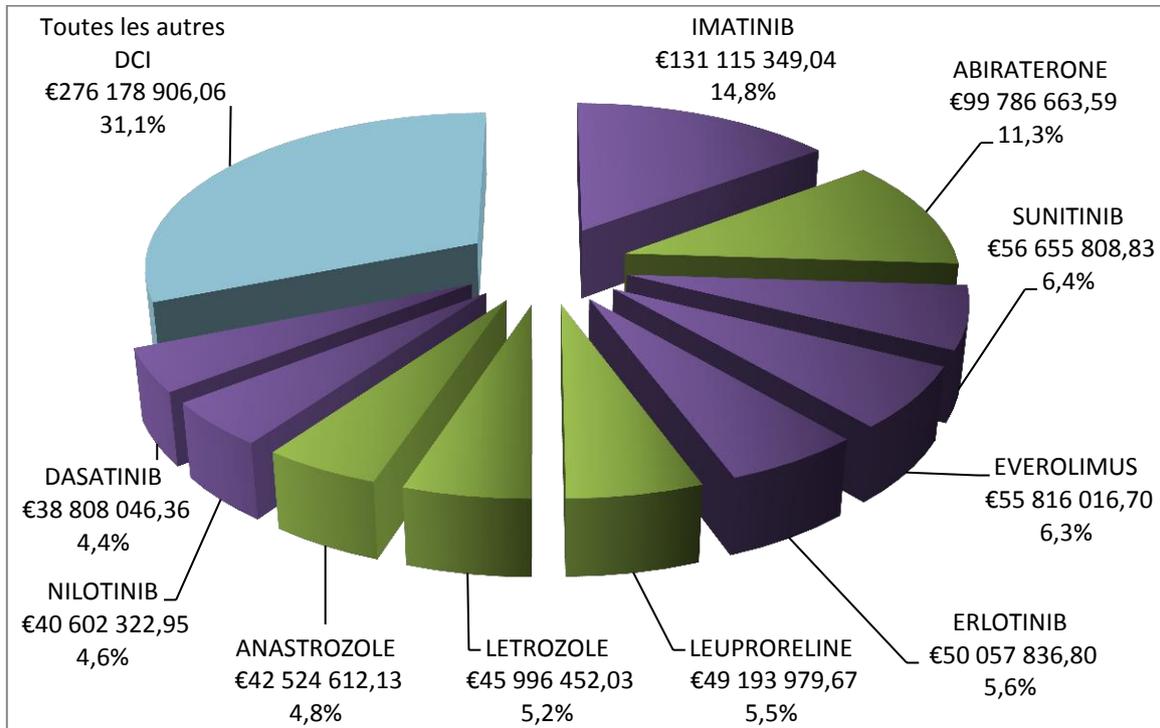
Figure 29. Répartition des dépenses remboursées par le régime général par classes pharmacologiques entre 2008 et 2013 pour le marché officinal



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2014

Les dix DCI⁹ les plus coûteuses ont généré près de 70 % des dépenses, il ne s'agit que de thérapies ciblées ou d'hormonothérapies.

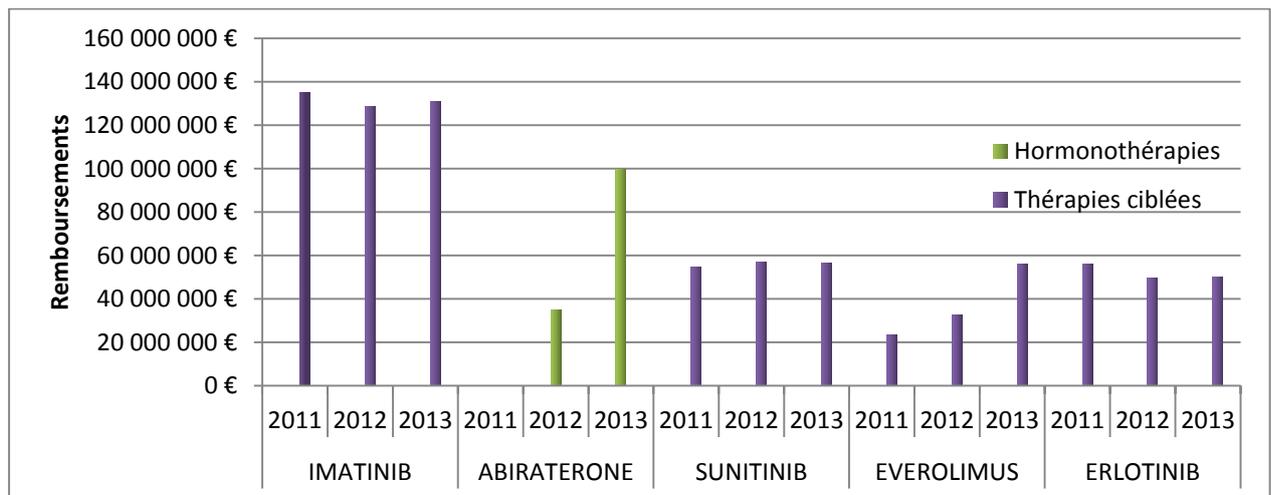
Figure 30. Répartition des dépenses des dix anticancéreux les plus coûteux du marché officinal en 2013



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2012. Traitement INCa 2014

Quatre des cinq DCI officinales les plus coûteuses pour l'Assurance maladie, ont généré une hausse des dépenses de remboursements effectués par l'Assurance maladie par rapport à 2012. Seul le sunitinib a vu un repli des dépenses qu'il génère de 0,4 % par rapport à 2012. Pour rappel, en 2012, toutes les dépenses étaient en baisse par rapport à 2011, à l'exception du sunitinib dont les dépenses avaient alors augmenté.

Figure 31. Évolution des dépenses des cinq anticancéreux les plus prescrits en 2013 (pour la ville)



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2014

9 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.

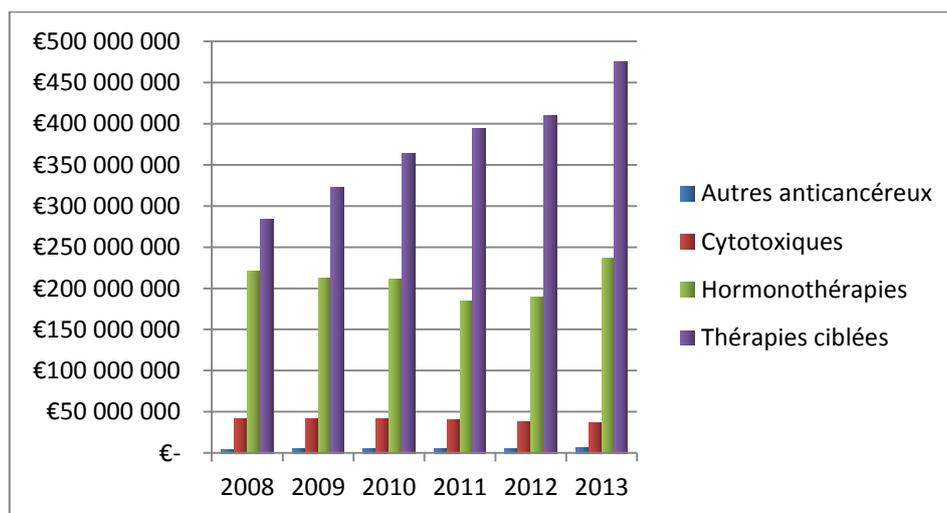
Analyse par voies d'administration

Voie 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 2013 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 2013, 63 % des dépenses de la chimiothérapie *per os* en ville sont consacrés à des molécules appartenant à la classe des thérapies ciblées.

Figure 32. Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie *per os*



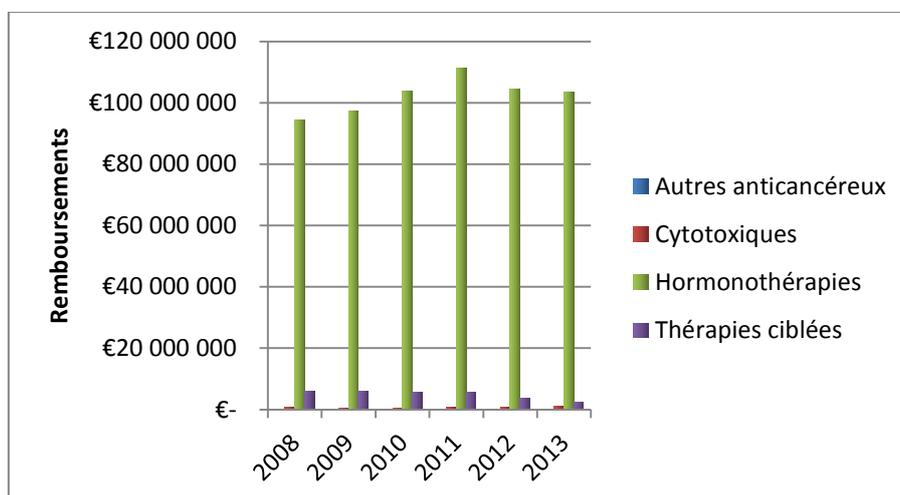
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

Voie injectable

Représentant 12,1 % du montant dépensé pour les médicaments à l'officine, la voie injectable représente un montant total de 107 millions d'euros. Les dépenses consacrées à cette voie en 2013 sont en replis de 2,0 % par rapport à 2012.

La dépense est essentiellement portée par l'hormonothérapie, qui représente en 2013 96,7 % de son coût pour un montant global d'environ 103,5 millions d'euros. Elle semble assez stable au fil des années en se maintenant entre 100 et 110 millions d'euros annuels.

Figure 33. Répartition des dépenses selon la classe pharmacologique de la chimiothérapie injectable officinale



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

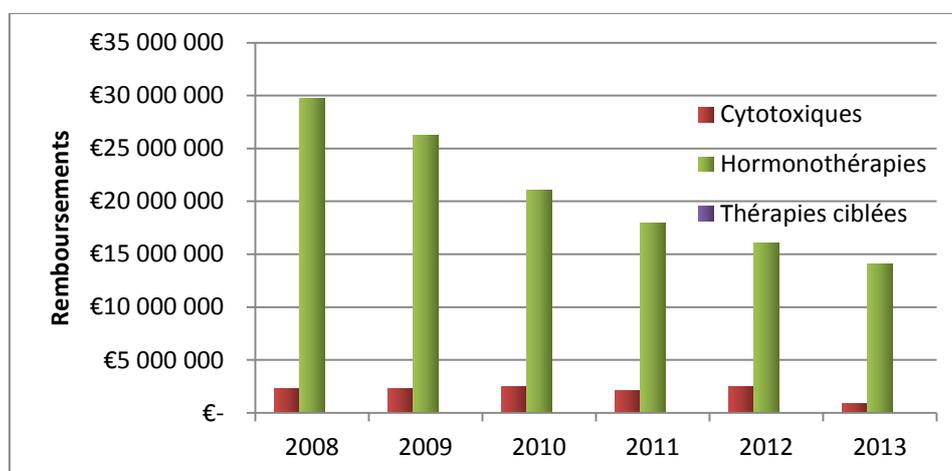
Voies locales

Ce groupe est restreint à quelques médicaments et 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 ces dernières années. Cette évolution des dépenses est portée presque exclusivement par la catégorie des « autres anticancéreux ».

Ce groupe de six molécules (gosereline, fluoro-uracile, busereline, mitomycine, vaccin BCG, chlorméthine) correspondant à huit médicaments (Effudix® 5 % crème en tube de 20 ou 40 g, Zoladex® 10,8 mg et 3,6 mg implant injectable, Caryolysine®, Bigonist®, BCG-Medac®, Ametycine® 40 mg poudre pour irrigation vésicale), correspond à un montant en 2013 d'environ 15 millions d'euros contre 18,5 millions d'euros en 2012, soit une réduction de 19,3 %.

Les hormonothérapies, représentent environ 94,0 % des remboursements réalisés pour cette classe.

Figure 34. Répartition des anticancéreux par voie cutanée ou implant dispensés à l'officine selon la classe pharmacologique entre 2008 et 2013¹⁰



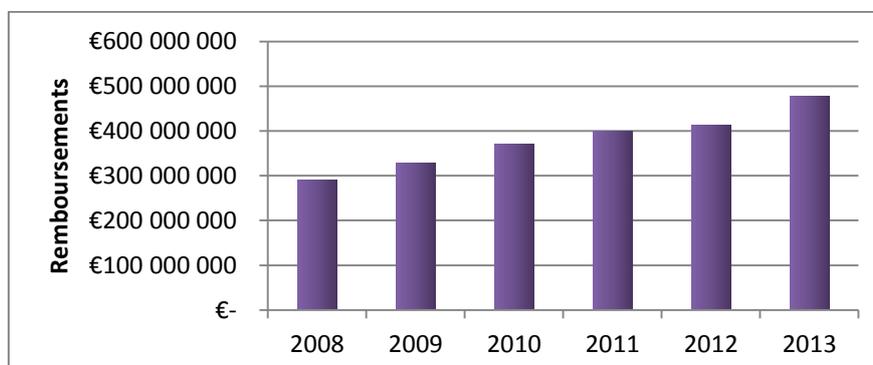
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2011. Traitement INCa 2012

Analyse par classe d'anticancéreux

Thérapies ciblées

Les dépenses pour les thérapies ciblées délivrées en officine toutes voies d'administration confondues en 2013 ont fortement augmenté par rapport à l'an dernier, environ 15,7 % après la hausse de près de 3,4 % entre 2011 et 2012.

Figure 35. Évolutions des dépenses en thérapies ciblées à l'officine entre 2008 et 2013



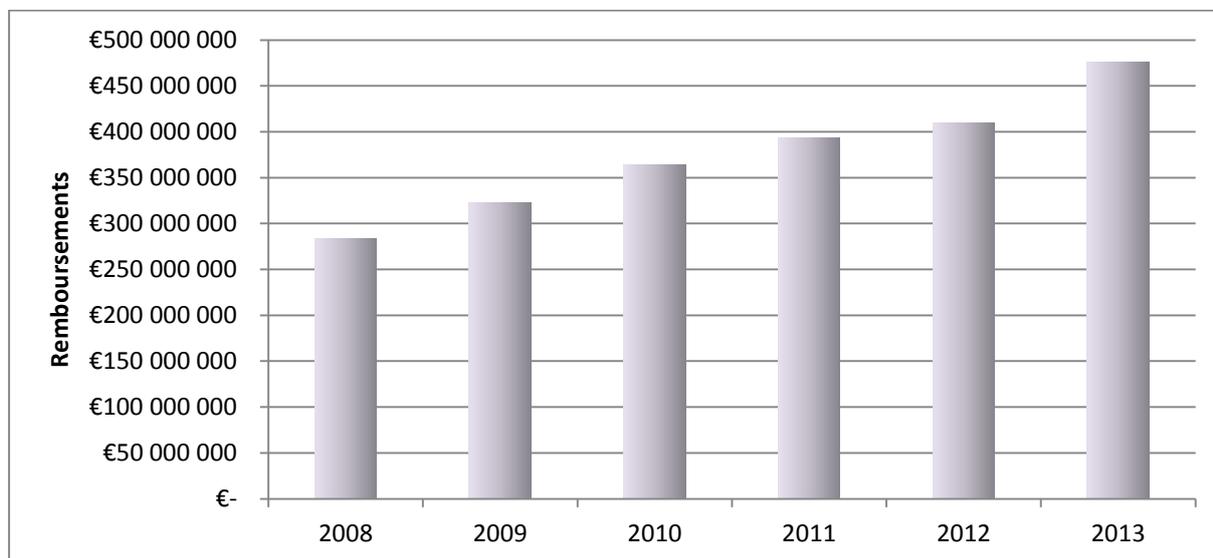
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

¹⁰ Des produits tels que le BCG (Classe ATC L03) ont été ajoutés cette année à la catégorie des thérapies ciblées

L'évolution de ces dépenses s'explique par l'augmentation importante des dépenses en « petites molécules inhibitrices » telles que les inhibiteurs de tyrosines kinases, relativement récentes et innovantes. Inversement les dépenses pour des molécules dites immunomodulatrices, plus anciennes, diminuent.

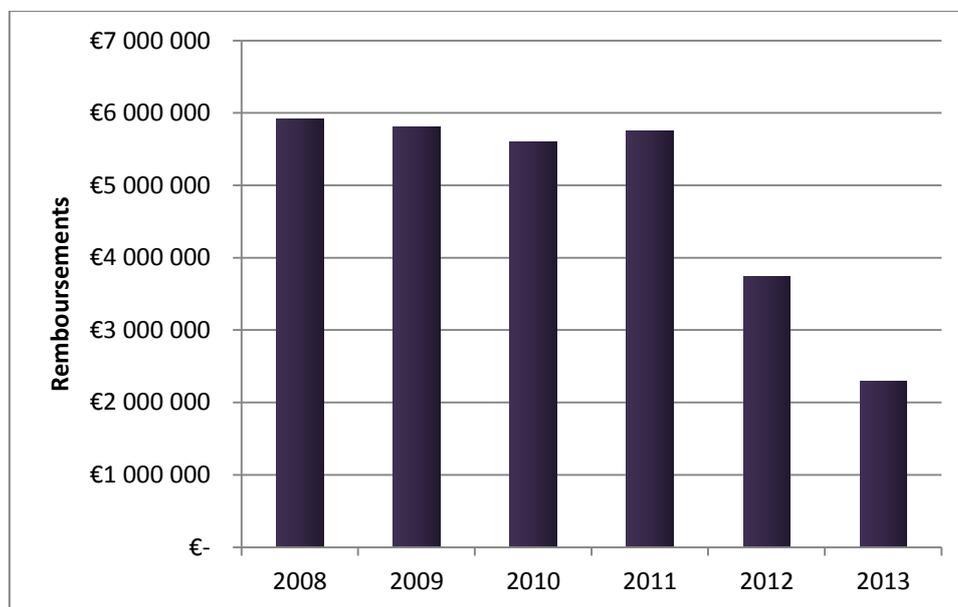
Attention toutefois, en quantité totale de dépenses, ces catégories ne sont pas comparables, près de 480 millions d'euros sont dépensés pour les petites molécules inhibitrices et seulement près de 2 millions d'euros pour les anticancéreux immunomodulateurs.

Figure 36. Évolution des dépenses consacrées aux petites molécules inhibitrices entre 2008 et 2013



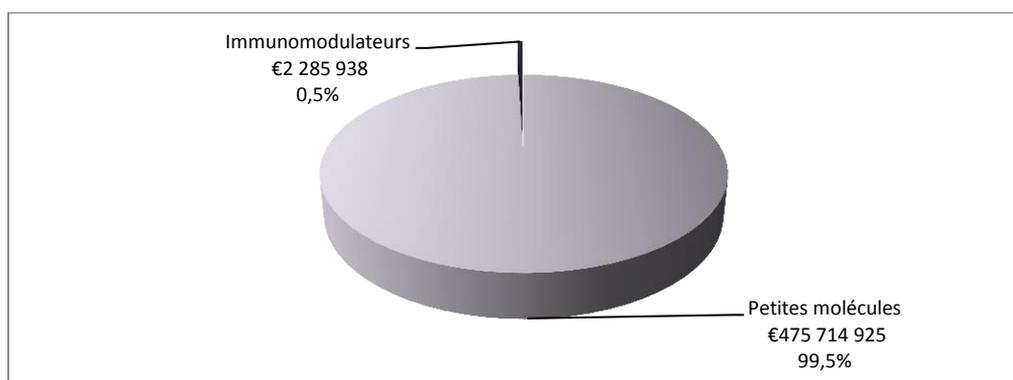
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

Figure 37. Évolution des dépenses consacrées aux anticancéreux immunomodulateurs entre 2008 et 2013



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

Figure 38. Répartition des dépenses consacrées aux thérapies ciblées selon le type de thérapies ciblées en 2013



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

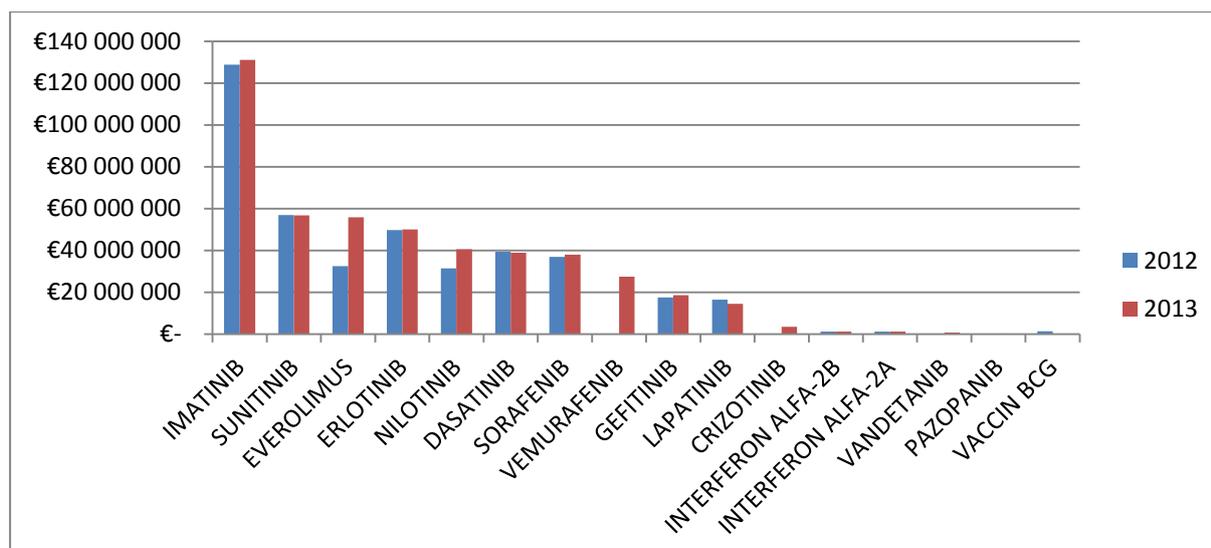
La classe des thérapies ciblées a généré une hausse des dépenses de 65 millions d'euros entre 2012 et 2013, soit 15,7 % de hausse. Trois molécules sont presque entièrement responsables de cette hausse, le vemurafenib, l'everolimus et le nilotinib (environ 60 millions d'euros pour ses trois médicaments).

Pour le vemurafenib (+ 27,4 millions d'euros de dépenses supplémentaires par rapport à 2012), la hausse s'explique par le fait que la molécule était inscrite sur la liste de rétrocession en 2012 est passée en ville en 2013.

L'everolimus (+23,4 millions d'euros de dépenses supplémentaires par rapport à 2012) a été autorisé pour une nouvelle indication, « 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 ». De plus un ASMR IV a été donné au médicament pour le traitement des tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie.

La majorité des dépenses sont dues à 10 spécialités (98,6 %), les cinq médicaments les plus coûteux générant à eux seuls près de 70 % des dépenses.

Figure 39. Évolution des dépenses entre 2012 et 2013 par thérapie ciblée

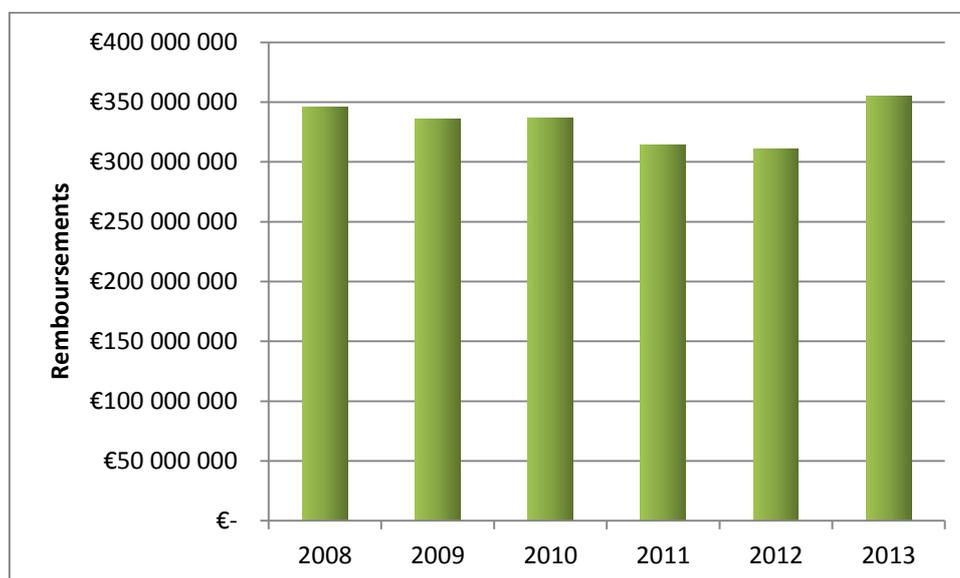


Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

Les hormonothérapies

Les dépenses en hormonothérapie toutes voies d'administration confondues ont fortement augmenté entre 2012 et 2013 marquant ainsi une rupture avec la tendance à la baisse depuis 2008. Elles s'élèvent à 354,6 millions d'euros en 2013 alors qu'elles étaient à 310,3 millions d'euros un an plus tôt a représenté une hausse des dépenses de 44,3 millions d'euros soit 14,3 % du montant de 2012.

Figure 40. Évolution des dépenses en hormonothérapie entre 2008 et 2013



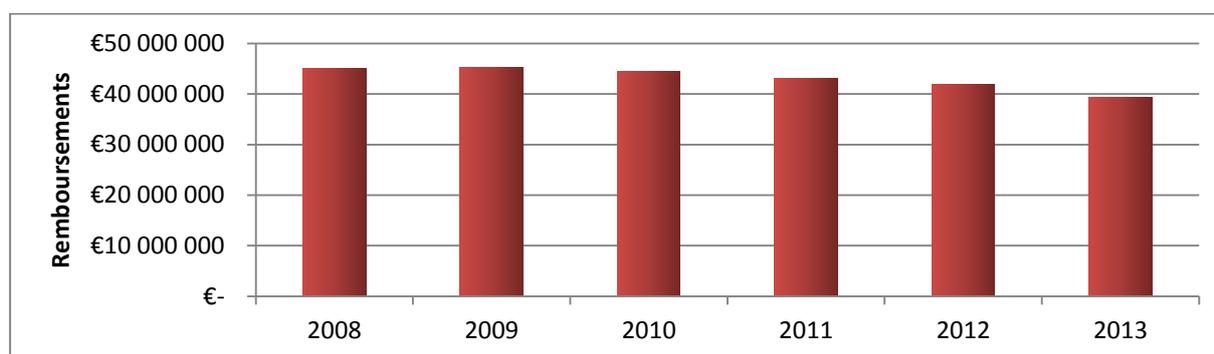
Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

La hausse des dépenses pour l'hormonothérapie est imputable dans sa grande majorité à une molécule, l'abiraterone. Sans l'abiraterone les dépenses de cette classe seraient en baisse d'environ 20,5 millions d'euros. Ainsi entre 2012 et 2013 les dépenses de remboursement liées à l'abiraterone ont augmentées de 64,9 millions d'euros. Les dépenses pour cette molécule représentent 28,1 % des dépenses totales pour l'hormonothérapie (environ 99,8 millions d'euros).

Les cytotoxiques

Les dépenses consacrées aux cytotoxiques toutes voies d'administration confondues ont chuté entre 2012 et 2013 (- 6,3 %). Cette évolution s'inscrit dans la lignée des années précédentes où l'on observe une réduction continue des dépenses depuis 2009 (- 13,1 % depuis 2009).

Figure 41. Évolution des dépenses consacrées aux cytotoxiques entre 2008 et 2013



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

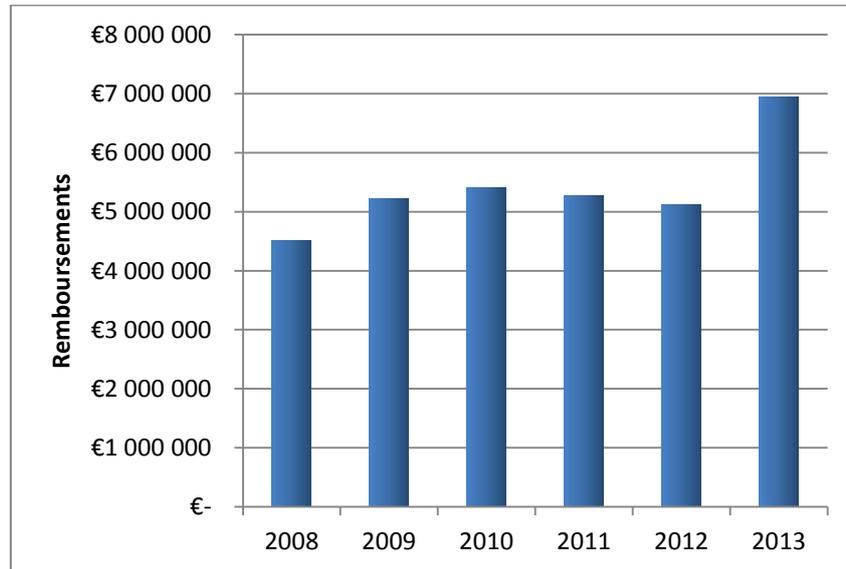
Les dépenses de la classe des cytotoxiques sont en baisse d'environ 2,6 millions d'euros par rapport à 2012. La mitomycine, la capecitabine et la vinorelbine sont responsables d'une réduction des dépenses de 3,4 millions d'euros, inversement le melphalan et la mercaptopurine vont générer une hausse des dépenses de 1,2 million d'euros.

En valeur, la majorité de ces dépenses sont dues à la capecitabine, 23,8 millions d'euros soit environ 60 % des montants consacrés aux hormonothérapies. Les cinq spécialités les plus coûteuses (capecitabine - vinorelbine - fludarabine – etoposide - mercaptopurine) représentant près de 88,4 % des dépenses de cette classe.

Autres anticancéreux

Les dépenses consacrées aux autres anticancéreux ont augmenté entre 2012 et 2013 (+ 35,9 %). Cette évolution se démarque par rapport aux années précédentes.

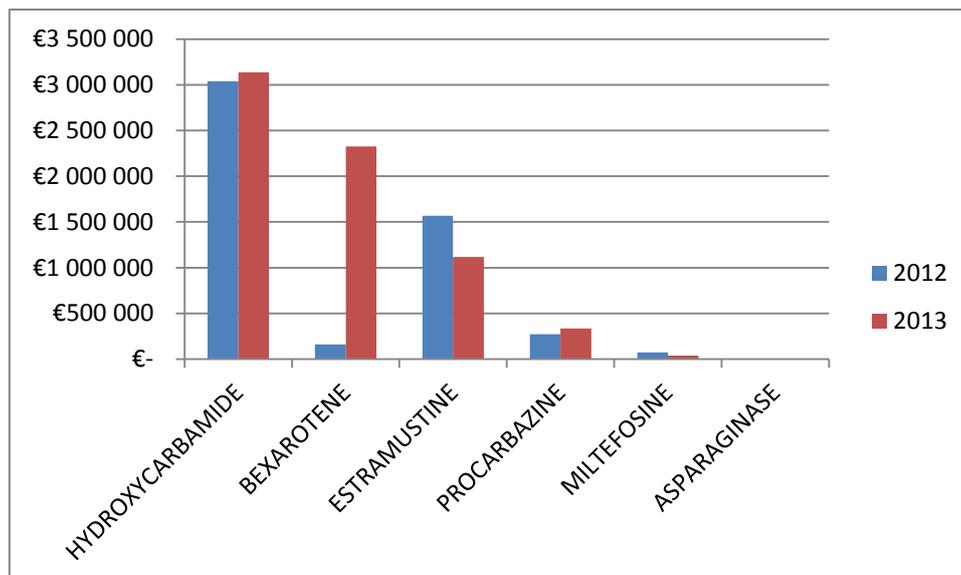
Figure 42. Évolution des dépenses consacrées aux autres anticancéreux entre 2008 et 2013



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

Les dépenses de la classe des autres anticancéreux sont en hausse d'environ 1,9 million d'euros par rapport à 2012. Celle-ci s'explique essentiellement par une molécule, le bexarotène.

Figure 43. Évolution des dépenses par autres anticancéreux entre 2012 et 2013



Source : CNAMTS/MEDIC'AM 2008-2013. Traitement INCa 2014

Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux officinaux les plus coûteux

Les évolutions réglementaires depuis 2011 pouvant avoir un impact sur les remboursements effectués par le régime général de l'Assurance maladie en 2013 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 un niveau d'ASMR V par la Commission de la transparence (avis du 21/09/2011) pour l'extension d'indication : **tumeur neuroendocrine du pancréas** (obtenue le 29/11/2010).

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).

L'everolimus

L'everolimus (Afinitor®) a obtenu deux extensions d'indication :

- dans le traitement des **tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique** non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. (24/08/2011). Un ASMR IV a été donné à cette indication (28/03/2012).

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. Un ASMR V a été donné à cette indication (03/04/2013).

L'abiraterone

L'abiraterone (Zytiga®) est un médicament qui a été autorisé en Europe le 5 septembre 2011. Le médicament était 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 dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel » (ASMR III le 29 février 2012). Le 18 décembre 2012, le médicament a reçu une extension d'indication : 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 » (ASMR IV le 12 juin 2013).

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 2013

► La rétrocession

Le montant consacré aux remboursements des anticancéreux (**195 millions d'euros**), représente **13,4 %** du montant total consacré aux médicaments de la liste de rétrocession (**1,45 milliard d'euros**). En 2013, ce montant des remboursements pour les anticancéreux de la liste de rétrocession est en baisse de **9,4 %** par rapport à 2012.

► L'officine

Elle représente un montant total remboursé par le régime général de l'Assurance maladie de **879 millions d'euros** en 2013 pour les médicaments anticancéreux sur un total de **15,34 milliards d'euros de dépenses de médicaments**, soit environ 5,7 % des remboursements consacrés à des médicaments anticancéreux. Cela représente une hausse de **14,1 %** des dépenses par rapport à 2012 (**770 millions d'euros**).

En 2013, comme les années précédentes, la part des thérapies *per os* y est majoritaire, environ 86 % des montants.

Les coûts sont concentrés sur très peu de molécules, dix médicaments représentent **70 %** des montants remboursés en 2013.

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

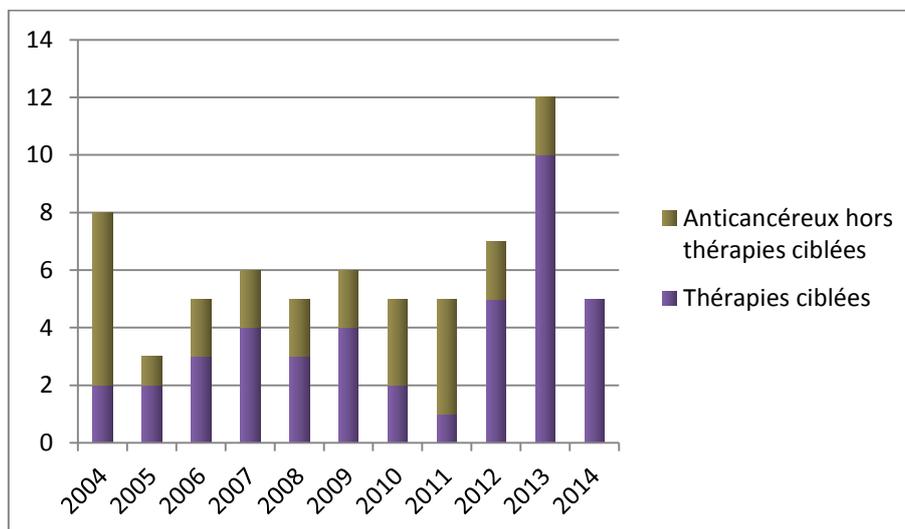
Les injectables représentent environ **12,1 %** des montants remboursés à l'officine et sont quasi exclusivement représentés par l'hormonothérapie.

2. ÉTAT DES LIEUX DES THÉRAPIES CIBLÉES DEPUIS 2004

Au cours de la dernière décennie allant du 1^{er} janvier 2004 au 1er novembre 2014, 67¹¹ molécules anticancéreuses ont obtenu une première AMM en cancérologie.

Parmi elles, les thérapies ciblées sont au nombre de 41. Ainsi, près de 61 % des nouvelles molécules mises sur le marché sur cette période appartiennent à la classe dite des « thérapies ciblées ».

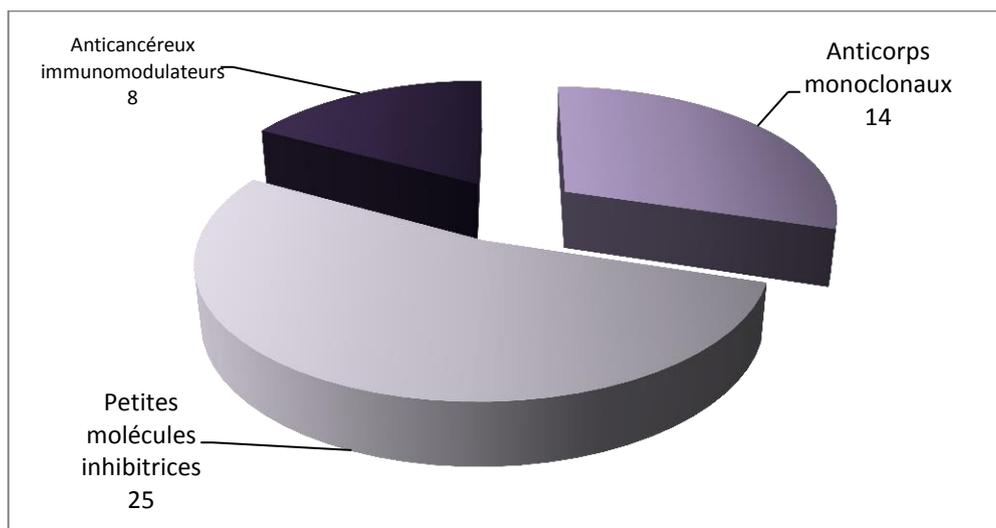
Figure 44. Évolution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché français depuis 2004 en cancérologie



Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2014

Six molécules de thérapies ciblées avaient eu une AMM avant 2004, trois anticorps monoclonaux, rituximab, trastuzumab, alemtuzumab, un ITK, l'imatinib et deux anticancéreux immunomodulateurs, les interférons alfa-2a et alfa-2b. Au total, au premier novembre 2014, 47 thérapies ciblées disposent d'une AMM dont 25 sont des petites molécules inhibitrices, 14 des anticorps monoclonaux et 8 anticancéreux immunomodulateurs.

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



Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2014

¹¹ Cf. annexe 7

Tableau 2. Liste des thérapies ciblées

Petites molécules inhibitrices			Anticorps monoclonaux			Anticancéreux immunomodulateurs		
DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM
imatinib	GLIVEC®	2001	rituximab	MABTHERA®	1998	interferon alfa-2a	ROFERON-A®	1999
erlotinib	TARCEVA®	2005	trastuzumab	HERCEPTIN®	2000	interferon alfa-2b	Introna®	2000
sorafenib	NEXAVAR®	2006	alemtuzumab	MABCAMPATH®	2001	lenalidomide	REVLIMID®	2007
sunitinib	SUTENT®	2006	cetuximab	ERBITUX®	2004	dichlorhydrate d'histamine	CEPLENE®	2008
dasatinib	SPRYCEL®	2006	ibritumomab tiutexan	ZEVALIN®	2004	thalidomide	THALIDOMIDE CELGENE®	2008
nilotinib	TASIGNA®	2007	bevacizumab	AVASTIN®	2005	mifamurtide	MEPACT®	2009
temsirolimus	TORISEL®	2007	panitumumab	VECTIBIX®	2007	pomalidomide	IMNOVID®	2013
lapatinib	TYVERB®	2008	catumaxomab	REMOVAB®	2009	sipuleucel-T	PROVENGE®	2013
gefitinib	IRESSA®	2009	ofatumumab	ARZERRA®	2010			
everolimus	AFINITOR®	2009	ipilimumab	YERVOY®	2011			
pazopanib	VOTRIENT®	2010	brentuximab vedotin	ADCETRIS®	2012			
vandetanib	CAPRELSA®	2012	pertuzumab	PERJETA®	2013			
vemurafenib	ZELBORAF®	2012	ado-trastuzumab	KADCYLA®	2013			
axitinib	INLYTA®	2012	Obinutuzumab	GAZYVARO®	2014			
crizotinib	XALKORI®	2012						
bosutinib	BOSULIF®	2013						
ponatinib	ICLUSIG®	2013						
afatinib	GIOTRIF®	2013						
regorafenib	STIVARGA®	2013						
dabrafenib	TAFINLAR®	2013						
aflibercept ¹²	ZALTRAP®	2013						
cabozantinib	COMETRIQ®	2014						
ibrutinib	IMBRUVICA®	2014						
idelalisib	ZYDELIG®	2014						
trametinib	MEKINIST®	2014						

Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2014

¹² Protéine de fusion dont le mécanisme d'action, action comme un récepteur leure soluble qui se lie au VEGF-A.

SOURCES -MÉTHODES -RÉFÉRENTIEL

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 2010-2013) ;
- données de dispensation de molécules sur la liste en sus : fichier FICHCOMP pour les établissements publics MCO et HAD (2010-2013) et résumés standardisés de facturation anonymisés (RSFA) pour les établissements privés MCO (2010-2013) ;

Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS, site Internet ameli.fr)¹³ :

- consommation et montants remboursés pour les médicaments délivrés en officines (base de données **MEDIC'AM 2008-2013**) ;
- consommation et montants en rétrocession hospitalière (base de données **RETROCED'AM 2010-2013**).

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 2013¹⁴.

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.

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 2012¹⁵ ;
- veille réglementaire concernant les médicaments anticancéreux.

13 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>

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

15 Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2012, Collection Bilans d'activité et d'évaluation, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt

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)¹⁶ 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 chimiothérapie¹⁷. Elles sont dénommées dans la suite du document « hospitalisations pour/avec chimiothérapie ».

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.

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).

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

17 Voir liste des codes CCAM en annexe.

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 pour le secteur public en MCO et HAD et RSFA pour le secteur privé en MCO. 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 cancer¹⁸. La localisation est celle figurant dans l'hospitalisation correspondante.

18 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.

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 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 2015¹⁹.

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 dispensés²⁰ 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).

19 Légifrance, disponible sur :

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

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

Ces médicaments doivent satisfaire notamment aux conditions suivantes :

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

Ces médicaments sont identifiés par une codification UCD.

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

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

Ces médicaments n'ont pas de codification UCD.

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

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

L'ATU peut être :

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

Les classifications des molécules anticancéreuses

Classification ATC

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

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

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

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

Par exemple, le cyclophosphamide répond à la classification suivante :

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

Ainsi, pour la réalisation de ce rapport, 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**²¹ ». Cette catégorie est représentée par deux classes pharmacothérapeutiques : les anticorps monoclonaux (L01XC) et les inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés²² (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...).

Cette année une nouvelle classification des anticancéreux a été utilisée, les immunomodulateurs ont été regroupés avec les thérapies ciblées.

Trois anticancéreux immunomodulateurs ont généré des dépenses sur la liste en sus (appartenant aux classes ATC L03 ou L04, de l'aldesleukine (Proleukin®), et de la tasonermine (Beromun®).

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), les autres agents antinéoplasiques (L01XX) et les combinaisons d'agents antinéoplasiques (L01XY).

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

22 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 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 obligatoire²³ 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).

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

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 ;
- 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.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des anticancéreux inscrits sur la liste en sus sur laquelle a porté l'analyse des dépenses de 2013 : 39 DCI

CLASSE	Voie d'administration	Molécules (DCI)	Noms commerciaux	Remarques		
Autres anticancéreux	IV	arsenic trioxyde	TRISENOX [®]			
		bortezomib	VELCADE [®]			
		eribuline	HALAVEN [®]			
		pentostatine	NIPENT [®]			
		porfimer sodium	PHOTOBARR [®]	AMM abrogée 20/04/2012		
			PHOTOFRIN [®]			
		topotécan	HYCANTIN [®]	Radiation 01/03/2013		
Cytotoxiques	IV	azacitidine	VIDAZA [®]			
		bendamustine	LEVACT [®]			
		busulfan	BUSILVEX [®]			
		carmustine (implant)	GLIADEL [®]			
		cladribine	LEUSTATINE [®]			
			LITAK [®]			
		clofarabine	EVOLTRA [®]			
		cytarabine	DEPOCYTE [®]			
		daunorubicine	DAUNOXOME [®]			
		doxorubicine liposomale	MYOCET [®]			
		doxorubicine liposomale pégylée	CAELYX [®]			
		fotemustine	MUPHORAN [®]			
		nélarabine	ATRIANCE [®]			
		pemetrexed	ALIMTA [®]			
		raltitrexed	TOMUDEX [®]			
		trabectidine	YONDELIS [®]			
		cabazitaxel	JEVTANA [®]	Inscription 30/07/2013		
			IV/Per os	idarubicine	ZAVEDOS [®]	Radiation 01/03/2013
		Thérapies ciblées	IV	alemtuzumab	MABCAMPATH [®]	Radiation 20/06/2013
				bevacizumab	AVASTIN [®]	
cetuximab	ERBITUX [®]					
ibritumomab tiutexan	ZEVALLIN [®]					
ipilimumab	YERVOY [®]					
ofatumumab	ARZERRA [®]					
panitumumab	VECTIBIX [®]					
rituximab	MABTHERA [®]					
temsirolimus	TORISEL [®]					
trastuzumab	HERCEPTIN [®]					
brentuximab vedotin	ADCETRIS [®]			Inscription 04/07/2013		
aflibercept	ZALTRAP [®]			Inscription 05/12/2013		
pertuzumab	PERJETA [®]			Inscription 05/12/2013		
aldesleukine	PROLEUKIN [®]					
lenalidomide	REVLIMID [®]	Radiation 01/03/2013				
tasonermin	BEROMUN [®]					

NOTE : En 2014 a été inscrit le trastuzumab emtansine, n'étant pas inscrit en 2013, il ne figure pas sur cette liste. Il n'a pas généré de dépenses pour la liste en sus en 2013.

Annexe 1. Bis. Dépenses des médicaments de la liste en sus en 2013

2013		Public	Privé
Total liste en sus		2 257 619 167 €	500 936 477 €
Total anticancéreux		1 092 096 266 €	382 416 277 €
Thérapies ciblées (TC)	TC hors immunomodulateurs	774 014 021 €	313 456 640 €
	Immunomodulateurs	618 051 €	6 888 €
Cytotoxiques		221 697 011 €	53 442 143 €
Hormonothérapies			
Autres anti-cancéreux		95 767 182 €	15 510 607 €

Annexe 2 : Liste des anticancéreux remboursés en 2013 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 [®]	
		INJECTABLE	BORTEZOMIB	VELCADE [®]
		CARBOPLATINE	CARBOPLATINE [®]	
		CISPLATINE	CISPLATINE [®]	
		IRINOTECAN	CAMPTO [®]	
				Génériques de l'IRINOTECAN
			MITOGUAZONE	METHYL [®]
			OXALIPLATINE	ELOXATINE [®]
				OXALIPLATINE [®]
			TOPOTECAN	HYCANTIN [®]
	PER OS	ALTRETAMINE	HEXASTAT [®]	
		BEXAROTENE	TARGRETIN [®]	
		MITOTANE	LYSODREN [®]	
		TRETINOINE	VESANOID [®]	
	CYTOTOXIQUES	INJECTABLE	AZACITIDINE	VIDAZA [®]
CARMUSTINE			BICNU [®]	
CYCLOPHOSPHAMIDE			ENDOXAN [®]	
DACTINOMYCINE			COSMEGEN [®]	
DOCETAXEL			TAXOTERE [®]	
			DOCETAXEL	
			DOXORUBICINE	ADRIBLASTINE [®]
				CAELYX [®]
				DOXORUBICINE [®]
			EPIRUBICINE	EPIRUBICINE [®]
			ETOPOSIDE	CELLTOP [®]
				ETOPOPHOS [®]
				ETOPOSIDE
				VEPESE
			FLUDARABINE	FLUDARA [®]
				FLUDARABINE
			FLURO-URACILE	FLUOROURACILE [®]
			GEMCITABINE	GEMCITABINE
				GEMZAR [®]
			IFOSFAMIDE	HOLOXAN [®]
			MELPHALAN	ALKERAN [®]
			MITOXANTRONE	MITOXANTRONE [®]
			PACLITAXEL	PACLITAXEL
				TAXOL [®]
			PEMETREXED	ALIMTA [®]
			RALTITREXED	TOMUDEX [®]
			STREPTOZOCINE	ZANOSAR [®]
	THIOTEPA	THIOTEPA [®]		
	VINCRISTINE	ONCOVIN [®]		
	VINDESINE	ELDISINE [®]		
	VINFLUNINE	JAVLOR [®]		
		NAVELBINE [®]		
	VINORELBINE	VINORELBINE		
	ORALE	LOMUSTINE	BELUSTINE [®]	

		TEMOZOLOMIDE	TEMODAL [®]
			TEMOZOLOMIDE
		TIOGUANINE	LANVIS [®]
HORMONOTHÉRAPIE	ORALE	ABIRATERONE	ZYTIGA [®]
		ENZALUTAMIDE	ENZALUTAMIDE
THÉRAPIES CIBLÉES	INJECTABLE	ALDESLEKINE	PROLEUKIN [®]
		ALEMTUZUMAB	MABCAMPATH [®]
		INTERFERON ALFA-2A	ROFERON A [®]
		INTERFERON ALFA-2A	INTRONA [®]
		RITUXIMAB	MABTHERA [®]
		TRASTUZUMAB	HERCEPTIN [®]
	ORALE	EVEROLIMUS	AFINITOR [®]
		LENALIDOMIDE	REVLIMID [®]
		POMALIDOMIDE	IMNOVID [®]
		REGORAFENIB	REGORAFENIB
		SORAFENIB	NEXAVAR [®]
		SUNITINIB	SUTENT [®]
		THALIDOMIDE	THALIDOMIDE
		VEMURAFENIB	RO5185426 ²⁴ /ZELBORAF [®]

24 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 2013, 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 [®]	
		MILTEFOSINE	MILTEX [®]	
	PER OS	BEXAROTENE	TARGRETIN [®]	
		ESTRAMUSTINE	ESTRACYT [®]	
		HYDROXYCARBAMIDE	HYDREA [®]	
		PROCARBAZINE	NATULAN [®]	
		TOPOTECAN	HYCANTIN [®]	
CYTOTOXIQUE	AUTRES	FLURO-URACILE	EFUDIX [®]	
		MITOMYCINE	AMETYCINE [®]	
	INJECTABLE	BLEOMYCINE	BLEOMYCINE ROGER BELLON	
		CHLORMETHINE	CARYOLYSINE [®]	
		CLADRIBINE	LITAK [®]	
		CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN ASTA [®]	
		CYTARABINE	ARACYTINE [®]	
		FLURO-URACILE	FLUROURACILE 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
				SUPREFACT
		DEGARELIX		FIRMAGON [®]
FOSFESTROL		ST 52 [®]		
FULVESTRANT		FASLODEX [®]		
GOSERELINE		ZOLADEX [®]		
LEUPRORELIN		ELIGARD [®]		
		ENANTONE LP		
MÉDROXYPROGESTERONE		DEPO PRODASON		
		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	CRIZOTINIB	XALKORI [®]
		DASATINIB	SPRYCEL [®]
		ERLOTINIB	TARCEVA [®]
		EVEROLIMUS	AFINITOR [®]
		GEFITINIB	IRESSA [®]
		IMATINIB	GLIVEC [®]
		LAPATINIB	TYVERB [®]
		NILOTINIB	TASIGNA [®]
		SORAFENIB	NEXAVAR [®]
		SUNITINIB	SUTENT [®]
		VANDETANIB	CAPRELSA [®]
		VEMURAFENIB	ZELBORAF [®]
	INJECTABLE	INTERFERON ALFA-2A	ROFERON A [®]
		INTERFERON ALFA-2A	INTRONA [®]
		VACCIN BCG	IMMUCYST [®]
	AUTRES VOIES	VACCIN BCG	BCG-MEDAC [®]

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 intraartérielle 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 2014

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).
- Bevacizumab, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie 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

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 II) ;
- 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) ;

Le médicament est inscrit sur la liste en sus depuis mai 2005.

Le médicament est dorénavant disponible sous une forme galénique sous cutanée. Celle-ci a été évaluée par la commission de la transparence le 1er octobre 2014, un ASMR V lui a été donné.

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 considéré comme non évaluable lors de l'expertise).

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 est inscrit sur la liste en sus depuis mai 2005.

Le médicament est dorénavant disponible sous une forme galénique sous cutanée. Celle-ci a été évaluée par la commission de la transparence le 2 avril 2014, un ASMR V lui a été donné.

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 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 (Erbitux®) 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 RAS 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'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan (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 (ASMR III).

Le médicament est inscrit sur la liste en sus depuis octobre 2005.

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.

À noter que la population cible du cetuximab, elle ne concerne plus uniquement les cancers colorectaux avec un gène **KRAS** de type sauvage, mais concerne l'ensemble des gènes RAS de type **RAS** (dont KRAS est une sous-population).

Annexe 6 : Évolutions réglementaires des cinq anticancéreux les plus coûteux pour l'officine en France en 2014

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 traité(e) 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 pour l'indication pédiatrique) ;
- 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 **et enfants** (Extension pédiatrique obtenue en juin 2013) atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie (ASMR I population adulte et **ASMR I** pour la population pédiatrique – avis du 28 mai 2014) ;
- 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.

Glivec[®] 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 dermatofibrosarcome protuberans (DFSP, ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical (ASMR IV).

Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de Glivec[®] est 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.

La modification du RCP et les résultats d'une étude post inscription du médicament ont été présentés dans l'avis de la Commission de la Transparence du 1er octobre. La rubrique « Posologie et mode d'administration » a donc été modifiée afin d'indiquer que la durée du traitement dans les essais cliniques dans le traitement adjuvant de patients adultes après résection chirurgicale de GIST est de 36 mois. La rubrique « propriétés pharmacodynamiques » a été mise à jour pour refléter les données d'efficacité de l'étude. La Commission considère que ces modifications ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations

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 résécables 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 résécables 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 résécables 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 en cancérologie

Du 1^{er} janvier 2004 au 1er novembre 2014

Médicaments	Molécules	Date AMM	Localisation	Inscription liste en sus
2004				
Zevalin [®]	ibrutumomab tiutexan	Janvier 2004	Hématologie (thérapie ciblée)	Oui
Amsalyo [®]	amsacrine	Février	Leucémies lymphoblastiques Aigües	Non
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
Erbix [®]	cetuximab	Juin 2004	Digestif et ORL (thérapie ciblée)	Oui
Alimta [®]	pemetrexed	Sept 2004	Poumon	Oui
2005				
Avastin [®]	bevacizumab	Janvier 2005	Digestif + sein + poumon + uro (thérapie ciblée)	Oui
Tarceva [®]	erlotinib	Sept 2005	Poumon + pancréas (thérapie ciblée)	Non
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
Metvixia [®]	Methyl aminolevulinate	Septembre 2006	Carcinomes cutanés	Non
Sprycel [®]	dasatinib	Nov 2006	Hématologie (thérapie ciblée)	Non
2007				
Revlimid [®]	lenalidomide	Juin 2007	Myélomes multiples et syndromes myelodisplasiques (Thérapie ciblée)	Oui Radié (03/2013)
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
Thalidomide Celgène [®]	thalidomide	Avril 2004	Myélomes Multiples (Thérapie ciblée)	Non
Tyverb [®]	lapatinib	Juin 2008	Sein (thérapie ciblée)	Non
Ceplene [®]	dichlorhydrate d'histamine	Octobre 2008	Leucémie Myéloïde Aigüe (thérapie ciblée)	Non
Vidaza [®]	azacitidine	Déc 2008	Hématologie	Oui
2009				
Firmagon [®]	degarelix	Février 2009	Urologie (prostate hormonodépendant)	Non
Mepact [®]	mifamurtide	Mars 2009	Ostéosarcome (thérapie ciblée)	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'histreléine ²⁵	Juillet	Prostate (hormonothérapies)	Non
2011				
Halaven [®]	eribuline	Mars 2011	Sein	Oui
Jevtana [®]	cabazitaxel	Mars 2011	Urologie (prostate)	Oui
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)	Oui
2013				
Zaltrap [®]	aflibercept	Février 2013	Colorectum (thérapie ciblée)	Oui
Perjeta [®]	pertuzumab	Mars 2013	Sein métastatique (thérapie ciblée)	Oui
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
Imnovid [®]	pomalidomide	Août 2013	Myélomes Multiples (Thérapie ciblée)	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
Provenge [®]	sipuleucel-T	Septembre 2013	Prostate	Non

25 L'acétate d'histreléine 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) Sein (HER2+) (Thérapie ciblée)	Oui
Kadcyla [®]	ado-trastuzumab emtansine	Septembre 2013		
2014				
Cometriq [®]	cabozantinib	Mars	Thyroïde (Carcinome médullaire) (Thérapie ciblée)	Non
Mekinist [®]	trametinib	Juin	Mélanome (Thérapie ciblée)	Non
Gazyvaro [®]	obinutuzumab	Juillet	Leucémies Lymphoïdes Chroniques (Thérapie ciblée)	Non
Zydelig [®]	idelalisib	Septembre	Leucémies Lymphoïdes Chroniques (Thérapie ciblée)	Non
Imbruvica [®]	ibrutinib	Octobre	Lymphomes à cellules du manteau (Thérapie ciblée)	Non

Au total :

- 67 molécules « anticancéreuses » ont obtenu une première AMM européenne en oncologie depuis le 1^{er} janvier 2004, dont 41 sont des thérapies ciblées.
- Parmi elles, 5 nouvelles molécules anticancéreuses ont été mises sur le marché depuis le 1^{er} janvier 2014.

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.
- Le dichlorure de radium Xofigo[®] radio-isotope qui a eu une AMM fin 2013 dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

Annexe 8 : Actualités réglementaires en 2014

Cette section actualités réglementaires précise les nouveautés qui sont survenues entre la date d'arrêt de la veille réglementaire du précédent et le 1er novembre 2014.

Nouveaux médicaments (nouvelles AMM)

Au cours de l'année 2014, cinq nouvelles molécules ont reçu une autorisation de mise sur le marché par la Commission européenne. Il s'agit de :

- **cabozantinib** (Cometriq®) : thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase), AMM obtenue en mars 2014, indiquée pour « le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte

Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) 'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel » ;

- **obinutuzumab** (Gazivaro®) : thérapie ciblée (anticorps monoclonal), AMM obtenue en juillet 2014, indiqué « indiqué en association avec le chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose » ;
- **trametinib** (Tafinlar®) : thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase), AMM obtenue en juin 2014, indiquée pour « le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
- Le trametinib n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF » ;
- **idealisisb** (Zydelig®) : thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase), AMM obtenue en septembre 2014, indiqué « en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :
 - ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou
 - comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.

Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures. » ;

- **ibrutinib** (Imbruvica®) : thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase), AMM obtenue en octobre 2014, indiqué pour « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire et pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée » ;

À noter qu'une nouvelle forme galénique du rituximab (MabThera®) a reçu aussi une AMM. Il s'agit d'une forme sous cutanée.

Pour le cabozantinib et l'idealisisb il s'agit d'AMM conditionnelles.

Extensions d'indication

Au cours de l'année 2014, cinq médicaments ont reçu une autorisation de mise sur le marché par la Commission européenne pour une extension d'indication. Il s'agit de :

- **bevacizumab** (Avastin®), extension obtenue en juillet. Le médicament dispose de l'indication « en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traités par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF » ;
- **sorafenib** (Nexavar®), 2 extensions obtenues en mai. Le médicament dispose de l'indication « traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif » et « traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif » ;

- **eribuline** (Halaven®), extension obtenue en juin. Le médicament dispose de l'indication « en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé » ;
- **ofatumumab** (Arzerra®), extension obtenue en juin. Le médicament dispose de l'indication « en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, dans le traitement des patients atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine » ;
- **regorafenib** (Stivarga®), extension obtenue en juillet. Le médicament dispose de l'indication « traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements » ;

Avis de l'EMA (en cours)

Avis positifs :

- ramucirumab (Cyramza®, pour l'indication « cancer gastrique avancé ou l'adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne en progression, après une première chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'une fluoropyrimidine. Indiqué en association avec le paclitaxel ou en monothérapie (lorsque l'association avec le paclitaxel n'est pas appropriée) » ;
- nintedanib (indiqué en « association avec le docétaxel dans le cancer du poumon non à petites cellules (NAPC) localement avancé, métastatique ou localement en rechute, en deuxième ligne chez l'adulte ») ;
- timanoccept (indiqué pour « l'imagerie du ganglion lymphatique chez des patients présentant un cancer du sein, un mélanome ou un carcinome épidermoïde de la cavité buccale ») ;
- olaparib (indiqué en « monothérapie en traitement de maintenance chez les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primitif récidivant séreux de haut grade ayant une mutation BRCA et sensible aux sels de platines ») ;
- enzalutamide (indiqué pour le « cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes asymptomatiques ou peu symptomatiques après échec de la castration androgénique et chez qui la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée »).

Avis négatifs :

- vinflunine (indiqué pour « cancer du sein en troisième ligne après une anthracycline et un taxane ») ;
- bevacizumab (indiqué pour les glioblastomes).

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 2014, treize évaluations ont été réalisées. Elles concernaient : le pomalidomide, l'enzalutamide, la 6-mercaptopurine, le vismodegib, le pertuzumab, le trastuzumab sous-cutané, la cerubidine, le trastuzumab emtansine, l'afatinib, le bosutinib, l'amatatinib, le lapatinib et le radium223. Huit anticancéreux ont été réévalués en 2014 par la Commission de la transparence.

Evaluations des AMM et extensions

- **pomalidomide** (Imnovid®), avis du 8 janvier, pour son indication, « en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement » (**SMR important, ASMR III**) ;
- **enzalutamide** (Xtandi®), avis du 3 avril, pour son indication « traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant après un traitement par docétaxel » (**SMR important, ASMR III**) ;
- **6-mercaptopurine** (Xaluprine®), avis du 8 janvier, pour ses indications « traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes et les adolescents » (**SMR important, ASMR V**), « traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les enfants » (**SMR important, ASMR IV**) ;
- **vismodegib** (Erivedge®), avis du 18 décembre 2013, pour son indication « Xalkori est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique (CBCm) ou localement avancé (CBCla) ne relevant pas d'une chirurgie ou d'une radiothérapie » (**SMR important, ASMR IV**) ;
- **pertuzumab** (Parjeta®), avis du 3 avril, pour son indication « en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients (hommes ou femmes) 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 important, ASMR III**) ;

- **trastuzumab sous-cutané** (Herceptin®), avis du 02 avril, la nouvelle formulation sous-cutanée du trastuzumab a les mêmes indications d'AMM que la forme intraveineuse dans le traitement du cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 (**SMR important, ASMR V**) ;
- **daunorubicine**, anthracycline (Cerubidine®), avis du 02 avril, pour son indication « Chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies :
- Leucémie Aiguë Lymphoïde (LAL).
- Leucémie aigüe myéloïde (LAM) » (**SMR important, ASMR V**) ;
- **trastuzumab emtansine** (Kadcyla®) avis du 19 mars, pour son indication, « en monothérapie, chez les adultes atteints d'un cancer du sein HER 2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin » (**SMR important, ASMR II**) ;
- **afatinib** (Giotrif®) avis du 19 février, pour son indication, « en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs d'inhibiteur de tyrosine kinase (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 » (**SMR important, ASMR V**) ;
- **bosutinib** (Bosulif®) avis du 19 février, pour son indication, « 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 (GLIVEC®), le nilotinib (TASIGNA®) et le dasatinib (SPRYCEL®) ne sont pas considérés comme des traitements appropriés » (**SMR important, ASMR V**) ;
- **imatinib** (Glivec®) avis du 28 mai, pour son indication, « traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, GLIVEC, en association avec la chimiothérapie » (**SMR important, ASMR I**) ;
- **lapatinib** (Tyverb®) avis du 19 mars, pour son indication, « traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2), en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie » (**SMR modéré, ASMR V**) ;
- **radium223** (Xofigo®) avis du 02 avril, pour son indication, « traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues » (**SMR important, ASMR IV**).

Réévaluation de molécules

- **everolimus** (Afinitor®), avis du 18 décembre 2013. Réévaluation de la population cible liée à l'indication : « 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 ». En conclusion, l'avis précise : « la population cible d'AFINITOR en association à l'exémestane correspond à deux populations :
- chez les patientes en récurrence sous traitement adjuvant par IANS : on estime la population cible d'AFINITOR/exémestane entre 1 100 et 1 300 patientes par an ;
- chez les patientes en progression sous traitement par IANS pour un cancer du sein localement avancé ou métastatique (diagnostiquées au stade métastatique d'emblée ou en récurrence tardive après un traitement adjuvant par IANS) : on estime entre 1 300 et 2 200 par an le nombre de femmes éligibles à une hormonothérapie par IANS. La population cible d'AFINITOR®/exémestane au sein de cette population n'est pas quantifiable ;
- **ipilimumab** (Yervoy®), avis du 06 novembre 2013. Réévaluation du niveau d'ASMR et de la population cible liée à l'indication : « traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement ». En conclusion, l'avis rapporte un niveau d'ASMR IV et une population cible de 1500 à 2400 patients (surestimée car doit être réservé aux patients en échappement d'un mélanome non agressif, population qui ne peut être quantifiée) ;
- **amatinib** (Glivec®), avis du 1er octobre 2014, examen en lien avec une « Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP et dépôt de résultats d'une étude post-inscription. Les conclusions de la Commission sont que « ces modifications du RCP ainsi que des résultats de l'étude

observationnelle déposée et considère qu'ils ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations ;

Réévaluation de l'ASMR de **6 médicaments** suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 :

- **fotemustine** (Muphoran[®]), avis du 9 juillet 2014, pour son indication « Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales). Tumeurs cérébrales malignes primitives ». Les conclusions de cette réévaluation sont :
 - SMR : **important** dans le mélanome, uniquement en cas de métastases cérébrales ;
 - SMR : **Important** dans les tumeurs cérébrales primitives, uniquement en 2e ligne ;
 - **ASMR V** : mélanome métastatique ;
 - **ASMR V** : tumeurs cérébrales primitives.
- **porfimère sodique** (photofrin[®]), avis du 9 juillet 2014, pour son indication « Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur ». Les conclusions de cette réévaluation sont un **SMR faible et un ASMR V** ;
- **raltitrexed** (Tomudex[®]), avis du 9 juillet 2014, pour son indication « Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine dans cette situation ». Les conclusions de cette réévaluation sont un **SMR important** uniquement chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux fluoropyrimidines et un **ASMR V** ;
- **daunorubicine** (Daunoxome[®]), avis du 9 juillet 2014, pour son indication « Traitement du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral, chez des patients à un stade avancée de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm³) ». Les conclusions de cette réévaluation sont un **SMR important** uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm³) avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV **et un ASMR V** ;
- **pentostatine** (Nipent[®]), avis du 25 juin 2014, pour son indication « indiquée en monothérapie dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes de l'adulte ». Les conclusions de cette réévaluation sont un **SMR important et un ASMR II** ;
- **cladribine** (Leustatine[®]), avis du 25 juin 2014, pour son indication « Traitement de la leucémie à tricholeucocytes ». Les conclusions de cette réévaluation sont un **SMR important et un ASMR II** ;

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

Une molécule a été inscrite sur la liste en sus en 2014 : le trastuzumab emtansine (Kadcyla[®]).

Radiation

Aucune molécule n'a été radiée en 2014.

Inscriptions et radiations d'anticancéreux de la liste en sus

Trois molécules ont été inscrites sur la liste de rétrocession, il s'agit de l'erwinase (ATUc), de l'olaparib (ATUc) et du trastuzumab sous cutané.

Inscriptions aux collectivités

Sept molécules ont été inscrites aux collectivités, il s'agit de l'enzalutamide, de l'axitinib, du dabrafenib, du trastuzumab emtansine, du pomalidomide, de l'afatinib et du radium223.

Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) et prix

Trois molécules se sont vues fixer un TFR, il s'agit de l'aflibercept, du brentuximab vedotin et du trastuzumab sous cutané.

Trois molécules ont observé une baisse de leur TFR fixé, il s'agit du panitumumab (-5,6 %), du bevacizumab (-4 %) et du cetuximab (-3,5 %).

Aussi l'everolimus a vu son prix baisser de 13 % au cours de l'année 2014.

Annexe 9 : Article 18 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

Article L.5121-12-1

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

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

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

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

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

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

Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

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

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

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

Annexe 10 : Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques

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

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

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

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

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

Le décret est pris pour l'application de l'article 18 de la loi 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,

Décète :

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' accusé 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 accusé 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 1^o 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

COORDINATION DU RAPPORT

Dr Natalie HOOG LABOURET, pôle Recherche et Innovation, responsable de la mission médicament

Thomas MORTIER, pôle Recherche et Innovation, mission médicament

ANALYSE DES DONNÉES

Dr Christine LE BIHAN-BENJAMIN, pôle Santé publique et Soins, département OVE

Mathieu ROCCHI, pôle Santé publique et Soins, département OVE

Dr Philippe-Jean BOUSQUET, pôle Santé publique et Soins, département OVE

**SITUATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
DES CANCERS /ANNÉE 2014**



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa
ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-132-6
ISBN net : 978-2-37219-133-3

DEPÔT LÉGAL JUILLET 2015

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

ETSITCHIMIO15

e-cancer.fr

