

Situation de la chimiothérapie des cancers en 2009

COLLECTION
Rapports & synthèses

ANALYSE DE L'ÉVOLUTION
DE L'USAGE DES MOLÉCULES
INSCRITES SUR LA LISTE
« EN SUS DES GHS »

RÉFLEXIONS ET PROPOSITIONS
POUR UNE MEILLEURE MAÎTRISE
DE LA PRATIQUE ET DES COÛTS

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

Ce document est téléchargeable sur le site :

www.e-cancer.fr

Ce document doit être cité comme suit : ©Situation de la chimiothérapie des cancers en 2009. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2009.

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

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



Mesure 21 :

**Garantir un égal accès aux traitements
et aux innovations**

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



SOMMAIRE

Préambule	6
I. Le nombre de malades traités pour un cancer continue à augmenter	7
II. Le nombre de malades traités par chimiothérapie augmente rapidement	8
III. La chimiothérapie représente une part importante des coûts de séjours d'hospitalisations pour cancer : plus de 1 500 000 000 € en 2008	10
IV. Le coût annuel des molécules de chimiothérapie inscrites sur la liste autorisant le remboursement « en sus des GHS » dans les établissements de santé publics est considérable	11
V. Les coûts des molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS sont concentrés sur très peu de molécules « traçantes »	13
VI. L'usage des molécules anticancéreuses onéreuses hors GHS peut et doit être restreint à un « bon usage » pour assurer leur sécurité d'emploi et la maîtrise des coûts	15
VII. Réflexions et propositions pour améliorer l'usage, en termes de sécurité et de maîtrise des coûts, des molécules innovantes et coûteuses en chimiothérapie anticancéreuse	16
Annexe méthodologique	22
Liste 2008 des anticancéreux de la liste hors GHS	23

PRÉAMBULE

Le document présente :

- l'analyse de l'évolution de l'usage des molécules inscrites sur la liste « en sus des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) » ;
- et des réflexions et propositions pour une meilleure maîtrise de la pratique et des coûts.

Ce rapport recense et analyse, dans les établissements de santé, les évolutions récentes de la pratique de la chimiothérapie des cancers en France. Il est destiné à favoriser une vision partagée de la situation de cette pratique de soins dans le contexte de l'évolution des besoins, des pratiques, des coûts et de l'espoir légitime porté par le flux d'innovations offertes aux patients traités pour ces affections.

Il couvre spécifiquement la pratique dans ces établissements de la chimiothérapie « intra-veineuse » faisant l'objet de tarification en Groupes Homogènes de Séjours (GHS), qu'il s'agisse de séances en hospitalisation de jour ou de séjours en hospitalisation complète. Il ne prend donc pas en compte l'usage de la chimiothérapie orale prescrite par ces établissements et réalisée en leur sein ou plus souvent au domicile.

Les données économiques et de pratique sont ciblées sur certaines molécules de chimiothérapie, particulièrement onéreuses, dont le coût n'est pas intégré au tarif des GHS de chimiothérapie et qui sont inscrites sur une **liste en sus des GHS**. Ces molécules sont remboursées aux établissements publics, sous réserve de respecter les « référentiels de bon usage » produits par l'INCa et l'Afssaps¹.

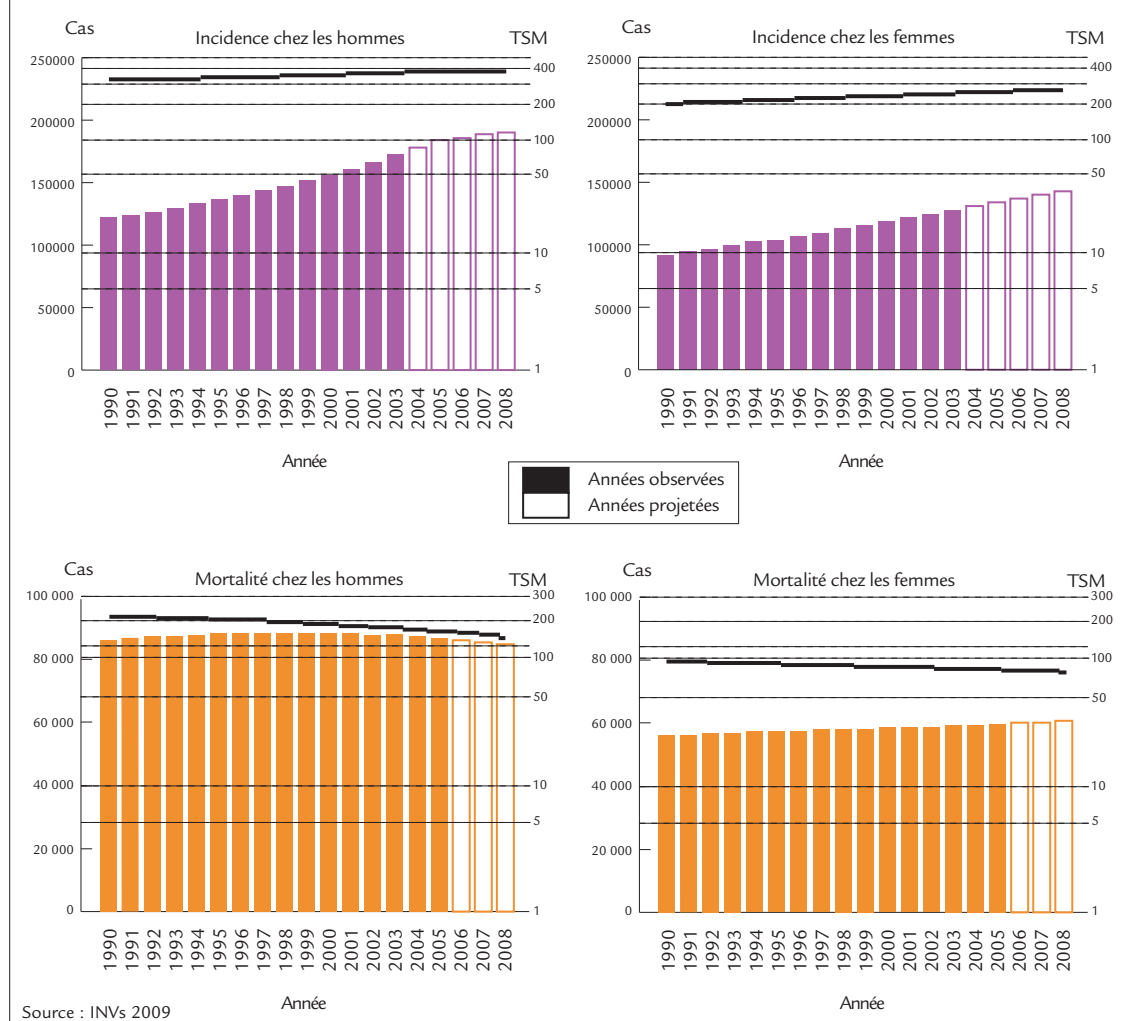
Ce rapport s'inscrit dans le cadre des actions prévues par la mesure 21 du Plan cancer 2009-2013 (action 21.1).

1. Les données proviennent de l'analyse de la base ATIH/PMSI 2005-2008 : cette base inclut la consommation de molécules de la « liste en sus des GHS » pour les établissements publics, PSPH, et CLCC.

I. LE NOMBRE DE MALADES TRAITÉS POUR UN CANCER CONTINUE À AUGMENTER

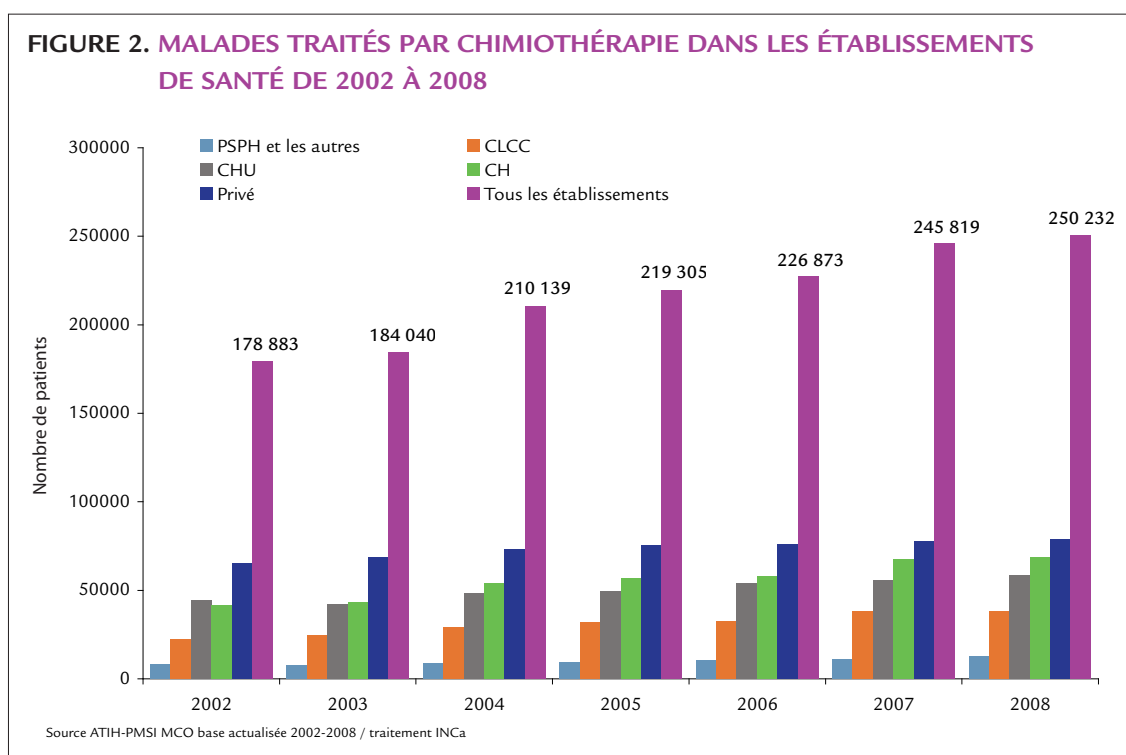
L'évolution conjuguée de l'incidence des cancers et de la démographie de la population entraîne un « effet volume » conséquent sur la croissance de consommation de soins destinés à l'ensemble des pathologies cancéreuses.

**FIGURE 1. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS INCIDENTS DE CANCERS
ET DE LA MORTALITÉ DE 1990 À 2008 EN FRANCE**



II. LE NOMBRE DE MALADES TRAITÉS PAR CHIMIOTHÉRAPIE AUGMENTE RAPIDEMENT

Le nombre de malades traités par chimiothérapie en établissement de santé a eu une croissance rapide dans tous les secteurs d'hospitalisations². On note en deux ans, entre 2006 et 2008, une augmentation de plus de 10 %. Plus de 250 000 personnes malades ont reçu ces traitements en 2008.



Les malades traités par chimiothérapie réalisent leurs soins plus souvent dans le secteur de l'hospitalisation publique : Centres Hospitaliers, Centres Hospitaliers Universitaires, CLCC et autres PSPH représentent plus de 65 % des malades traités.

2. La chimiothérapie intraveineuse des cancers est réalisée majoritairement dans les établissements de santé ; le PMSI permet de mesurer l'impact de son évolution quantitative aussi bien en termes de nombre de malades traités dans les différents secteurs d'hospitalisation, qu'en termes de valeurs économiques des séjours et séances réalisées.

Outre l'effet volume lié à la taille globale de la population traitée pour un cancer, l'usage de la chimiothérapie s'est également répandu ces dernières années pour plusieurs raisons :

- plusieurs pathologies sont à la fois fréquentes et font l'objet d'un usage croissant de chimiothérapies soit en complément des traitements locorégionaux, soit de façon prédominante ou exclusive³. Ces pratiques, fruits de la recherche clinique, ont considérablement amélioré la survie dans de nombreuses pathologies cancéreuses. Outre les traitements réalisés dans la prise en charge initiale, la chimiothérapie est, de plus, souvent le traitement de référence en cas de récurrences ou de métastases qui surviennent dans les années suivant le diagnostic, générant un nombre de malades prévalents à traiter plus élevé, d'au moins 30 % supérieur au nombre de malades incidents ;
- le secteur de l'oncologie médicale bénéficie d'une croissance rapide du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché et/ou en voie de développement. Ces nouvelles molécules appartiennent souvent à de nouvelles classes thérapeutiques entièrement originales et sont généralement le fruit de l'explosion des connaissances de ces dernières années dans le domaine de la biologie des cancers. Plusieurs de ces molécules sont issues directement ou indirectement des biotechnologies. Parmi celles-ci, les anticorps monoclonaux visant une cible biologique des cellules tumorales y occupent actuellement une place majeure.

Ainsi, de 2004 à 2008, 21 nouvelles molécules ont obtenu une 1^{ère} AMM en oncologie en France, dont près de la moitié concernaient des molécules de « biothérapies ». Plusieurs de ces indications d'AMM ont de surcroît été considérées comme entraînant une « amélioration du service médical rendu » (ASMR) majeure ou importante.

3. On peut ainsi citer à titre d'exemple les nouveaux cas annuels de :

- 51 000 cancers du sein ;
- 39 000 cancers colorectaux ;
- 32 200 cancers du poumon ;
- 10 300 lymphomes non hodgkiniens.

Source INVs 2009.

III. LA CHIMIOTHÉRAPIE REPRÉSENTE UNE PART IMPORTANTE DES COÛTS DE SÉJOURS D'HOSPITALISATIONS POUR CANCER, À HAUTEUR DE PLUS DE 1 500 000 000 € EN 2008

L'hospitalisation pour traitement de chimiothérapie, que ce soit en séjours d'hospitalisation complète ou en séances d'hôpital de jour, est un poste important (le deuxième) dans les dépenses de traitement des cancers : 1 milliard 500 millions y ont été consacrés en 2008, auxquels se rajoute le coût des molécules de la liste hors GHS (cf. chapitre IV).

TABLEAU 1. VALORISATION DES SÉJOURS ET DES SÉANCES POUR TRAITEMENT DU CANCER DE 2006 À 2008 DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ PUBLICS ET PRIVÉS (HORS CENTRES DE RADIOTHÉRAPIE LIBÉRALE⁴)

	2006		2007		2008	
	Nombre de séances et de séjours	Valorisation Montant total	Nombre de séances et de séjours	Valorisation Montant total	Nombre de séances et de séjours	Valorisation Montant total
CHIMIOTHÉRAPIE	1 848 442	1 429 636 168,2 €	1 898 902	1 500 345 218,8 €	2 018 295	1 587 677 750,8 €
RADIOTHÉRAPIE	1 663 101	373 639 683,9 €	1 650 529	380 418 519,2 €	1 729 279	383 057 993,2 €
CHIRURGIE (cancer en diagnostic principal)	419 956	1 603 103 540,7 €	410 861	1 675 041 090,3 €	411 067	1 652 568 562,5 €
AUTRES SÉJOURS cancer en diagnostic principal (par exemple, endoscopie, radiologie interventionnelle)	479 819	1 203 002 529,1 €	429 936	1 192 249 032,2 €	417 651	1 156 085 630,4 €
TOTAL⁵	4 411 318	4 609 381 921,9 €	4 390 228	4 748 053 860,5 €	4 576 292	4 779 389 936,9 €

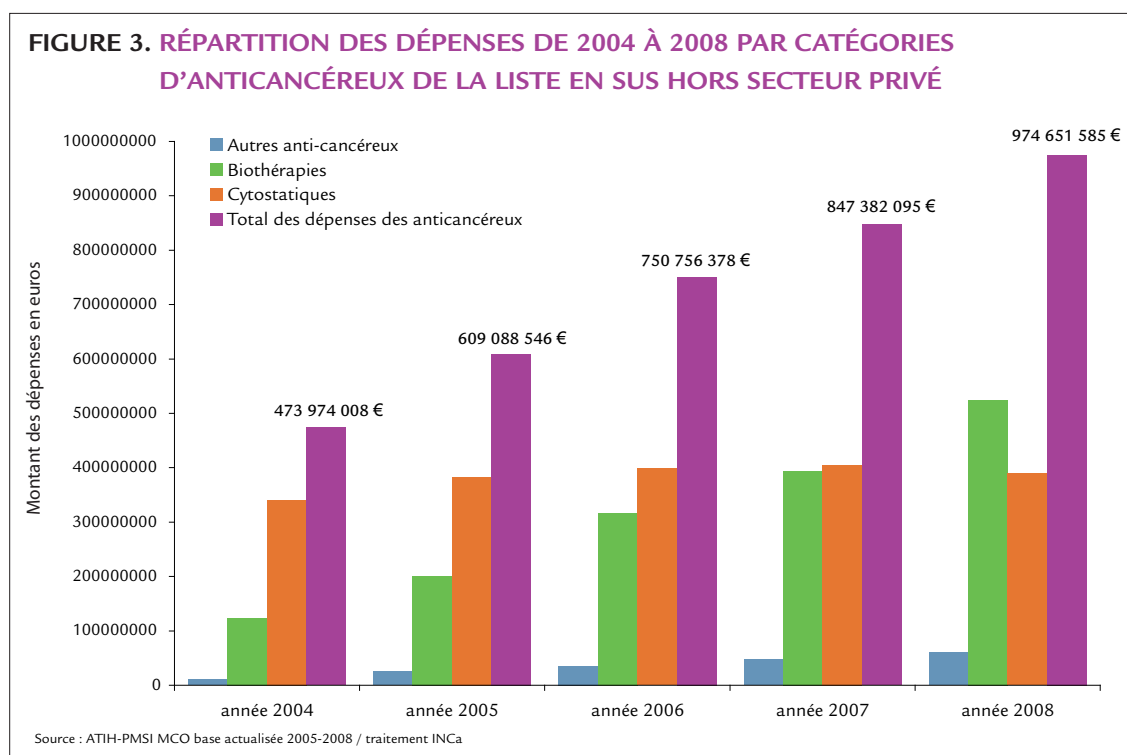
Source : ATIH PMSI MCO base actualisée 2006-2008 / traitement INCa

4. Les coûts ne prennent pas en compte la radiothérapie libérale réalisée dans des cabinets privés non encore soumis au PMSI.

5. Il existe une autre catégorie de séjours d'hospitalisation de patients atteints de cancer, non indiquée dans ce tableau : elle rassemble tous les séjours des patients hospitalisés dont le diagnostic principal n'est pas un cancer, par contre ce dernier est codé en diagnostic relié ou associé. Le coût de ces 1 037 728 séjours en 2008 s'élève à 2 769 507 673,9 €.

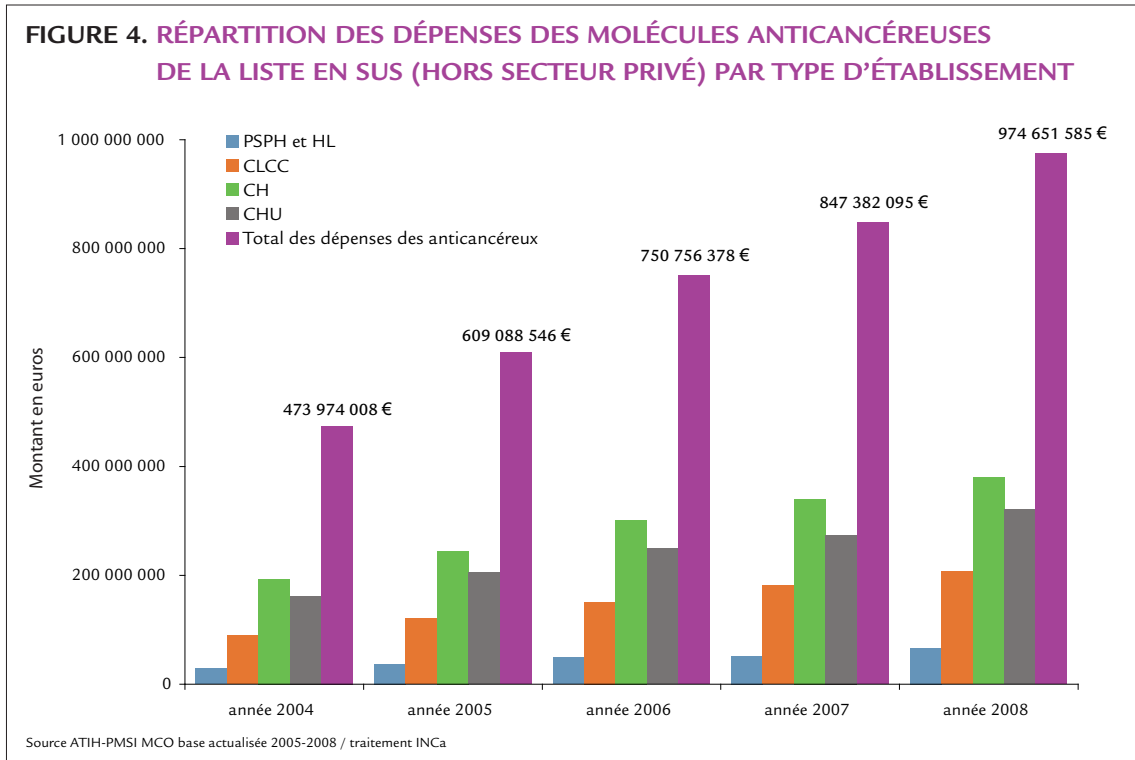
IV. LE COÛT ANNUEL DES MOLÉCULES DE CHIMIOTHÉRAPIE, INSCRITES SUR LA LISTE AUTORISANT LE REMBOURSEMENT « EN SUS DES GHS »⁶, DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ PUBLICS, EST CONSIDÉRABLE. IL A REPRÉSENTÉ PLUS DE 970 000 000 € EN 2008 ET SON TAUX DE CROISSANCE EST ÉLEVÉ DE PLUS DE 15 % ENTRE 2007 ET 2008

L'utilisation de molécules onéreuses⁷ remboursées « en sus des GHS » ne concerne pas que les molécules anticancéreuses, mais celles-ci y occupent une part importante : en 2008, les anticancéreux représentent 58 % du coût total des molécules onéreuses remboursées en sus des GHS.



6. Cette possibilité de remboursement en sus des GHS est considérée comme un acquis majeur du Plan cancer en termes d'équité d'accès aux traitements innovants. Elle a contribué à faire de notre pays le leader mondial dans l'accès de la population aux médicaments du cancer (Karolinska Institute 2007).

7. Beaucoup de ces molécules coûtent de l'ordre de 1 000 € par dose, ce prix venant en sus du tarif du GHS de chimiothérapie facturé par les établissements de santé.



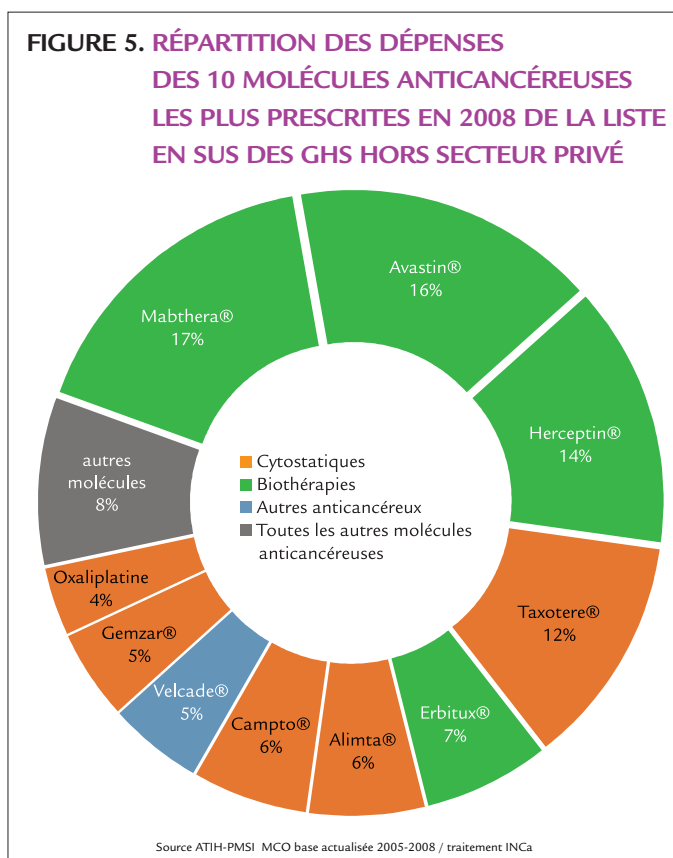
La typologie des classes de molécules utilisées au cours du temps illustre les changements majeurs intervenus dans les médicaments de chimiothérapie, fruits du flux d'innovations issu de la Recherche et Développement mondiale dans le secteur⁸. Schématiquement, la place des molécules dites cytostatiques baisse au profit de molécules dites de biothérapie agissant, souvent *via* un anticorps, sur une cible biologique de la cellule cancéreuse et « épargnant » plus de cellules normales. Ainsi en 2008, 54 % des coûts et des pratiques sont concentrés sur des molécules de biothérapie.

8. À l'échelle mondiale en 2007 le chiffre d'affaire des anticorps était de 11 milliards de \$, soit 34 % du marché total des anticancéreux. Le chiffre d'affaires estimé des anticancéreux pourrait atteindre 43 milliards de \$ en 2013 (The Cancer Market Outlook to 2013: Competitive Landscape, Pipeline Analysis and Growth Opportunities. Rachel Thompson).

V. LES COÛTS DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES DE LA LISTE EN SUS DES GHS SONT CONCENTRÉS SUR TRÈS PEU DE MOLÉCULES « TRAÇANTES »

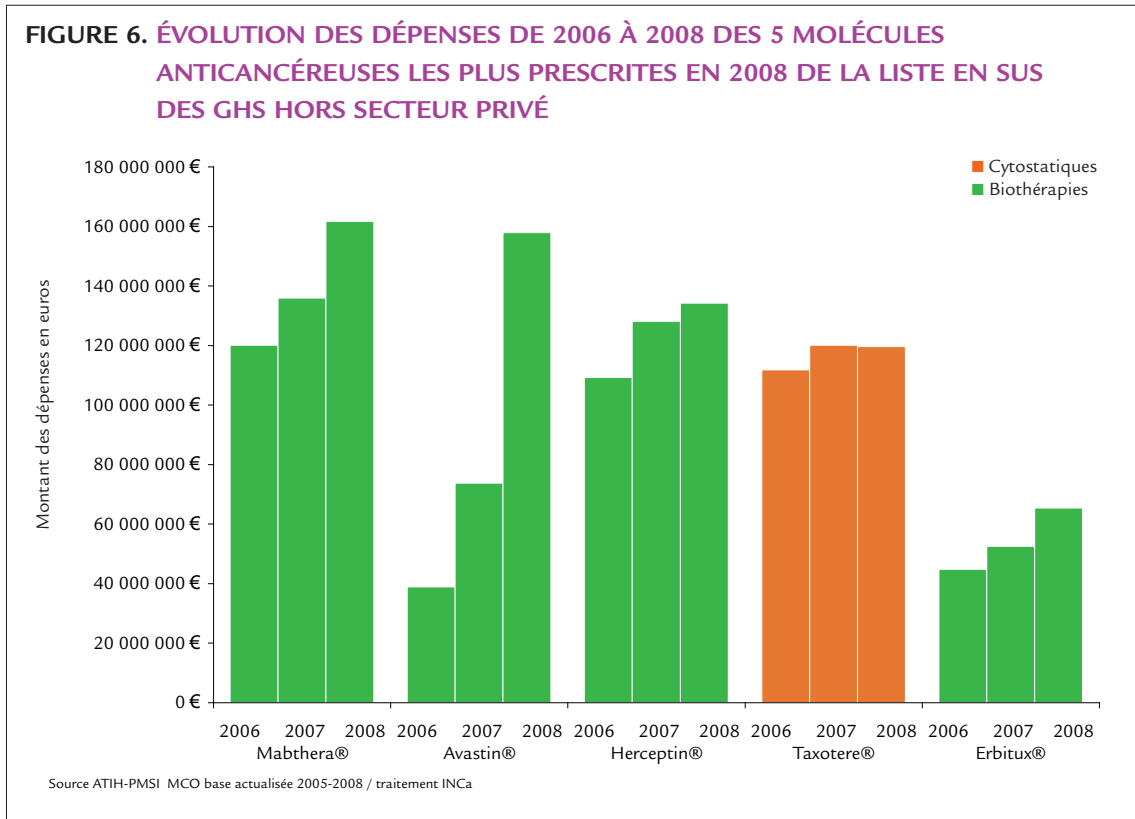
- 92 % des coûts sont répartis entre 10 molécules ;
- 8 % des coûts restants sont répartis sur les 33 autres molécules ;
- et 5 molécules représentent 66 % de ces dépenses :

- Mabthera® ;
- Avastin® ;
- Herceptin® ;
- Taxotere® ;
- Erbitux®⁹.



9. Quatre sont des anticorps (en vert dans les figures) dont la part respective dans le marché mondial 2007 des anticorps est voisine (MabThera® (32,8 %), Herceptin® (28,8 %), Avastin® (25,2 %), Erbitux® (10,2 %)) (The Cancer Market Outlook to 2013: Competitive Landscape, Pipeline Analysis and Growth Opportunities. Rachel Thompson).

L'évolution des dépenses liée à l'utilisation de ces molécules traçantes entre 2006 et 2008 est présentée dans la figure 6.



VI. L'USAGE DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES ONÉREUSES HORS GHS PEUT ET DOIT ÊTRE RESTREINT À UN « BON USAGE » POUR ASSURER LEUR SÉCURITÉ D'EMPLOI ET LA MAÎTRISE DES COÛTS

Les référentiels de bon usage (RBU)¹⁰ sont définis au niveau national et publiés conjointement par l'Institut National du Cancer et l'Afssaps après avis de la HAS. Ils définissent, par pathologie et par molécule de la liste hors GHS, les conditions d'utilisation de bon usage selon deux seules rubriques : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et le Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT)¹¹.

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

Les référentiels de bon usage des médicaments « hors GHS » sont disponibles pour les grandes pathologies cancéreuses et actualisés annuellement au moins depuis 2009 :

- Cancers digestifs (publié en juillet 2007, mis à jour en mai 2009) ;
- Cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins (publié en juillet 2007, mis à jour en avril 2009) ;
- Cancers du sein (publié en août 2008, mis à jour en mars 2009 pour Herceptin® et Taxotère®, actualisation en cours) ;
- Cancers hématologiques de l'adulte (publié en décembre 2008, actualisation en cours) ;
- Cancers gynécologiques (publié en mars 2009) ;
- Cancers urologiques et génitaux de l'homme (publié en juillet 2009) ;
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (publié en juillet 2009).

Ces référentiels sont disponibles sur www.e-cancer.fr/Les-Soins/Medicaments-innovants-referentiels-bon-usage.

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

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

VII. RÉFLEXIONS ET PROPOSITIONS POUR AMÉLIORER L'USAGE, EN TERMES DE SECURITÉ ET DE MAÎTRISE DES COÛTS, DES MOLÉCULES INNOVANTES ET CÔUTEUSES EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

Plusieurs pistes et mesures pourraient être explorées et/ou mises en œuvre à court terme :

1. la révision régulière des molécules inscrites dans la « liste en sus des GHS » ;
2. la mise en œuvre de contrôles ciblés du respect des référentiels de bon usage ;
3. la mise en œuvre de mesures spécifiques pour restreindre l'usage des chimiothérapies « ciblées » aux seuls malades pouvant en obtenir des bénéfices sur la base des tests moléculaires pratiqués en préalable à leur utilisation ;
4. la réalisation de recommandations spécifiques pour l'usage de certaines de ces molécules dans les cancers métastatiques après plusieurs lignes de traitement.

1. LA RÉVISION DES MOLÉCULES INSCRITES DANS LA « LISTE EN SUS DES GHS »

La sortie de certaines molécules anticancéreuses, présentes dans la liste en sus, est importante à gérer pour éviter un effet inflationniste et pour ne pas inciter à l'utilisation de molécules non innovantes bien que coûteuses.

La question du maintien de l'inscription sur la liste en sus des GHS pourrait ainsi être posée pour :

- toute molécule génériquée (en prévoyant éventuellement un délai de six mois entre l'autorisation du générique et la sortie de la molécule princeps). Déjà sept molécules génériques présentes sur la liste correspondent à cette définition : vinorelbine, paclitaxel, oxaliplatine, epirubicine, fludarabine, gemcitabine, et irinotecan ;
- toute molécule dont le Service Médical Rendu (SMR) a été jugé modéré, faible, insuffisant et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) modérée, mineure ou absente (niveau III, IV, V), pour ne réserver cette inscription qu'aux seules molécules ayant un SMR majeur ou important et une ASMR majeure ou importante (I, II)¹².

Il serait également intéressant de systématiser, par exemple tous les deux ans, la révision du maintien dans la liste en sus en tenant compte de l'usage réel de la molécule sur le territoire (une non-utilisation d'une molécule aux indications élargies est souvent signe d'un

12. S'il existe des niveaux de SMR ou d'ASMR différents selon des indications, l'inscription pour les seules indications de SMR majeur ou important et d'ASMR I, II serait à envisager.

intérêt marginal en termes de santé publique).

L'emploi de molécules seulement indiquées dans des situations « orphelines » devrait également pouvoir être rendu explicite pour justifier leur maintien dans la liste en sus des GHS (par exemple, Leustatine® et Nipent®, dans les rares leucémies à Tricholeucocytes).

2. LA MISE EN ŒUVRE DE CONTRÔLES DU RESPECT DES RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE

Cette mise en œuvre s'impose à court terme pour plusieurs raisons :

- la **sécurité des pratiques avant tout** : ces molécules innovantes ne sont pas dénuées de risques lors de leur emploi, surtout en dehors de l'accès réglementaire extrêmement large offert aux établissements de santé, aux prescripteurs et aux malades de notre pays ;
- la **dynamique de changement des pratiques induite par le respect des référentiels** : ceux-ci ont valeur réglementaire et conditionnent un remboursement élargi. Cette dynamique ne peut cependant s'installer que si le dispositif d'inspection-contrôle est effectif. En l'absence de contrôle, l'effet de l'autorégulation *via* l'appropriation des référentiels peut être long à atteindre.

Cette mise en œuvre est aujourd'hui faisable sans grandes difficultés, sous réserve d'un plan de montée en charge stratégique :

- les référentiels sont clairs et ne laissent pas de place au doute en termes d'interprétation : AMM et PTT définissent clairement les conditions d'autorisation d'utilisation (prévues par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008) ;
- le contrôle peut maintenant être ciblé dans les seuls établissements autorisés en 2009 par les ARH pour pratiquer la chimiothérapie ;
- la priorité peut être donnée aux molécules traçantes, identifiables à travers les pathologies traçantes prises en charge par l'établissement, et repérables *a priori* par le case mix issu du PMSI de l'établissement.

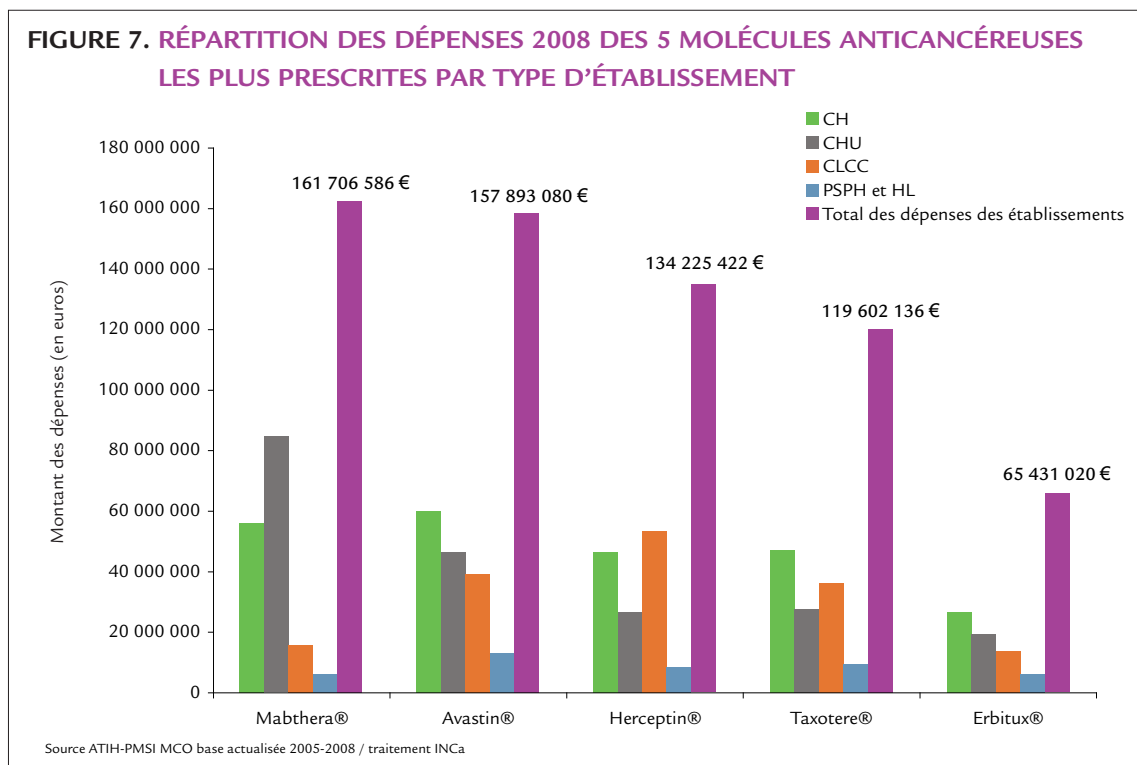
En témoignent quatre exemples dans les cinq molécules faisant les chiffres d'affaire les plus élevés :

- le Mabthera® est utilisé dans les néoplasies lymphoïdes B, essentiellement les lymphomes non hodgkiniens ;
- l'Herceptin® exclusivement dans le traitement de sous-groupes de cancers du sein (20 %) surexprimant Her 2 ;
- le Taxotere® dans la chimiothérapie des cancers du sein et des cancers du poumon ;
- l'Erbix® dans les cancers ORL et digestifs (croissance majeure attendue en 2009 du fait d'extensions d'indications).



La répartition de leur utilisation dans les établissements de santé est corrélée à la répartition de ces pathologies dans ces établissements :

- Mabthera® dans les lymphomes essentiellement dans les CHU ;
- Herceptin® dans les cancers du sein essentiellement dans les CLCC ;
- Taxotere® dans les cancers du sein et du poumon essentiellement dans les CLCC et les CH ;
- Erbitux® dans les CH et CHU.



Pour faciliter leur mise en œuvre, les contrôles devraient concerner en priorité les établissements de santé :

- traitant des lymphomes : pour le bon usage de Mabthera® ;
- traitant des cancers du sein : pour le bon usage d'Herceptin® ;
- traitant des cancers du sein et du poumon : pour le bon usage de Taxotere®... soit au total un nombre raisonnable d'établissements par région.

TABLEAU 2. LISTE DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES DONT LA PRESCRIPTION EST LIÉE À LA RÉALISATION D'UN TEST MOLÉCULAIRE

Molécule	Marqueur	Pathologie tumorale
Glivec®	Translocation de BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique
Glivec®	Mutations de KIT et de PDGFRA	GIST
Herceptin®	Amplification de HER2	Cancer du sein
Erbix®	Mutations de KRAS	Cancer colorectal
Vectibix®	Mutations de KRAS	Cancer colorectal
Iressa®	Mutations activatrices d'EGFR	Cancer du poumon
Tarceva®	Mutations activatrices d'EGFR	Cancer du poumon

3. LA MISE EN ŒUVRE DE MESURES SPÉCIFIQUES POUR RESTREINDRE L'USAGE DES CHIMIOTHÉRAPIES « CIBLÉES » AUX SEULS MALADES POUVANT EN OBTENIR DES BÉNÉFICES SUR LA BASE DES TESTS MOLÉCULAIRES RÉALISÉS EN PRÉALABLE À LEUR UTILISATION

Six molécules aujourd'hui correspondent à cette toute nouvelle définition : il s'agit de molécules « ciblant » un évènement moléculaire déterminant pour leur activité anti-tumorale. Elles ne sont donc efficaces que si un test moléculaire a été effectué dans la tumeur du malade, confirmant l'intérêt de la prescription.

Parmi ces molécules, Herceptin®, Vectibix® et Erbitux® sont inscrits sur la liste en sus des GHS.

Seules les patientes atteintes d'un cancer du sein dont la tumeur présente une surexpression de HER2 sont susceptibles de bénéficier du traitement par Herceptin®. On estime que cela représente 15 à 20 % des cancers du sein.

De même, les patients atteints d'un cancer colorectal dont la tumeur présente une mutation du gène KRAS ne répondent pas au traitement par les anticorps anti-EGFR, Erbitux® et Vectibix®. On estime que cela représente environ 40 % des cancers colorectaux.

Les textes d'AMM, et donc les Référentiels de Bon Usage qui en découlent, restreignent leur usage à cette condition.

L'économie liée à l'arrêt des prescriptions inutiles, et donc de coût global, est potentiellement considérable : schématiquement 30 à 40 % seulement des malades candi-



datés doivent recevoir la molécule au lieu de la prescrire « aveuglément » à 100 % de malades (et à grand coût).

La réalisation des tests préalables à la prescription est aujourd'hui possible sur tout le territoire grâce à la structuration et au financement progressif depuis 2006 de 29 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, d'abord sur des crédits INCa, relayés dans un second temps par des crédits PLFSS.

Réparties sur l'ensemble du territoire, ces plateformes ont pour vocation de réaliser gratuitement les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit leur lieu de prise en charge. Le maillage territorial ainsi mis en place permet aux prélèvements tumoraux parvenant dans les laboratoires habituels d'anatomopathologie ou d'hématocytologie de pouvoir être pris en charge rapidement dans une plateforme avec laquelle il existe des liens organisés.

Par ailleurs, des actions spécifiques sont également menées pour accompagner la mise en œuvre de tests connaissant une montée en charge rapide et importante du fait de nouvelles données scientifiques et réglementaires. 2,5 M€ ont ainsi été alloués par l'INCa aux plateformes en 2008 pour la réalisation des tests KRAS dans le cancer colorectal. 10 000 patients atteints de cancer colorectal ont bénéficié d'un test KRAS dès 2008, alors qu'ils n'étaient que 1 100 en 2007. Cela représente une augmentation de 9 fois de l'activité des plateformes sur une année. Ces chiffres montrent que les plateformes ont été en capacité de remplir les objectifs attendus de montée en charge. Si on estime à 40 % le pourcentage de tumeurs présentant une mutation de KRAS, 4 000 prescriptions inutiles d'Erbitux® et de Vectibix® ont ainsi été évitées en 2008.

La montée en charge du dispositif devrait être complète d'ici fin 2009 et l'objectif cible est que 20 000 patients atteints de cancer colorectal bénéficient du test KRAS chaque année.

Des exemples similaires concernent des molécules nouvelles, innovantes, prescrites par voie orale et non inscrites sur la liste en sus des GHS. Ainsi, plusieurs études montrent que les patients atteints de cancer du poumon, dont la tumeur présente une mutation activatrice du gène REGF, répondent mieux à l'Iressa® et au Tarceva® qu'à la chimiothérapie standard. À l'inverse, les patients dont la tumeur ne présente pas de mutation du REGF répondent mieux à la chimiothérapie standard qu'à ces deux inhibiteurs. Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées parmi les adénocarcinomes (16 % des adénocarcinomes présentent une mutation d'EGFR chez les personnes d'origine européenne¹³). Dans ce cas, la prescription d'Iressa® et de Tarceva® aux seuls patients dont la tumeur porte une forme activée du REGF permettrait d'éviter 85 % de prescriptions

13. EMEA : assessment report for Iressa®.

inutiles. Afin de rendre le test REGF rapidement disponible pour l'ensemble des patients, 1,5 M€ vont être alloués par l'INCa en 2009 pour la réalisation des tests EGFR dans le cancer du poumon.

Ces éléments confirment l'importance d'instaurer, dès cette phase de montée en charge, un cadre de bonnes pratiques, utilement appuyé par des inspections à caractère préventif.

4. LA RÉALISATION DE RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES POUR L'USAGE DE CERTAINES DE CES MOLÉCULES DANS LES CANCERS MÉTASTATIQUES APRÈS PLUSIEURS LIGNES DE TRAITEMENT

Ces molécules innovantes et coûteuses sont, en effet, assez fréquemment utilisées au-delà de la deuxième ligne de traitement en cas de situation métastatique réfractaire. Cependant, nous ne disposons pas actuellement de données scientifiques suffisantes pour répondre au niveau de preuve demandé par la méthodologie appliquée aux RBU en termes de démonstration du rapport bénéfice/risque.

Il faut donc encourager les études cliniques académiques et industrielles sur les traitements dans ces situations afin de développer une meilleure connaissance et d'analyser leurs rapports bénéfice/risque et coût/utilité pour les malades. Les firmes pharmaceutiques pourraient être directement sollicitées dans ce cadre. Ces études pourraient servir d'outil d'aide à la décision et apporter des données complémentaires à l'Afssaps (groupe GTOH de la Commission d'AMM) et à la Commission de transparence de la HAS.

Le niveau de SMR et d'ASMR de ces molécules devrait également être particulièrement pris en compte pour déterminer leur inscription sur la liste spécifiquement dans ce type d'indication. L'engagement dans une mesure de ce type assurerait plus de cohérence entre utilité et coût¹⁴.

Enfin, il est souhaitable que des recommandations conjointes HAS/INCa soient élaborées sur la prise en charge des cancers métastatiques réfractaires.

14. Une première action de ce type a été menée en cancérologie pour Tarceva® dans les cancers du pancréas : malgré l'AMM, le remboursement a été refusé sur la foi d'un SMR jugé insuffisant par la Commission de transparence.

ANNEXE MÉTHODOLOGIQUE

CLASSIFICATION DES MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES

Les molécules anticancéreuses de la liste des médicaments « hors GHS » ont été classées en fonction de leur mécanisme pharmacologique dans trois catégories :

1. La chimiothérapie dite conventionnelle correspond aux médicaments dont le mode d'action principal a pour cible les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire qu'elle soit normale ou néoplasique : cette action est dite « cytotoxique » ou « cytostatique ». Cette catégorie est nommée dans le document sous le terme « CYTOSTATIQUE ». Les classes pharmaco-thérapeutiques incluses dans ce groupe sont les suivantes : les antimétaboliques, les alkylants, les inhibiteurs de la topoisomérase, les alcaloïdes et les taxanes.
2. La chimiothérapie dite ciblée correspond aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Cette catégorie est nommée dans le document sous le terme « BIOTHÉRAPIE ». La classe pharmaco-thérapeutique qui représente ce groupe est la suivante : anticorps monoclonaux.
3. Cette catégorie correspond aux molécules anticancéreuses dont le mode d'action n'est pas défini par leur deux groupes ci-dessus. Cette catégorie est nommée dans le document sous le terme « AUTRES ANTICANCÉREUX ». Elle correspond à des médicaments ayant des modes d'action différents (exemple : inhibiteur du protéasome et inhibiteur de protéine kinase).

La liste des médicaments et leur classification est présentée ci-après.

CHAMPS DES DONNÉES ÉTUDIÉES

Les données de consommations présentées dans ce document ont pour source la base actualisée ATIH/PMSI 2005-2008 (base consolidée en 2008 par rapport à la base 2004-2007). Le traitement des données a été réalisé par l'INCa.

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

LISTE DES ANTICANCÉREUX INSCRITS SUR LA LISTE « HORS GHS » EN 2008 (DCI) ET AYANT SERVI DE BASE À L'ANALYSE DES DONNÉES 2008 DU RAPPORT	
CATÉGORIE	DCI ¹⁵
CYTOSTATIQUES	Oxaliplatine
	Paclitaxel
	Docetaxel
	Pemetrexed
	Nelarabine
	Carmustine
	Busulfan
	Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée
	Irinotecan
	Daunorubicine
	Cytarabine
	Epirubicine
	Clofarabine
	Fludarabine
	Gemcitabine
	Topotecan
	Cladribine
	Fotemustine
	Doxorubicine liposomale
	Vinorelbine
Pentostatine	
Pirarubicine	
Raltitrexed	
Idarubicine	
BIOTHÉRAPIES	Bevacizumab
	Cetuximab
	Panitumumab
	Trastuzumab
	Rituximab
	Alemtuzumab
AUTRES ANTICANCÉREUX	Tasonermine
	Fulvestrant
	Esters d'acides gras iodés
	Porfimer sodium
	Aldesleukine
	Lenalidomide
	Temsirolimus
	Arsenic trioxyde
	Bortezomib
Ibritumomab tiutexan	

15. Les DCI peuvent correspondre à plusieurs spécialités, à des génériques et à des présentations différentes.

ONT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DE CE RAPPORT :

- **Benoît MOURLAT**, département des médicaments,
Direction des soins et de la vie des malades, Institut National du Cancer
- **Nathalie LOBE**, département des parcours de soins,
Direction des soins et de la vie des malades, Institut National du Cancer
- **Dr Natalie HOOG LABOURET**, département des médicaments,
Direction des soins et de la vie des malades, Institut National du Cancer
- **Dr Christine BARA**, direction des soins et de la vie des malades,
Institut National du Cancer

Ainsi que les équipes de l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH) que nous remercions pour la transmission des données issues du PMSI.

NOTES

Lined area for notes with horizontal dotted lines.



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

DÉPÔT LÉGAL NOVEMBRE 2009

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

RÉF : ETUSITCHIM09

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

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

www.e-cancer.fr

