



HAL
open science

Médicaments innovants en cancérologie : accès et évolutions des dépenses pharmaceutiques dans le mélanome à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille depuis 2011

Claire Jean

► **To cite this version:**

Claire Jean. Médicaments innovants en cancérologie : accès et évolutions des dépenses pharmaceutiques dans le mélanome à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille depuis 2011. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01615240

HAL Id: dumas-01615240

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615240>

Submitted on 12 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 5 Octobre 2017

Par Madame JEAN Claire
Née le 10 Février 1990 à Carpentras

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 Octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

**MÉDICAMENTS INNOVANTS EN CANCÉROLOGIE :
ACCÈS ET ÉVOLUTIONS DES DÉPENSES
PHARMACEUTIQUES DANS LE MÉLANOME À
L'ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE
MARSEILLE DEPUIS 2011.**

Directeur de thèse : Madame le Docteur DEBEURET Christine

JURY :

Président : Monsieur le Professeur HONORÉ Stéphane

Membres : Madame le Docteur DEBEURET Christine
Madame le Docteur DE CROZALS Françoise
Madame le Docteur PEYRIÈRE Hélène

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

Remerciements

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ,

Je tiens à vous remercier pour avoir accepté de présider ce jury. Vous avez contribué à ma formation tout au long de mon parcours universitaire et hospitalier, notamment à travers les cours d'éducation thérapeutique qui constitue l'avenir de notre profession. Je tiens à vous témoigner ma plus sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Christine DEBEURET,

Christine, je vous tiens à vous remercier d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail. Malgré le caractère épique de cette aventure, nous en sommes arrivées à bout. Ainsi je vous remercie pour l'ensemble des conseils que vous m'avez apporté lors de la réalisation de ce travail et pour le temps que vous m'avez consacré. Mais c'est aussi pour les six mois passés au SCOP que je tiens encore à vous remercier. Durant ce stage, vous m'avez permis de découvrir un autre versant du métier de pharmacien hospitalier mais également à porter un autre regard sur le médicament. Ce bref passage dans le service n'a fait que renforcer mon intérêt pour ce métier. Ainsi, recevez ici l'expression de ma plus sincère estime.

À Madame le Docteur Françoise DE CROZALS,

Françoise, tout d'abord merci d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de ce jury. Mais merci également pour tout ce que vous m'avez apporté durant les six mois passés à Sainte-Catherine. Votre vivacité d'esprit, votre humanité, votre caractère, et j'en passe ... m'impressionne et m'impressionneront toujours. Vous êtes le pharmacien à qui l'on a envie de ressembler et que tous les internes devraient avoir la chance de croiser durant leur internat. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils, votre implication, votre gentillesse ... Ainsi, recevez à travers ces quelques lignes, l'expression de mon extrême reconnaissance.

À Madame le Docteur Hélène PEYRIÈRE,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail :

À Monsieur le Professeur GROB,

Je vous remercie de m'avoir accordé de temps au cours d'un entretien très enrichissant durant lequel nous avons pu échanger sur ce qu'implique le coût des traitements d'un point de vue pratique mais également d'un point de vue éthique. Ainsi, veuillez recevoir ici ma plus sincère considération.

À Madame le Docteur Bénédicte DELUCA-BOSC,

Je tiens à vous remercier pour les réponses que vous m'avez apporté sur les essais cliniques. Veuillez recevoir ma plus sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Anne DURAND,

Je tiens à te remercier pour le temps que tu m'as accordé pour l'extraction des données et pour les explications sur le tableau du décisionnel. Reçois à travers ces remerciements toute ma gratitude.

À Madame le Docteur Marion LECA, (et oui ^^ ... parce que tu es déjà Docteur !)

Je tiens à te remercier pour tout le temps que tu as passé à relire ce travail et à me corriger, ainsi que ta précieuse aide dans la mise en page. Reçois à travers ces quelques mots, l'expression de ma plus grande reconnaissance.

À Madame le Docteur Christine MACHOU,

Je tiens à te remercier pour t'être proposée spontanément pour relire ce travail. Reçois ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

À Aurélie,

Je tiens à te remercier pour ta relecture. Reçois ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

À mes parents,

Pour avoir relu ce travail. Merci

À ma famille,

À ïo,

Cela fait plus de 11 ans que tu me supportes, mais c'est surtout je pense ces neuf longues années qui ont été pour toi les plus difficiles ... enfin on arrive au bout de cette aventure. Je te remercie pour tout ce que tu m'apportes au quotidien ... sans toi je ne sais pas ce que je serai ... je n'y pense même pas !

À mes parents,

Même si on n'est pas du genre à se dire merci dans la famille, je tiens aujourd'hui à vous remercier pour tout ce que vous faites pour moi depuis ma plus tendre enfance. ... Vous m'avez fait confiance en me permettant de faire ces études, alors que ce n'était pas gagné d'avance ... Merci de m'avoir supporté toutes ces années, notamment en période de concours ou de partiels avec les heures passées au téléphone à supporter mon humeur exécrable ... Sans vous je n'en serai sûrement pas là aujourd'hui. J'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de moi !

À mes grands-parents paternels, mamé Arlette et papé Loulou,

Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis mon enfance. Merci pour vos encouragements tout au long de ces études. Bien que j'aie choisi une voie bien éloignée de la terre, j'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de moi.

À ma belle-famille,

Je tiens à vous remercier pour votre soutien tout au long de ces années et pour l'affection que vous me portez. **Marcella**, merci pour ces moments de discussion autour du thème de la pharmacie et pour nos opinions parfois divergentes. **Calixte**, merci d'être ce que tu es et de tes encouragements sans faille depuis le début de ces études.

À mes oncles, à mes tantes, à mes cousins et mes petits-cousins,

Tonton Jeannot, Tatie Suzette, Tonton Daniel, Tonton Philippe, Tatie Annie, Luc, Nathalie, Christophe, Thibault et Delphine. Je vous remercie pour votre soutien tout au long de ces études et de me faire la joie d'assister ce jour à la fin de ce parcours. Un merci particulier à mon cousin Luc, pour m'avoir aidé en première année pour la physique, la chimie et les maths ! Tu y es pour beaucoup dans ma réussite (on oubliera le 2/30 en maths 😊 en première année...) !

À mes grands-parents partis trop tôt,

Papé René, toi tu n'as même pas connu le début de mes études en pharmacie, mais j'espère que tu serais fier de ta petite-fille. Je te remercie pour toutes les valeurs que tu m'as inculqué et dont je suis si fière.

Mamé Gilberte, j'aurais tant aimé que tu sois encore là pour partager ce moment avec moi ... ça y est je vais enfin être (« quoi au juste ? ») pharmacien hospitalier. Je sais que tu serais fière de moi aujourd'hui !

À ma grande sœur de cœur, Adeline, et à Noël et Annick.

Je vous remercie de m'avoir soutenu tout au long de ces 9 années.

Toi, Adeline et ta petite famille, Bastien, David et Emma, vous m'apportez beaucoup. Merci pour tout.

Noël et Annick, vous avez aussi connu un peu la joie des concours et des partiels à travers vos petits séjours pernois ... et subit ma « bonne » humeur ... merci d'avoir supporté ça et pour votre soutien.

Au reste de ma famille et aux amis proches,

Bernard, Marie, Cécile, Christophe ... Je vous remercie de m'avoir également encouragé tout au long de ces études.

À Annie, pour m'avoir accueilli dans ta pharmacie depuis que je suis toute petite ... je pense que quelque part cela a influencé mon parcours. Merci

À tous les pharmaciens, préparateurs, et personnels que j'ai eu l'occasion de rencontrer au cours de mes années d'études :

À Françoise et à toute l'équipe de la pharmacie, je vous remercie de m'avoir permis de réaliser mon premier stage en officine. Et de m'avoir fait aimer le métier de pharmacien d'officine.

À Madame Gervais et toute l'équipe de la pharmacie Centrale, je vous remercie de m'avoir accueilli tous les étés et les dimanches de garde durant mes études pour travailler à vos côtés.

À l'ensemble de la pharmacie de l'hôpital Notre-Dame de la Miséricorde, ce semestre a été pour moi l'un des meilleurs. Vous m'avez fait aimer le métier de pharmacien hospitalier. De plus, je suis tombée amoureuse de la Corse.

Merci à **Marie-Anna** et à **Isabelle** pour votre encadrement de qualité.

Isa, je te remercie pour tous les moments que nous avons partagé ensemble durant ces six mois, et pour les belles rencontres. Je suis contente que nous ayons pu nous retrouver sur Aix ...

À l'ensemble de l'équipe de la pharmacie de l'hôpital Nord, merci à tous j'ai pris plaisir à travailler avec vous pendant un an ...

À l'ensemble de l'équipe de la pharmacie de l'hôpital de la Timone, merci.

À l'équipe du SCOP,

Merci pour ces 6 mois passés à vos côtés qui ont été au TOP !!!! malgré grand nombre de RUPTURES !!!!

Merci à **Auréli**e, pour tous nos moments de bavardages et pour tout ce que tu m'as appris durant ces six mois, même les achats pour compte étaient plutôt sympas quand on bossait ensemble 😊 ! Merci pour tout !

Merci à **Lionel** pour tout ce que tu m'as appris et puis ta gentillesse.

Merci à **Bernie**, pour tes conseils « filles », ta gentillesse et ton aide.

Vous formez une équipe de choc ! J'aimerais tellement vous embarquer avec moi partout ...

Efficacité et bonne humeur dans le travail ! Que demander de plus ?

À Manon, Anne, Christèle merci d'avoir été là pour répondre à mes questions tout au long du

stage. À **Alain, Ginette, Hélène, et l'ensemble du personnel**, ce fût un plaisir de vous côtoyer.
Promis je tâcherai d'éviter la piquête ...

À **toutes l'équipe de la pharmacie de l'ISC**,

Je vous remercie pour ces 6 mois passés en votre compagnie. Vous m'avez énormément appris, et ce toujours dans la bonne humeur.

Brigitte, je te remercie pour ta bonne humeur quotidienne. Ta joie de vivre est un grand plus dans cet environnement parfois difficile. Toutes les pharmacies devraient avoir une Brigitte ...

Tellement de choses à dire ... mais je conclus par FIGUE !

Julie, je te remercie pour ton extrême gentillesse et tout ce que tu as fait pour nous durant ces six mois. Ta capacité de travail et ta disponibilité m'impressionneront toujours !! Merci pour tout !

Lolo, une cadre en or ! Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi, notamment dans les moments un peu difficiles ... ce n'est pas facile le milieu de l'onco et tu as toujours été là pour me redonner la pêche ! Merci +++

Merci à toute **l'équipe médicament, à l'équipe de la salle blanche** ... ces 6 mois ont été les plus enrichissant de tout mon internat !

Enfin je tiens à remercier **particulièrement l'ensemble de l'équipe de la pharmacie de l'hôpital d'Aix**,

Marie, je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité et pour la confiance que vous me faites, j'espère ne pas vous décevoir.

À **l'ensemble des pharmaciens**, un grand merci pour m'accueillir dans votre équipe. Je vous remercie également pour votre soutien durant la réalisation de ce travail.

À **l'ensemble des préparateurs, des magasiniers et à Catherine**, je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Merci à tous ...

Une dédicace particulière à la petite de la pharmacie ... elle se reconnaîtra !

À mes amis,

À mes amis d'enfance et à mes amis de Pernes,

À **Alizée**, je te remercie pour tous les moments que nous avons partagés.

Aux **filles, mes poulettes, Leslie, Jeanne et Léa** ! Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, toutes ces rigolades ... nous arrivons enfin toutes à la fin de nos études ! Et bien que nous soyons toutes aux quatre coins de la France, j'espère que nous continuerons à garder notre complicité.

À **Sylvio**, je te remercie pour cette complicité. Et pour tes encouragements tout au long de ces années.

À **Yoshka**, mon « couz » par alliance. Je ne sais pas si je dois te remercier, car quelle idée d'être parti si loin ...

À **Nigoulaaaaaaaaaa des bois**, merci pour tous ces moments de rigolade. Et les sessions escalade qui je l'espère vont pouvoir reprendre ...

À **Alan et Stéphanie** et à vous petits bouts, **Hélina et Lorenzo**, merci pour tous ces bons moments. Et Stéphanie, merci pour ces fous rires inexplicables ...

À **Thibault**, alias mon « narvalo » préféré, bien qu'il soit de plus en plus difficile de se croiser, merci pour tes encouragements tout au long de ces années ...

À **Benjamin**, nous avons attaqué cette aventure ensemble toi en médecine, moi en pharma ... Je te remercie pour ces petits moments passés durant nos études autour d'un repas entre deux révisions, au CCM ... Et puis nous nous sommes perdus de vue avant de se retrouver pendant cet internat ! Merci (ou pas ...) pour ces soirées d'un certain été 2016 ... j'espère qu'il y en aura d'autres. Bon vent à toi pour ta nouvelle vie Docteur Huguel !

Enfin merci à tous ceux à qui je pense ou que j'oublie ...

À amis de fac,

À **Sophie**, merci pour tout ce que tu m'as apporté durant nos études ... et notamment les petits cafés matinaux avant partiels ! Je ne remercierai jamais assez cet épisode exceptionnel de neige à Marseille qui nous a fait nous rencontrer. D'abord voisine, c'est sur les bancs de la fac que nous avons lié cette belle amitié qui m'est si chère.

À **Bérénice**, c'est au cours des TP que nous nous sommes rencontrées. Mais c'est durant la période de l'internat, que nous avons lié cette belle amitié. Je te remercie pour tout et également de m'avoir fait découvrir Sormiou ...

À **Tristan, PF, Laurène, Eugénie, Lauranne, Nico F, Nico C, Chloé, Amélie, Aurélie** et à tous ceux que je n'ai pas cité ...

À mes amis internes,

À Marion,

Ma chère binôme, c'est au cours des TP que nous avons commencé l'aventure pharma. Nous ne nous étions pas choisies, mais nous nous sommes très vite entendues et de là est née une jolie amitié. Merci pour tous ces moments partagés, les bons (soirées, ...) et les moins bon (Rungis, thèse ...), et pour ceux à venir.

À Audrey,

Toutes les deux vaclusiennes, et pourtant ce n'est qu'au début de la cinquième année de pharmacie que nous nous sommes rencontrées. Je me souviens les retours du CCM où nous parlions pendant de longs instants sur le trottoir de nos angoisses à l'approche du concours ... Mais c'est au cours de notre semestre réalisé en Corse que nous avons lié cette belle amitié. Qu'est-ce qu'on a rigolé ... et qu'est-ce qu'on a mangé ! Le Jeff de Bruges s'en souvient encore ... Je te remercie pour tous ces bons moments partagés et ceux à venir.

À Benjamin,

Tu es mon « coup de cœur » de l'internat. Grâce à ce stage à Ajaccio, nous avons pu construire une belle amitié qui m'est si chère aujourd'hui. Merci pour ta gentillesse, ton écoute, tous les moments de rigolade (j'ai retrouvé des vidéos de Corse oula ... ça fait peur !!), tous ces matchs

de foot de ligue des champions, et puis merci de nous avoir fait connaître cette belle personne, Élodie.

Aux meilleurs des co-internes, mes co-internes et amis de Nord, MERCI +++

À **Amina**, je te remercie pour ta gentillesse et ta bienveillance. Je suis ravie d'avoir pu partager ces neuf années d'étude avec toi, d'abord au cours des TP, puis en tant que co-interne.

À **Agathe**, merci pour tous ces bons moments partagés, nos discussions sur l'avenir, nos co-voiturages, nos rigolades ... bref pour tous ces moments de vie qui me sont si chers.

À **Camille**, ma petit Camille, merci d'être ce que tu es tu me fais tellement rire ! et puis au moins avec toi j'ai quelqu'un qui râle plus que moi 😊 !! Je suis ravie d'avoir partagé ces neuf années d'études avec toi. Merci pour tout !

À **Célia**, qui l'aurait cru ? Tu es mon deuxième « coup de cœur » de cet internat, je te remercie d'avoir été un super binôme à l'hôpital Nord, puis une super coach à la salle de sport (malgré que je sois une très mauvaise élève). Merci aussi pour toutes ces soirées et ces rigolades, dont les dernières à l'île aux Moines.

À **Marion**, merci pour les moments partagés ensemble tout d'abord en Corse puis par la suite de notre internat. Je n'oublierai pas les belles randonnées qui nous en ont mis plein les yeux sur l'île de beauté.

À **Nagham**, merci ma belle pour tous ces bons moments que l'on a partagé ensemble durant cet internat. Je regrette un peu de ne pas avoir pu profiter de ces six mois de stage avec toi ... mais nous nous rattraperons. Merci aussi pour ton caractère et tes idées qui me font tellement rire par moment. Mais surtout merci pour ce jour de pluie où tu nous as vendu du rêve avec ton brushing.

Enfin à **William**, que dire de toi ... je te remercie pour tous ces moments de l'internat qui ont parfois mis mes nerfs à rude épreuve mais qui sont cependant que de bons souvenirs. Merci de m'avoir supporté durant cette année à l'AIPM. Pour ce que tu es, merci !

Un merci également aux supers externes que nous avons eu la chance d'avoir à l'hôpital Nord : **Yvan, Ambre, Julien, Romain, Angélique...** et **Virginie** : de loin la meilleure externe « responsable poche de nutrition », je te remercie pour tous les bons moments que nous avons passé et les soirées.

À mes autres co-internes et externes avec qui j'ai eu la chance de partager un stage :

À Julie B, nos six mois de stage passés ensemble au SCOP ont été que du plaisir. Je te remercie pour tous nos moments de papotages, nos moments « euro 2016 », nos mojitos à l'ébenisterie ...

À Wakil, merci pour tous les moments partagés au cours de notre semestre à Sainte-Catherine. Ce fût une expérience enrichissante que de travailler à tes côtés. Merci aussi pour toutes ces soirées foot et pour tes mots pour me remonter le moral et m'aider à prendre confiance ...

À Clémence, pour les 6 mois de stage passés ensemble à la Timone et pour tes talents de cuisinière qui me régale à chaque fois.

À Thibault, merci pour ces moments passés en stage à la Timone à nous faire partager ta passion pour le triathlon et pour les moments « Euro 2016 »

À JX, pour tous nos moments de rigolade, dont pour certains je cherche encore la raison. Je te remercie pour tous ces bons moments.

À Laure, pour ta gentillesse ...

À Evariste, Doriane, Anne-Sophie, Anaïs, Guillaume, Lucie, ... et tous les autres.

À Giulia, pour ton extrême gentillesse.

À Yousr, pour les moments passés au SCOP à refaire le monde et pour ta gentillesse.

À mes co-internes avec qui je n'ai pas eu la chance de partager un stage :

À Audrey, je te connais bien plus comme voisine que comme interne, et maintenant comme une amie. Je te remercie pour tous nos moments à papoter et à nous plaindre, pour les soirées salsa auxquelles tu m'as conviée ... j'espère avoir très vite l'occasion d'apprendre à danser pour que lors de nos prochaines soirées je puisse suivre le mouvement ... Merci !

À Cyril, « pardon qui ? Cyril je connais pas désolé ... vous faites erreur ! » je m'en excuse encore tellement j'ai honte. Je te remercie pour tous ces moments partagés en garde ! Merci !

À **Marie**, pour tous ces moments partagés autour d'un verre ou d'un bon petit repas. Je regrette que nous n'ayons pas eu l'occasion de mieux nous connaître.

À **Antho**, merci pour le peu de moments partagés qui ont toujours été très sympas ! Merci aussi de nous avoir hébergé à Montpel ... J'espère que nous aurons l'occasion d'en partager d'autres !

À tous ceux que je n'ai pas cités ...

**« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni
improbation aux opinions émises dans les thèses.
Ces opinions doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs. »**

Table des matières

Table des matières	1
Liste des abréviations	3
Introduction	5
1^{ère} partie : Médicaments innovants et accès à l'innovation thérapeutique en France	7
1 INNOVATION THERAPEUTIQUE ET MEDICAMENT INNOVANT.....	7
1.1 <i>L'innovation thérapeutique, « un concept ambigu et discutable » difficile à définir, parmi lequel le médicament innovant</i>	7
a Innovation thérapeutique.....	7
b Médicament innovant.....	8
1.2 <i>Quels médicaments innovants en cancérologie ?</i>	9
a Thérapies ciblées.....	9
b Immunothérapies.....	11
2 ACCES A L'INNOVATION THERAPEUTIQUE EN CANCEROLOGIE EN FRANCE.....	13
2.1 <i>Essais cliniques en oncologie</i>	15
a Particularités des essais cliniques en oncologie.....	15
b Financement des essais cliniques.....	17
c Programme AcSé.....	17
2.2 <i>Autorisations temporaires d'utilisation</i>	19
a Deux types d'autorisation temporaire d'utilisation.....	19
b Financement des autorisations temporaires d'utilisation.....	20
c Période de post-autorisation temporaire d'utilisation.....	21
2.3 <i>Liste en sus</i>	24
a Modalités d'inscription et de radiation de la liste en sus.....	25
b Financement de la liste en sus.....	26
2.4 <i>Cas particuliers : Prescriptions hors-AMM et recommandations temporaires d'utilisation</i>	27
2.5 <i>Traitement compassionnel</i>	28
2.6 <i>Rétrocession</i>	29
2^{ème} partie : Mélanome et traitements innovants : accès et évolution des coûts à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille depuis 2011	30
1 MELANOME CUTANE ET PRISE EN CHARGE DES FORMES AVANCEES NON RESECABLES ET METASTATIQUES.....	30
1.1 <i>Place du mélanome dans les cancers de la peau</i>	30
a Carcinome basocellulaire.....	30
b Carcinome épidermoïde.....	30
c Mélanome.....	31
1.2 <i>Mélanome : un enjeu important de santé publique dans les pays occidentaux</i>	31
a Épidémiologie.....	31
b Journée annuelle de prévention et de dépistage des cancers de la peau.....	33
1.3 <i>Facteurs de risque du mélanome</i>	33
a Facteurs de risque environnementaux.....	33
b Facteurs de risque intrinsèques.....	34
1.4 <i>Diagnostic du mélanome</i>	35
a Examen clinique.....	35
b Examen anatomopathologique.....	35
1.5 <i>Différents types de mélanomes cutanés</i>	36
a Mélanome superficiel extensif.....	36
b Mélanome de Dubreuilh ou mélanome lentigo malin.....	36
c Mélanome acro-lentigineux ou mélanome des extrémités.....	36
d Mélanome nodulaire.....	37
1.6 <i>Altérations moléculaires et mélanomes cutanés</i>	37
1.7 <i>Classification de la tumeur</i>	38

1.8	<i>Prise en charge du mélanome cutané avancé non résecable ou métastatique.</i>	39
a	Traitements loco-régionaux.....	40
b	Chimiothérapies conventionnelles.....	42
c	Thérapies ciblées : inhibiteurs de la voie MAPK	45
d	Immunothérapie : inhibiteurs de checkpoint	49
2	ACCES A L'INNOVATION ET DEPENSES PHARMACEUTIQUES A L'ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE MARSEILLE DEPUIS L'ARRIVEE DES NOUVEAUX TRAITEMENTS DU MELANOME AVANCE NON RESECABLE OU METASTATIQUE.....	53
2.1	<i>Matériels et méthode</i>	54
2.2	<i>Évolution des consommations et des montants de consommations de l'ensemble des médicaments et des anticancéreux sur l'AP-HM depuis 2011.</i>	55
a	Évolution des consommations.....	55
b	Évolution des montants de consommation.....	56
2.3	<i>Évolution des consommations et des montants de consommations des médicaments de la classe ATC L01 à l'AP-HM et dans le service de dermatologie, vénéréologie et cancérologie cutanée depuis 2011.</i>	57
a	Évolution des consommations.....	57
b	Évolution des montants de consommations.....	58
2.4	<i>Évolution des consommations et du montant des consommations des médicaments de la classe ATC L01 utilisés dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique depuis 2011.</i>	58
a	Évolution des consommations.....	59
b	Évolution des montants de consommations.....	60
2.5	<i>Classement des médicaments utilisés dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique à l'AP-HM.</i>	62
2.6	<i>Coût de traitement</i>	62
2.7	<i>Discussion autour des résultats</i>	63
	Discussion	65
	Conclusion	69
	Bibliographie	71
	Liste des figures	82
	Liste des tableaux	84

Liste des abréviations

A

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AIB : Analyse d'Impact Budgétaire
AJCC : *American Joint Committee on Cancer*
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AP-HM : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
ARS : Agence Régionale de Santé
AcSé : Accès Sécurisé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATC : Anatomique Thérapeutique et Chimique
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

B

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

C

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des Soins
CAQOS : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Offre de Soins
CBU : Contrat de Bon Usage
CDK4 : *Cyclin-Dependent Kinase 4*
CDKN2 : *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A*
CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CHMP : *Committee for Medical Product of Human use*
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer
CME : Commission Médicale d'Établissement
COSEPS : Comité de Sécurisation des Produits de Santé

CPP : Comité de Protection des Personnes

CT : Commission de la Transparence

CTLA-4 : *Cytotoxic-T-Lymphocyte Antigen 4*

D

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DMS : Dispositifs Médicaux Stériles

DTIC : Diméthyl-Triazèno-Imidazole-Carboxamide

DVCC : Dermatologie, Vénérologie et Cancérologie Cutanée

E

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*

EMA : *European Medicines Agency*

EME : Évaluation Médico-Économique

F

FFIP : Fond de Financement de l'Innovation Pharmaceutique

G

GHS : Groupe Homogène de Séjour

H

HAS : Haute Autorité de la Santé

HPST : Hôpital, Patient, Santé et Territoire

I

INCa : Institut National du Cancer

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ITK : Inhibiteurs Tyrosine Kinases

J

JO : Journal Officiel

L

LDH : Lactates DésHydrogénases

LEEM : Les Entreprises du Médicaments

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

M

MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinase*

MCO : Médecine, Chirurgie et Obstétrique

MERRI : Missions générales d'Enseignement, de Recherche, de Référence, d'Innovation et de recours

MTIC : 5-(3-Méthyl-1-Triazèno) Imidazol-4-Carboxamide

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

PD-1 : *Programmed Death protein 1*

PGR : Plan de Gestion des Risques

PHEV : Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville

PPS : Programme Personnalisé de Soins

PRM : Modèles de Remboursement Personnalisé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PUT : Protocole d'Utilisation Temporaire et de recueil de l'information

PUTTC : Prix Unitaire Toutes Taxes Comprises

R

R&D : Recherche et Développement

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RDCR : Ration Différentiel Coûts Résultats

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

S

SMR : Service Médical Rendu

SNDV : Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues

T

T2A : Tarification À l'Activité

TNM : *Tumor Nodal Metastasis*

ttc : Toutes Taxes Comprises

U

UCD : Unité Commune de Dispensation

UF : Unité Fonctionnelle

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UV : Ultra-Violets

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Introduction

Ces dernières années, la compréhension de nouveaux mécanismes physiopathologiques de la maladie cancéreuse, comme la mise en évidence d'altérations moléculaires impliquées dans l'oncogenèse mais encore l'incompétence du système immunitaire à protéger l'organisme du développement des tumeurs, a conduit au développement et à la mise à disposition de nombreuses innovations thérapeutiques. Parmi elles, de nouveaux médicaments qualifiés de médicaments innovants ont vu le jour tels que les thérapies ciblées et plus récemment l'immunothérapie. En contrepartie, l'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques s'est accompagnée d'une inflation des coûts de prise en charge sans précédent amenant à appréhender un nouveau dimensionnement économique.

Dans un contexte de restriction budgétaire et devant l'accroissement des dépenses de santé, des questions relatives à l'accès des patients à ces nouvelles thérapeutiques et à la capacité de notre système de santé à financer ces innovations sont posées. Les autorités de santé, au niveau national, et les établissements de santé, au niveau local, doivent donc s'organiser et mettre en place des mesures visant à réguler et garantir l'accès à ces traitements, et ce malgré la contrainte de l'équilibre financier du système d'assurance maladie.

Le cas du traitement du mélanome est singulier de ce paradigme et constitue un bon exemple pour appréhender les bouleversements thérapeutiques de ces dernières années. En effet, les options thérapeutiques dans la prise en charge du mélanome à un stade avancé ont longtemps été limitées à des chimiothérapies conventionnelles peu efficaces. Récemment, l'arrivée de nouvelles molécules a considérablement modifié la stratégie thérapeutique de cette pathologie.

Ce travail amènera à dresser un état des lieux de l'accès aux médicaments innovants et de l'évolution des dépenses pharmaceutiques à l'échelle du troisième établissement public de santé en France : l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Ainsi, dans une première partie nous définirons le terme de médicament innovant et nous aborderons les différentes voies d'accès à l'innovation thérapeutique en France.

Puis dans une seconde partie, après avoir exposé les généralités sur le mélanome et sa prise en charge, nous analyserons l'évolution des consommations et des dépenses liées à l'arrivée de ces nouvelles thérapies à l'AP-HM depuis 2011.

Enfin nous aborderons les difficultés engendrées par l'évolution rapide des statuts des médicaments innovants, et, la question des prix et de la soutenabilité financière pour le système de santé actuel.

1^{ère} partie : Médicaments innovants et accès à l'innovation thérapeutique en France.

1 Innovation thérapeutique et médicament innovant.

L'innovation thérapeutique a longtemps été le fruit d'une approche empirique où la compréhension du mécanisme d'action d'un médicament résultait de l'observation de son effet pharmacologique ou toxicologique. Actuellement, c'est la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'une maladie qui guide la recherche et conduit au développement de nouveaux médicaments dits « innovants »^[1].

1.1 L'innovation thérapeutique, « un concept ambigu et discutable » difficile à définir, parmi lequel le médicament innovant.

a Innovation thérapeutique.

Le mot innovation est un terme complexe qui renvoie naturellement aux notions d'amélioration, de progrès voire de nouveauté. L'INSEE¹ a publié le 13 octobre 2016 une définition de l'innovation issue de la dernière version du Manuel d'Oslo² selon laquelle il faut distinguer quatre catégories d'innovation^[2, 3] : innovation de produit (bien ou prestation de service), innovation de procédé, innovation d'organisation et innovation de marketing. Ce sont l'innovation de produit principalement, correspondant à « *l'introduction d'un bien ou d'un service nouveau ou sensiblement amélioré sur le plan de ses caractéristiques ou de l'usage auquel il est destiné* », et dans une moindre mesure l'innovation de procédé, correspondant à « *la mise en œuvre d'une méthode de production ou de distribution nouvelle ou sensiblement améliorée* », qui s'appliquent à l'innovation thérapeutique, notamment dans le domaine de la cancérologie. La thérapeutique étant la partie de la médecine qui s'occupe des moyens médicaux, chirurgicaux ou autre, propres à guérir ou soulager les maladies. Lorsque l'on parle d'innovation thérapeutique il y a l'idée d'améliorer les soins à l'aide d'un élément nouveau (technique de chirurgie, médicament ...). Or, la nouveauté est-elle suffisante pour définir le caractère innovant ? Prenons l'exemple d'une nouvelle molécule mise sur le marché d'une classe thérapeutique déjà connue et qui présente des caractéristiques similaires. Dans ce cas-là,

¹ L'INSEE est l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques qui collecte, produit, analyse et diffuse des informations sur l'économie et la société française.

² Le Manuel d'Oslo est la principale source internationale de principes directeurs en matière de collecte et d'utilisation d'informations sur les activités d'innovation dans l'industrie. Il est réalisé sous l'égide de l'OCDE.

peut-on légitimement parler d'innovation thérapeutique ? Dans un autre cas de figure, la découverte d'une nouvelle propriété thérapeutique d'un médicament ancien peut être considérée pleinement innovante. Dès lors apparaît toute l'ambiguïté et la complexité de définir le terme « innovation thérapeutique », et la nécessité de gradation de cette innovation [4].

b Médicament innovant

Selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique³, « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » [5]. Si l'on retrouve sur le plan juridique une définition précise du mot médicament, la notion de « médicament innovant » comporte deux termes, dont il est difficile de dégager une définition.

Ainsi, lorsque l'on parle de médicament innovant il est important de distinguer l'innovation de rupture de l'innovation incrémentale [6]. L'innovation de rupture représente une innovation qui conduit à un « avant » et un « après » son apparition. Rare, dans le domaine de la santé, elle bouleverse la prise en charge du patient en lui apportant la guérison ou en allongeant considérablement son espérance de vie. On peut citer en oncologie la mise sur le marché de l'imatinib en 2001, le premier inhibiteur de tyrosine kinase, qui a révolutionné la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique exprimant le chromosome Philadelphie, en ciblant la partie interne du récepteur BCR-ABL [7]. L'innovation incrémentale, quant à elle, consiste en un processus continu d'amélioration d'un médicament ou d'un procédé, afin de prolonger sa durée de vie tout en le faisant évoluer avec les nouveaux besoins et les nouvelles technologies. Ces améliorations progressives mises bout à bout peuvent alors conduire à des améliorations majeures. Pouvons-nous ainsi les assimiler au progrès thérapeutique⁴ ? Le cas de la capécitabine en est un exemple. Antimétabolite analogue de la pyrimidine, elle est une prodrogue du 5-fluorouracile et a été développée pour permettre l'administration par voie orale [8].

³ Modifié par la Loi n°2007-248 du 26 février 2007 – art. 3 JORF 27 février 2007.

⁴ « *L'innovation c'est la nouveauté, la découverte, au mieux la trouvaille. Tandis que le progrès suppose une amélioration prouvée par rapport à un état passé, le passage à un état supérieur.* » Gilles Bouvenot, président de la Commission de Transparence, Haute Autorité de Santé, de 2004 à 2013.

En cancérologie, un élément important doit être pris en compte dans la définition de l'innovation thérapeutique il s'agit de l'utilité. Elle correspond à la préférence d'un individu pour un état de santé par rapport à un autre^[9], avec deux impacts attendus : la survie et la qualité de vie. Ainsi, le bénéfice clinique doit être important avec un profil de toxicité acceptable.

1.2 Quels médicaments innovants en cancérologie ?

Selon les dernières statistiques mondiales, l'incidence⁵ des cancers augmente, cela s'explique en partie par la croissance démographique mondiale et le vieillissement de la population. En 2012, selon la ressource GLOBOCAN⁶ on estimait à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancers et à 8,2 millions le nombre de décès attribués aux cancers^[10]. Malgré ce, la recherche mondiale en cancérologie a beaucoup évolué ces dernières années et les progrès s'accélèrent.

a Thérapies ciblées

Les progrès de la recherche dans la génomique des tumeurs cancéreuses et la mise en évidence d'altérations moléculaires ayant un rôle dans l'oncogenèse ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer de nouveaux médicaments regroupés sous le terme de thérapies ciblées. Les premières thérapies ciblées ont été mises sur le marché au début des années 2000, et fin 2015 un anticancéreux sur quatre était une thérapie ciblée^[11].

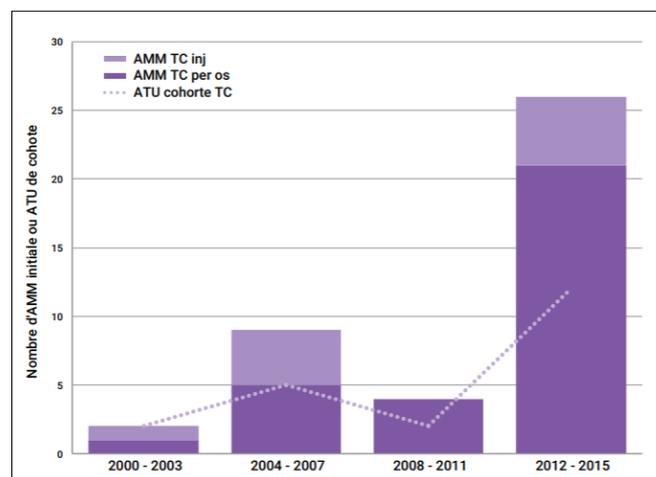


Figure 1 : Nombre d'AMM initiales et d'ATU de cohorte octroyées pour des thérapies ciblées par voie injectable ou par voie orale entre les années 2000 et 2015^[11]

⁵ Incidence : nombre de nouveaux cas d'une maladie sur une période donnée pour une population donnée. Mortalité : nombre de décès survenus sur une période donnée pour une population donnée.

⁶ GLOBOCAN : il s'agit d'un projet de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'Agence Internationale de Recherche contre le Cancer dont l'objectif est de fournir des estimations de l'incidence, de la mortalité et de la prévalence des principaux cancers au niveau national pour 184 pays du monde.

Les thérapies ciblées bloquent le développement des cellules cancéreuses et leur propagation en agissant sur une ou plusieurs anomalie(s) moléculaire(s) caractéristique(s) de celles-ci. Elles permettent l'inhibition du mécanisme d'oncogenèse avec une spécificité d'action sur la tumeur et son micro-environnement.

Ces traitements peuvent agir à différents niveaux de la cellule cancéreuse.

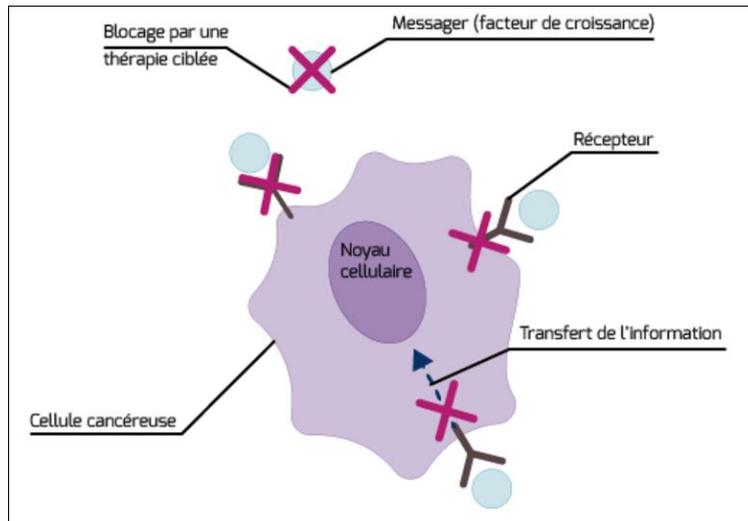


Figure 2 : Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées ^[12]

En pratique, on peut distinguer deux grands types de thérapies ciblées en fonction de leur lieu d'action, extracellulaire ou intracellulaire, mais qui aboutissent toutes à inhiber la transduction du signal oncogénique.

- Action au niveau extracellulaire

Les médicaments biologiques administrés par voie parentérale, le plus souvent des anticorps monoclonaux, agissent au niveau extracellulaire soit directement sur le ligand (facteur de croissance qui permet de déclencher la transmission d'information au sein de la cellule), soit sur le récepteur transmembranaire de ce ligand (qui permet le transfert de l'information à l'intérieur de la cellule). Le trastuzumab est la première thérapie ciblée à avoir été autorisée sur le marché. Cet anticorps monoclonal anti-HER2 a révolutionné la prise en charge des patients présentant une tumeur du sein surexprimant HER2 ^[13].

- Action au niveau intracellulaire

Les petites molécules chimiques agissent quant à elles au niveau intracellulaire et s'administrent par voie orale. Ce sont en grande majorité des inhibiteurs de tyrosine kinase, enzyme de phosphorylation nécessaire à la prolifération cellulaire ou à l'angiogenèse. Parmi eux, on peut

citer le gefitinib un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur de facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor Receptor* - EGFR) possédant une activité antitumorale sur les cellules tumorales avec une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR, notamment dans le cancer bronchique non à petites cellules [14, 15].

b Immunothérapies

Le rôle clef de l'immunité dans la reconnaissance et l'éradication des cellules tumorales est connu depuis de nombreuses années. Au début des années 1900, c'est Paul Ehrlich⁷ qui suggère que des molécules de l'organisme délivrent des toxines directement aux cellules cancéreuses. Ce sont les prémices du concept d'immunosurveillance développé plus tard dans les années 1957-1970 par Burnet et Thomas⁸ [16, 17].

Le concept d'immunosurveillance repose sur le fait que les cellules du système immunitaire circulent dans le corps, identifient et détruisent les cellules tumorales naissantes afin de limiter le développement tumoral [18].

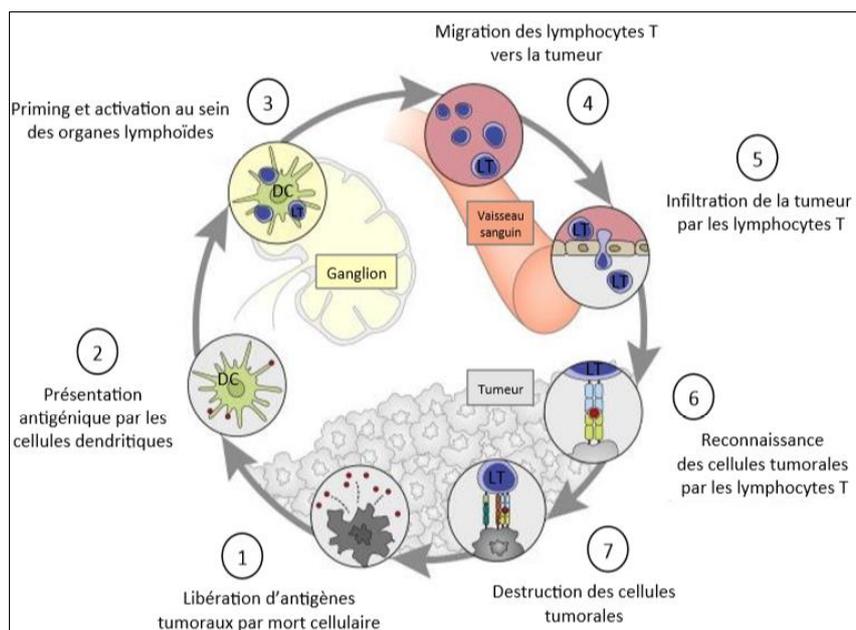


Figure 3: Le cycle de l'immunité contre le cancer [18]

⁷ Paul Ehrlich est un scientifique allemand. Il est connu pour ses travaux en hématologie et en immunologie et considéré comme le père de la chimiothérapie moderne.

⁸ Lewis Thomas est un scientifique, médecin, essayiste américain. Franck Macfarlane Burnet est un virologue australien.

Dans la pathologie cancéreuse, les cellules tumorales mettent en place des mécanismes d'échappement au système immunitaire laissant place ainsi à l'envahissement tumoral. L'un de ces mécanismes s'explique par la surexpression à la surface de la cellule tumorale de molécules (ligands) qui peuvent se lier à des récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire présents à la surface des lymphocytes T et ainsi empêcher leur activité antitumorale et la destruction de la cellule tumorale. Ces ligands et ces récepteurs sont des points de contrôle, des freins à la réponse immunitaire, et sont les cibles de traitements appelés les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ou inhibiteurs de checkpoint. Leur blocage réactive ainsi le système immunitaire et lui permet de mieux lutter contre le développement des cellules tumorales.

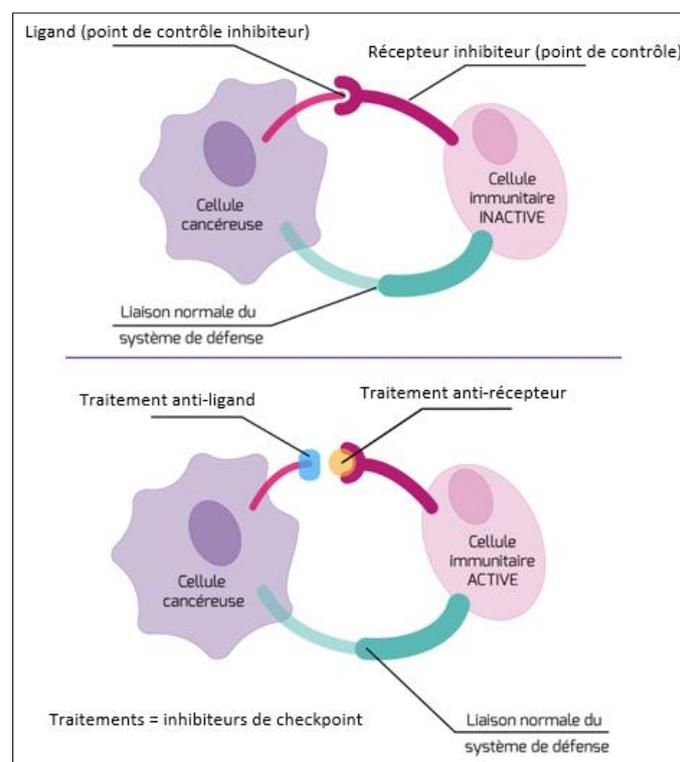


Figure 4 : Immunothérapie : mécanisme d'action des inhibiteurs de checkpoint^[19]

En pleine émergence, ces anticorps monoclonaux inhibiteurs de checkpoint sont en train de bouleverser la prise en charge des cancers et apparaissent comme une véritable innovation de rupture. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal anti-CTLA-4, est le premier inhibiteur de checkpoint à avoir été mis sur le marché dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique chez le patient adulte ^[20].

À ce jour, seuls deux points de contrôle le CTLA-4 et le PD-1 sont ciblés par les immunothérapies disponibles, alors qu'il en existe des dizaines ^[21], ce qui laisse de nombreuses perspectives de traitements dans les années à venir. De plus, les associations d'immunothérapie

ou « combos », déjà autorisées ou en essais cliniques dans certaines pathologies comme le mélanome métastatique, constituent de véritables espoirs dans la prise en charge des cancers [22].

L'essor de ces nouvelles thérapeutiques vient enrichir l'arsenal thérapeutique en oncologie. Malgré ce, à ce jour le cancer reste la première cause de mortalité en France. La course contre le temps dans cette maladie encore trop souvent fatale contraint le système de santé français à évoluer rapidement afin de garantir un accès précoce à l'innovation.

2 Accès à l'innovation thérapeutique en cancérologie en France.

Le médicament n'est pas un produit comme les autres, le temps entre le développement de la molécule jusqu'à sa commercialisation nécessite près de quinze années de recherche et le coût estimé de l'investissement est de l'ordre du milliard d'euros [23]. De nombreuses étapes clefs⁹ doivent être franchies avant que la molécule à intérêt thérapeutique de départ devienne un véritable médicament et obtienne une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

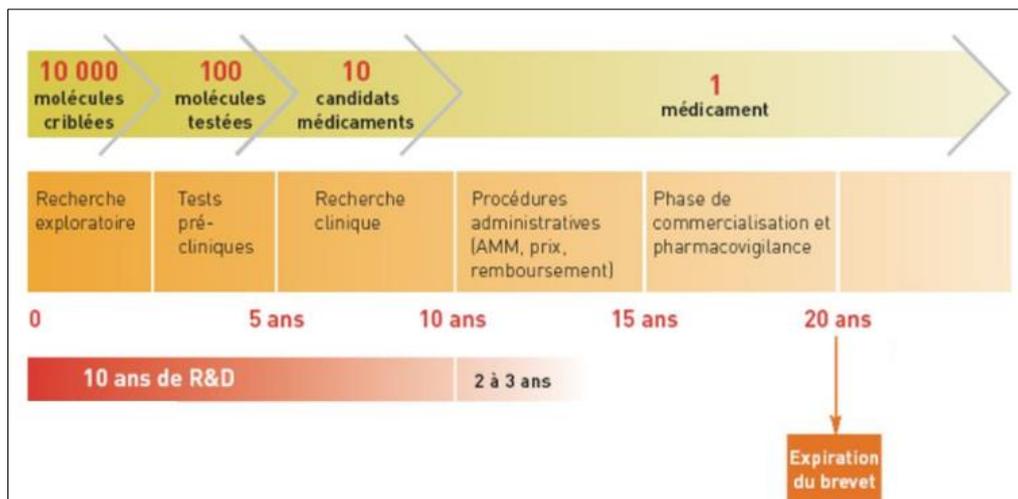


Figure 5 : Génèse d'un médicament, de la recherche à la commercialisation [23]

Comme défini dans l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique¹⁰, l'AMM est un préalable indispensable à la commercialisation d'un médicament. Elle évalue trois critères principaux, qui doivent être retrouvés dans le dossier d'AMM déposé par le fabricant et constitué à partir

⁹ Parmi les étapes clefs dans le développement d'un médicament, on retrouve : la phase pré-clinique qui permet d'évaluer la molécule in vitro ou chez l'animal, puis la phase clinique (essais cliniques) qui permet d'évaluer la sécurité et l'intérêt de cette molécule chez l'être humain.

¹⁰ Modifié par la Loi n°2007-248 du 26 février 2007 – art. 6 (V)

2.1 Essais cliniques en oncologie.

Les essais cliniques sont définis à l'article 2 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 comme « *toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité* ». Ils permettent l'accès le plus précoce possible à l'innovation thérapeutique, car ils suivent les phases précliniques¹³ dans le développement d'un médicament. Ils sont réalisés pour toutes nouvelles molécules « candidat-médicament », susceptibles de devenir un jour un médicament, selon une méthodologie bien définie impliquant des sujets sains (hors essais en cancérologie) dans un premier temps (phase I) pour évaluer la tolérance de la molécule et définir la dose maximale tolérée, puis des individus malades dans les phases II et III pour évaluer son efficacité et les éventuels effets indésirables dans l'objectif d'apporter les éléments nécessaires à l'obtention de l'AMM [26].

Chez les patients atteints d'un cancer, souvent lorsque le stade est avancé et que les options thérapeutiques s'amenuisent, l'inclusion dans un essai clinique offre la possibilité d'avoir accès à un traitement innovant potentiellement efficace. L'engouement pour les essais cliniques en oncologie est donc important, car l'accès aux nouveaux traitements constitue un enjeu majeur pour les patients. Ainsi en 2015, en France, 45 % des autorisations d'essais cliniques délivrées par l'ANSM concernaient le domaine « médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie » (soit 426 des 928 autorisations délivrées) [27].

a Particularités des essais cliniques en oncologie

De par la gravité de l'affection et la toxicité potentielle des traitements, le cancer n'est pas une maladie comme les autres. Par conséquent, le développement de médicaments à visée anti-cancéreuse et la méthodologie suivie pour les essais cliniques diffèrent de celles définies pour les autres classes thérapeutiques.

¹³ Les phases précliniques consistent en des études menées in vitro et chez l'animal, avant l'expérimentation chez l'homme, pour tester la qualité du produit, étudier le mécanisme d'action (propriétés pharmacologiques) et évaluer la nocivité (toxicologie).

- Phase I

La phase I a la particularité d'être réalisée chez un petit nombre de sujets déjà atteints d'un cancer en bon état général et en situation d'impasse thérapeutique quel que soit le type de tumeur. Cette phase, correspondant à la première administration chez l'homme après les études précliniques, a pour principal objectif de déterminer la dose maximale tolérée par la méthode d'escalade des doses¹⁴ (qui sera la dose recommandée dans les essais cliniques de phase II) et d'étudier l'innocuité et le profil de tolérance de la molécule. Les objectifs secondaires sont de déterminer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du produit et de mener une évaluation préliminaire de l'activité antitumorale.

- Phase II

La phase II se déroule elle sur un groupe homogène de patients avec une pathologie tumorale définie et son objectif principal est de déterminer l'efficacité de la molécule à la dose établie lors de la phase I, à la recherche d'une relation dose-effet et d'un mode d'administration optimal (rythme et durée de traitement). Les objectifs secondaires sont les mêmes que ceux de la phase I.

- Phase III

La phase III correspond à une étude comparative, visant à comparer le nouveau traitement au traitement de référence ou à un placebo à grande échelle. Elle permet de confirmer l'efficacité et la tolérance du nouveau traitement, et constitue ainsi l'étude pivot exposée dans le dossier de demande d'AMM.

Si pour les molécules « hors cancérologie » en essais cliniques, les différentes phases se déroulent les unes à la suite des autres, dans les essais cliniques en oncologie ce n'est pas le cas et l'on observe très souvent des chevauchements entre les différentes phases s'expliquant notamment par le fait qu'il n'y a pas de durée définie de traitement. De plus dans les essais cliniques en oncologie, les ajustements de traitements peuvent être autorisés tout comme les traitements concomitants. En revanche, les données recueillies au cours de toutes les phases sont nécessaires à l'obtention d'une AMM.

¹⁴ La méthode d'escalade des doses consiste en l'administration du produit à des doses croissantes par pallier, la dose initiale correspondant au dixième de la dose ayant entraîné 10 % de décès chez l'animal.

b Financement des essais cliniques.

Un essai clinique est mis en place et financé par le promoteur¹⁵ de l'essai clinique, qui peut être une institution publique ou privée (Sociétés savantes, Centre de Lutte Contre le Cancer, Institut National du Cancer (INCa), ...) ou bien un industriel pharmaceutique, suite à l'accord des deux organismes de contrôle que sont le Comité de Protection des Personnes (CPP)¹⁶ et l'ANSM¹⁷.

À noter qu'en 2015 en France, 48 000 patients ont pu être inclus dans un essai clinique sur le cancer et dans 82 % des cas il s'agissait d'essais académiques, c'est-à-dire non conduits par l'industrie pharmaceutique développant la molécule « candidat-médicament »^[28].

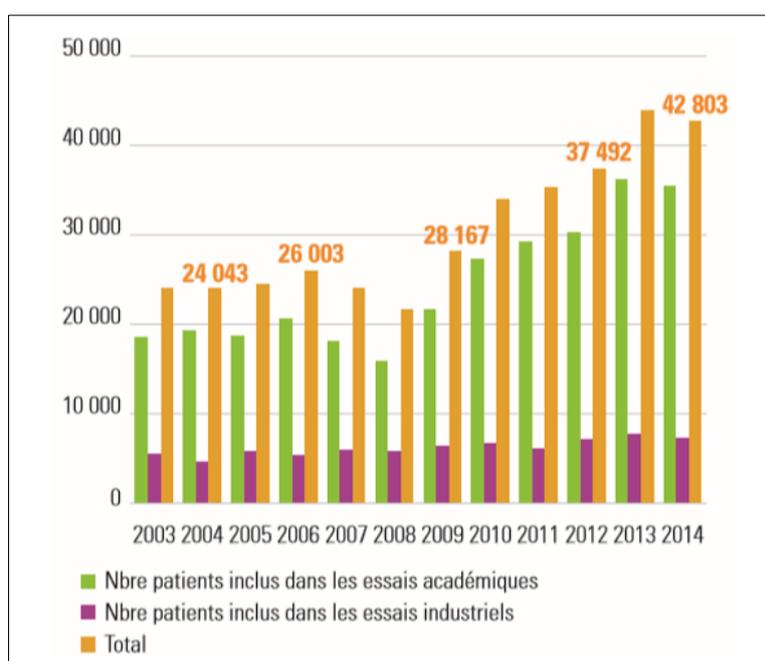


Figure 7 : Inclusion de patients dans les essais cliniques sur le cancer en France de 2003 à 2014^[29]

c Programme AcSé.

Depuis juin 2013, en accord avec l'ANSM, l'INCa a lancé le programme AcSé (pour Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes) pour contribuer à accélérer l'émergence de l'innovation au profit des patients, à des thérapies innovantes pour lesquelles une indication existe déjà dans un organe donné^[30, 31].

¹⁵ On appelle « promoteur » l'institution qui est à l'initiative d'un essai clinique et qui est responsable de son lancement, de sa gestion, de son financement et de sa conformité légale.

¹⁶ Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche : protection des personnes, informations et consentement, statistiques, modalités de recrutement, qualification des investigateurs, lieux de recherche ...

¹⁷ L'ANSM a un rôle dans l'évaluation scientifique, notamment sur la qualité et la sécurité des molécules testées, l'objectifs étant la sécurité des patients inclus dans l'essai.

Ce programme a été mis en place pour permettre d'ouvrir les indications de prescription des thérapies ciblées innovantes à d'autres cancers en se basant sur le profil biologique de la tumeur et non sur l'organe atteint. Il permet d'encadrer et de sécuriser la prescription hors AMM de ces thérapies innovantes en permettant le recueil de données de pharmacovigilance et d'efficacité. De plus, il permet à la recherche de s'intéresser à la prise de charge de formes rares de cancer pour lesquelles l'industrie pharmaceutique n'a pas de stratégie de développement. Aujourd'hui, ce programme est reconnu au niveau international.

Le traitement est étudié dans le cadre d'un essai clinique de phase II chez des patients adultes ou enfants atteints d'un cancer en situation d'échec thérapeutique (avec impasse thérapeutique et non incluables dans un autre essai clinique) dont la tumeur présente une altération génétique déjà ciblée par un médicament mis sur le marché. Ces essais doivent être conduits en respectant la charte AcSé et en répondant aux exigences réglementaires de la recherche impliquant la personne. Ainsi, ces patients peuvent bénéficier d'un accès sécurisé aux molécules innovantes sur l'ensemble du territoire français, avec 250 établissements bénéficiant d'une autorisation de traitement du cancer par chimiothérapie et en capacité de réaliser des recherches cliniques susceptibles de les proposer. L'INCa finance ces essais cliniques, mais le médicament est mis à disposition gratuitement par le laboratoire qui s'engage à le fournir au centre investigateur tout au long de l'essai.

Tableau 1 : Essais AcSé actuellement en cours ^[30]

Programme AcSé	Date	Molécule(s)	Objectif
AcSé Crizotinib	Juin 2013	Crizotinib	Cibler les tumeurs présentant des altérations des gènes ALK, MET, RON et ROS1 dans plus de 20 cancers différents.
AcSé Vémurafénib	Octobre 2014	Vémurafénib	Cibler les tumeurs présentant une mutation V600 du gène BRAF retrouvé dans plus de 10 types de cancers différents.
AcSé eSMART	Juin 2016	Panel de molécules innovantes (thérapies ciblées)	Doubler en 2 ans le nombre de nouveaux médicaments proposés aux patients pédiatriques.
AcSé « Immunothérapie et cancers rares »	Mai 2017	Pembrolizumab Nivolumab	Évaluer les agents anti-PD-1 dans le traitement de certains cancers rares.

En dehors des essais cliniques qui sont obligatoires dans le processus de développement d'un médicament, la France dispose d'un autre dispositif qui permet d'accélérer l'accès aux médicaments innovants : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

2.2 Autorisations temporaires d'utilisation.

La mise à disposition d'un médicament, en dehors des essais cliniques, nécessite au préalable que ce dernier ait obtenu son AMM. Mais depuis 1994, en France, une procédure dérogatoire permet d'avoir un accès anticipé à certaines spécialités pharmaceutiques : il s'agit de l'ATU conformément à l'article L5121-12 du Code de la Santé Publique¹⁸. Les ATU sont délivrées à titre exceptionnel par l'ANSM pour favoriser un accès rapide à un médicament destiné à traiter une maladie grave et/ou rare, pour laquelle il n'existe pas de traitement disponible ni d'essai clinique, lorsque le traitement ne peut pas être différé. De ce fait l'ATU constitue un accès important à l'innovation thérapeutique en cancérologie, le cancer répondant parfaitement aux critères nécessaires à son octroi^[32, 33].

a Deux types d'autorisation temporaire d'utilisation

En pratique, il existe deux types d'ATU, les ATU nominatives et les ATU de cohorte, qui diffèrent principalement en fonction du niveau de preuve de la molécule et des modalités d'accord^[34].

- ATU nominatives

Les ATU nominatives concernent les molécules ayant un intérêt thérapeutique et une sécurité présumés, en l'état des connaissances scientifiques. Elles sont délivrées par l'ANSM à un patient nommément désigné, via une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

- ATU de cohorte

Les ATU de cohorte concernent elles un plus grand nombre de patients, car il s'agit de médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Elles sont délivrées par l'ANSM au laboratoire exploitant souvent déjà engagés dans les procédures de demande d'AMM ou s'engageant à déposer le dossier. Elles s'adressent à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés dans le cadre d'un Protocole d'Utilisation Temporaire et de recueil de l'information (PUT) validé entre l'ANSM et le laboratoire exploitant¹⁹.

¹⁸ Modifié par la LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 26

¹⁹ Le PUT permet de cibler la population cible et de cadrer les modalités de suivi et de recueil de l'information.

b Financement des autorisations temporaires d'utilisation

Le prix d'une molécule bénéficiant d'une ATU, qu'elle soit nominative ou de cohorte, est fixé par le laboratoire exploitant qui doit le déclarer au Comité Économique des Produits de Santé²⁰ (CEPS). Il est à noter que ce prix fixé n'est en aucun cas justifié par une évaluation scientifique préalable.

La gestion des médicaments sous ATU relève de la PUI. En dehors de son rôle comme relai entre l'ANSM (ATU nominative) ou le laboratoire exploitant (ATU de cohorte) et le médecin prescripteur, le pharmacien est chargé également de gérer les dépenses et les remboursements liés à l'octroi d'ATU au sein de son établissement. Deux cas peuvent se présenter en fonction de si le patient bénéficie de son traitement sous ATU au décours d'une hospitalisation ou si le patient bénéficie d'un traitement sous ATU au long cours pris au domicile.

- Financement des médicaments sous ATU dispensés au décours d'une hospitalisation.

Pour les séjours se terminant avant le 31 décembre 2016, le financement des médicaments sous ATU dispensés durant l'hospitalisation d'un patient était assuré par une dotation spécifique au titre des Missions générales d'Enseignement, de Recherche, de Référence, d'Innovation et de recours appelée dotation MERRI²¹. Suite à la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2017²², un Fond de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (FFIP) a été créé afin de mieux réguler les dépenses de santé liées à l'arrivée des innovations thérapeutiques. Les ATU délivrées au décours d'une hospitalisation sont donc dorénavant facturées à l'assurance maladie [35].

- Médicaments sous ATU dispensés à des patients non hospitalisés.

Pour les patients en ambulatoire, la LFSS 2017 n'a prévu aucun changement de pratique. Les médicaments sous ATU sont toujours rétrocedés par les PUI et sont de ce fait facturés à l'assurance maladie.

²⁰ Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Comme défini à l'article L162-17-3 du Code de la Sécurité Sociale, il contribue à l'élaboration de la politique du médicament en mettant en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents notamment à travers sa principale mission qui est de fixer le prix des produits de santé pris en charge par le régime obligatoire de l'assurance maladie.

²¹ La dotation MERRI fait partie de la dotation nationale de financement des Missions d'Intérêt Général d'Aide à la Contractualisation (MIGAC). Ces dotations ont été créées dans le cadre la Tarification À l'Activité (T2A), permettant ainsi le financement non rémunéré par l'activité d'un établissement de santé.

²² Article 95 de la loi L. 162-22-7-3 de la LFSS 2017.

Ainsi en 2015, 22 ATU de cohorte ont été octroyées dont plus de la moitié (13) dans le domaine de la cancérologie et de l'hématologie. Concernant les ATU nominatives 219 ont été mises à disposition dont 18 dans le domaine de la cancérologie et de l'hématologie [27].

c Période de post-autorisation temporaire d'utilisation.

La période de post-ATU, pour un médicament ayant bénéficié d'une AMM, correspond à la période allant du lendemain du jour d'arrêt de l'ATU au jour de sa commercialisation effective avec la parution au Journal Officiel (JO) du prix fixé par le CEPS.

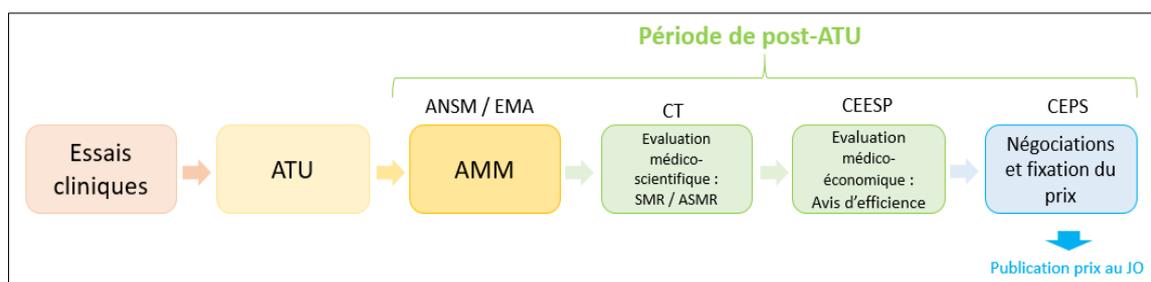


Figure 8: Période de post-ATU

- Circuit du médicament durant la période de post-ATU

À compter de la date d'obtention de l'AMM, le laboratoire exploitant dispose d'un délai d'un mois²³ pour solliciter une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [33]. Le cas échéant, la demande est analysée à la Haute Autorité de la Santé²⁴ (HAS) par la Commission de la Transparence (CT) qui évalue indication par indication le Service Médical Rendu (SMR) puis l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) avant de transmettre le dossier à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui analyse le taux de remboursement et au CEPS qui joue un rôle majeur dans la fixation du prix. Pour certains médicaments revendiquant un intérêt thérapeutique important ou susceptible d'avoir un impact conséquent sur les dépenses de l'assurance maladie, la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) peut être sollicitée en parallèle de la CT pour réaliser des évaluations médico-économiques [36].

²³ Si les demandes ne sont pas faites dans ce délai de un mois, le dispositif pérenne cesse.

²⁴ La HAS est une agence qualifiée de « Health Technology Assessment » (HTA) qui a pour rôle d'évaluer la valeur ajoutée des produits de santé au travers de deux types d'évaluations : évaluation médicale (CT) et évaluation médico-économique (CEESP).

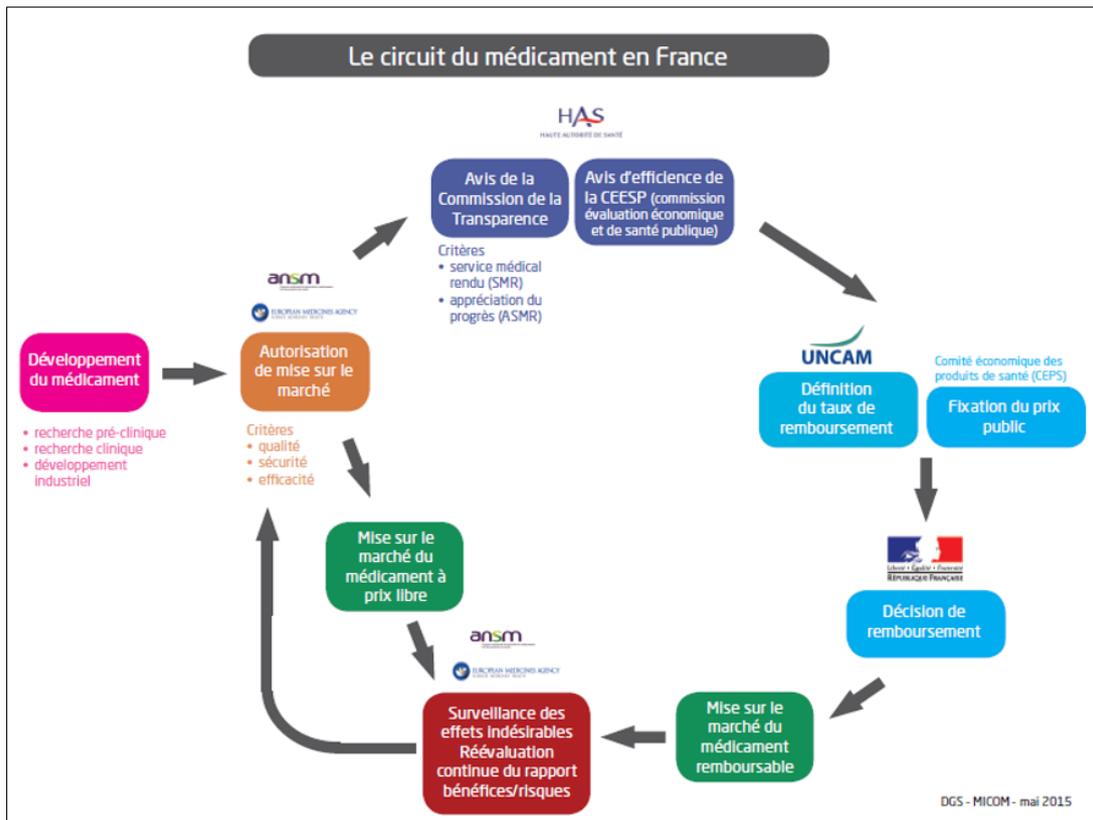


Figure 9 : Schéma d'organisation de la décision de remboursement d'un médicament ^[36]

En France, c'est à travers l'évaluation médico-scientifique menée par la CT que l'innovation d'un nouveau médicament est évaluée avec le SMR et l'ASMR qui ont un rôle déterminant dans la décision de sa prise en charge par le régime d'assurance maladie et dans la fixation du prix ^[37].

En répondant à la question « Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? », le SMR²⁵ est utilisé pour déterminer l'accès au remboursement. Il s'agit d'un critère non comparatif qui est déterminé pour chaque indication d'un même médicament. Il existe quatre niveaux²⁶ de SMR (Important, Modéré, Faible et Insuffisant) qui conditionnent le taux de remboursement par l'Assurance Maladie.

²⁵ Le SMR prend en compte : la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ; le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ; le rapport bénéfice/risque du médicament ; la place du médicament dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapeutiques disponibles ; l'intérêt du médicament pour la santé publique (taille de la population cible, plans nationaux...)

²⁶ Le niveau de SMR peut évoluer dans le temps, il est systématiquement révisé tous les 5 ans lors de la procédure de réinscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables, ou alors à la demande du laboratoire, du Ministère ou de la HAS elle-même.

Seuls les SMR bénéficiant d'un niveau suffisant obtiennent un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Tableau 2 : Taux de remboursement en fonction du SMR²⁸

Niveaux de SMR	Taux de remboursement*
Important	65 %
Modéré	30 %
Faible	15 %
Insuffisant	0 %

* À noter que pour certains médicaments jugés « irremplaçables » indiqués dans des maladies graves (anticancéreux, médicaments orphelins ...) le taux de remboursement est de 100 %.

L'ASMR²⁷ quant à elle répond à la question « Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport au(x) traitement(s) disponible(s) ? », et est utilisée pour la fixation du prix. Contrairement au SMR, l'ASMR est un critère comparatif tenant compte de la comparaison des données d'efficacité et de tolérance par rapport au traitement de référence disponible et de critères de morbi-mortalité. Ainsi l'ASMR apprécie le progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge existante selon cinq niveaux de I (Majeur) à V (Inexistant). Elle joue un rôle sur le prix du médicament et donne la possibilité à l'industriel de demander un prix supérieur à celui du comparateur.

Tableau 3 : Niveaux d'ASMR²⁸

Niveaux d'ASMR	Qualification en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables
I	Majeure
II	Importante
III	Modérée
IV	Mineure
V	Inexistante

²⁷ L'ASMR n'est définie que pour une indication ayant un SMR suffisant.

²⁸ Qualification définie par la CT de la HAS

- Mise en place du dispositif pérenne

Afin que la prise en charge des patients soit assurée durant la période de post-ATU, le dispositif pérenne a été créé et introduit à l'article 48 de la LFSS 2014²⁹. Ainsi, ce dispositif prévoit que la prise charge puisse être assurée :

- Pour les poursuites de traitements initiés pendant la période d'ATU, dès lors que l'indication de l'ATU est mentionnée soit dans l'AMM, soit dans une extension d'AMM en cours d'évaluation par les autorités compétentes (HAS).
- Pour les nouveaux patients, soit dès lors qu'une indication est mentionnée dans l'AMM, soit lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge par le régime obligatoire de la sécurité sociale identifiée par la HAS, ou soit que le patient est en échec thérapeutique ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques prises en charge identifiées ^[33, 38].

À la mise à jour du 8 août 2017 du tableau des spécialités bénéficiant du dispositif pérenne, on dénombrait 53 spécialités pharmaceutiques en post-ATU dont 25 d'entre-elles ayant une indication en cancérologie ou en hématologie. Ces chiffres permettent d'attester de l'importance de ce dispositif pour la continuité de prise en charge des patients atteints de maladie grave durant les périodes d'évaluation d'un médicament innovant par les autorités. D'autant que ces périodes apparaissent de plus en plus longues.

En dehors des essais cliniques et des dispositifs dérogatoires, ATU et post-ATU, mis en place par les politiques de santé pour favoriser un accès précoce à l'innovation, les patients peuvent bénéficier d'un médicament innovant commercialisé au décours d'une hospitalisation ou en ambulatoire.

2.3 Liste en sus

Une fois l'AMM obtenue, les laboratoires commercialisant des médicaments innovants revendiquent dans la majorité des cas un prix élevé lors du processus de négociations de prix avec le CEPS, particulièrement dans le domaine de la cancérologie. On parle alors de médicaments onéreux. En France, les médicaments innovants destinés au traitement des cancers et administrés par voie systémique, sont pour la plupart détenus au sein des PUI et administrés au décours d'une hospitalisation.

²⁹ Prévu à l'article L. 162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale.

En 2004, suite à la loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 relative au financement de la Sécurité Sociale, la Tarification À l'Activité³⁰ (T2A) a été introduite progressivement dans les établissements de santé regroupant des activités de Médecine, Chirurgie et Obstétrique (MCO). Ce mode de financement, constituant leur principale source de revenus, prévoit que le financement des médicaments utilisés chez un patient durant une hospitalisation soit assuré, au même titre que les autres prestations reçues, par le Groupe Homogène de Séjour³¹ (GHS) [39]. Toutefois, le tarif de remboursement des GHS ne permet pas de couvrir à lui seul les coûts liés aux médicaments onéreux utilisés dans le traitement de certaines pathologies. Afin d'éviter l'introduction de trop grandes hétérogénéités dans les GHS, un dispositif dérogatoire spécifique aux produits de santé innovants et onéreux a été introduit par la loi L. 166-22-7 du code de la Sécurité Sociale³² : la liste des spécialités facturables en sus des prestations hospitalières. Ce dispositif vise à favoriser l'accès aux traitements innovants et coûteux.

a Modalités d'inscription et de radiation de la liste en sus

Suite au décret dit « liste en sus » du 25 mars 2016, relatif aux modalités de prise en charge des médicaments innovants et coûteux administrés en établissements de santé, les règles selon lesquelles les médicaments sont inscrits ou non sur cette liste en sus ont été définies afin d'instaurer un système plus encadré et transparent. Ainsi, pour être inscrit sur la liste en sus ces médicaments doivent :

- être majoritairement utilisés au sein d'un établissement de santé,
- justifier d'un SMR important,
- apporter une AMSR par rapport au produit déjà existant, de façon majeure, importante ou modérée (ASMR I à III). Il est à noter que les médicaments bénéficiant d'une ASMR IV destinés à traiter une maladie pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique peuvent être inscrit sur la liste. De plus, en application du principe d'égalité de traitement des produits comparables, lorsqu'une indication reçoit une ASMR IV ou V

³⁰ La T2A associe le paiement à l'activité réalisée par l'établissement. Elle a pour principal objectif de financer les établissements MCO sur leur activité réelle à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information, qui est un outil médico-économique d'informations quantifiées et standardisées permettant de recueillir et de mesurer l'activité des établissements afin de valoriser leur activité.

³¹ Le GHS correspond à un tarif national, réajusté au 1^{er} mars de chaque année, qui rémunère l'ensemble des prestations effectuées au cours d'un séjour hospitalier pour un motif d'hospitalisation donné. À noter, qu'il ne correspond en aucun cas au coût réel du séjour.

³² Modifiée par la loi n°2015-1702 du 21 décembre 2015 – art. 81, et, par la loi n°2016-1827 du 23 décembre 2016 – art.79.

et que ses comparateurs sont d'ores et déjà inscrits sur la liste en sus, l'indication en question sera également inscrite,

- et enfin, avoir un coût non compatible avec les GHS concernés (dépassement de 30 % du montant du forfait).

Il est à noter, que les médicaments sont inscrits sur la liste en sus indication par indication, car un médicament donné peut être efficace dans une indication donnée et beaucoup moins dans une autre. Cela aboutit à une gestion plus précise de la liste.

L'innovation par définition ne perdure pas dans le temps, elle est dépassée au fur et à mesure que la recherche avance par de nouvelles thérapies à leur tour innovantes. Ainsi, ce mode de financement dérogatoire destiné à favoriser l'accès à l'innovation ne peut être figé amenant à gérer la liste en sus de manière dynamique. Au même titre qu'il existe des critères nécessaires à l'inscription sur cette liste, plusieurs situations permettant de radier des produits de cette liste :

- conditions de SMR et d'ASMR non remplies suite à la réévaluation par la HAS,
- diminution du prix du médicament permettant une prise en charge compatible avec le GHS associé, notamment lors de l'arrivée de génériques ou de biosimilaires sur le marché, ainsi ces médicaments rentrent dans le GHS et souvent cela aboutit à la baisse du prix de ces spécialités,
- arrêt de commercialisation du médicament ^[40].

Ainsi, au 1^{er} septembre 2016, le bévacizumab³³ a vu certaines de ses indications radiées de la liste en sus suite à la réévaluation de l'ASMR par la HAS, contraignant ainsi les établissements de santé l'utilisant à le retirer de leur protocole de soins aux risques d'engendrer de trop grandes dépenses non couvertes par le GHS associé ^[41].

b Financement de la liste en sus

Le dispositif dérogatoire de la liste en sus permet qu'un médicament prescrit dans une indication de la liste soit pris en charge à hauteur de 100 % par le régime obligatoire de l'Assurance Maladie, sous réserve du respect du bon usage des médicaments. Un Contrat de Bon Usage (CBU) est donc signé entre l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'établissement de santé et l'Assurance Maladie. Ce contrat engage les établissements de santé à appliquer une politique visant à améliorer et à sécuriser le circuit du médicament afin d'être remboursé intégralement

³³ Le bévacizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), indiqué dans de nombreux cancer afin de bloquer le phénomène d'angiogenèse contribuant à la croissance tumorale.

des médicaments de la liste en sus. Suite à l'arrêté publié le 27 avril 2017, il est prévu que le CBU soit intégrer à compter de janvier 2018 au sein d'un contrat unique : le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins³⁴ (CAQES), qui intégrera également le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Offre de Soins (CAQOS) ^[42].

Cette mesure de régulation qualitative implique que les établissements de santé incitent les prescripteurs à prescrire ces médicaments onéreux conformément aux référentiels nationaux, élaborés notamment par l'ANSM, la HAS et l'INCa. Exceptionnellement, ces prescriptions peuvent déroger aux recommandations sous réserve qu'elles soient argumentées avec des références de sociétés savantes ou des publications scientifiques internationales ^[43].

En 2015, près de 1,7 milliards d'euros de dépenses relatives aux molécules anticancéreuses ont été facturées en sus des GHS, soit 50,8 % du total des molécules onéreuses remboursées en sus des GHS toutes pathologies confondues pour les établissements de santé publics, les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et les établissements privés à buts non lucratifs. Ces dépenses représentent près 30 % des dépenses relatives à la prise en charge des cancers en hospitalisations (5,8 milliards d'euros) ^[28]. Ces chiffres montrent la nécessité de réguler ces prescriptions.

Malgré ce, l'AMM d'un médicament n'est accordée que pour les indications présentant un rapport bénéfice/risque jugé favorable et dans certains cas, particulièrement dans le domaine de l'oncologie médicale, le recours à l'utilisation hors AMM de certains anticancéreux s'avère nécessaire.

2.4 Cas particuliers : Prescriptions hors-AMM et recommandations temporaires d'utilisation.

Suite à l'affaire Mediator[®] et devant le nombre important de prescriptions en dehors des indications de l'AMM, la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, a introduit la possibilité d'encadrer les prescriptions hors AMM en l'absence d'alternative thérapeutique. Ainsi, à titre dérogatoire, une prescription d'une spécialité pharmaceutique hors AMM est possible s'il existe une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) établie par l'ANSM, ou bien, si le

³⁴ Le CAQES est un nouveau contrat axant l'évaluation des actions des établissements de santé sur deux aspects :

- La qualité et la sécurité : amélioration et sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient ; développement des pratiques pluridisciplinaires en réseau.
- L'effizienz avec la maîtrise des dépenses notamment : promotion de la prescription des produits inscrits au répertoire des génériques et des biosimilaires ; engagements relatifs aux Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (PHEV) ; engagements relatifs aux dépenses et au respect des référentiels pour les médicaments et dispositifs médicaux de la liste en sus.

prescripteur juge indispensable, au regard des données de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ^[38].

Afin d'assurer une équité d'accès, les RTU sont établies par l'ANSM à son initiative pour encadrer et sécuriser les pratiques de prescription hors AMM pour les molécules dont elle juge d'un rapport bénéfice/risque favorable, en leur proposant un cadre d'utilisation préconisant la posologie, la durée de traitement et la population cible à travers un protocole d'utilisation thérapeutique. Elles sont accordées pour une durée de 3 ans, et peuvent être renouvelées ^[44, 45]. Ce cadre de prescription permet ainsi la prise en charge du coût du médicament par l'assurance maladie et contraint le laboratoire exploitant à la mise en place d'un suivi des patients portant sur l'efficacité et la sécurité de la molécule dans le cadre de l'indication hors AMM.

À ce jour, et ce depuis la mise en place de ce dispositif, seulement 13 RTU ont été accordées dont seulement une concernant un traitement anticancéreux³⁵ en février 2016 ^[46]. Mais si les RTU constituent un levier important d'incitation des laboratoires pharmaceutiques à mettre en place des essais cliniques afin d'obtenir des extensions d'indication dans l'AMM de leur médicament, elles n'en demeurent pas moins insuffisantes, et la prescription hors AMM d'un médicament ne bénéficiant pas de ce dispositif soulève divers problèmes. Tout d'abord, sur le plan clinique, car il n'y a pas d'évaluation de son rapport bénéfice/risque dans l'indication hors AMM, puis sur le plan économique, car les coûts engendrés pèsent sur le budget alloué à la santé.

2.5 Traitement compassionnel

Exceptionnellement, dans certaines situations où il n'existe aucune solution thérapeutique et en cas d'absence de financement prévu, une demande de recours à un traitement compassionnel peut être stipulée.

Pour se faire, le médecin en charge d'un patient, en l'occurrence un oncologue médical, formule une demande d'usage compassionnel auprès du laboratoire qui développe une molécule et auprès de l'ANSM. Après acceptation de l'usage compassionnel, le traitement est alors fourni à titre gracieux à l'établissement de santé ayant fait la demande qui le réserve au patient concerné ^[47].

³⁵ Le crizotinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique.

Il s'agit de procédure au cas par cas, ou, dans certains cas destinée à un petit groupe de patients. En aucun cas cette mesure ne doit être banalisée, d'autres dispositifs étant mis en œuvre et encadrés pour favoriser l'accès à l'innovation.

2.6 Rétrocession

Enfin pour certains médicaments disposant d'une AMM ou bien d'une ATU, les patients ambulatoires peuvent se voir délivrer leur traitement par une PUI lors d'une rétrocession. Pour cela, ces médicaments doivent être inscrits sur la « liste de rétrocession ». Le prix de cession est fixé par le CEPS et le taux de prise en charge est fixé par l'UNCAM. Le plus souvent il s'agit d'une prise en charge à 100 %, car ces médicaments sont destinés à traiter des pathologies lourdes. Dans le cas des médicaments anticancéreux destinés à la voie orale, la rétrocession n'est bien souvent qu'une période transitoire avant le passage en ville de ces spécialités ^[48].

La prise en charge des cancers nécessite le recours à toutes ces voies d'accès aux nouveaux médicaments. Afin d'illustrer nos propos, nous avons choisi de parler du mélanome avancé non résecable ou métastatique et de ses traitements.

Les raisons de ce choix ont été dictées d'une part, par l'arrivée récente de nouvelles thérapeutiques qui ont révolutionné la prise en charge de cette maladie dans son stade avancé, et d'autre part, par leurs coûts jamais atteints jusqu'alors.

Ainsi la deuxième partie sera consacrée dans un premier temps à la description de la pathologie et de sa prise en charge. Puis dans un second temps, nous aborderons les dépenses pharmaceutiques liées à ces nouvelles molécules depuis 2011 à l'AP-HM.

2^{ème} partie : Mélanome et traitements innovants : accès et évolution des coûts à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille depuis 2011.

1 Mélanome cutané et prise en charge des formes avancées non résecables et métastatiques.

Alors qu'à l'heure actuelle, l'incidence de certains cancers tend à diminuer ou se stabiliser, l'incidence des mélanomes et des autres cancers cutanés, quant à elle, ne cesse d'augmenter ces dernières décennies ^[49].

1.1 Place du mélanome dans les cancers de la peau.

Les cancers de la peau sont les plus fréquents et représentent près d'un tiers des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ^[50]. En France, on estime à près de 80 000 le nombre de nouveaux cas de cancers cutanés par an. À noter que l'incidence des cancers de la peau est probablement sous-estimée en raison d'un nombre certain de cancers non diagnostiqués. Les cancers de la peau peuvent être divisés en trois grandes catégories ^[51, 52].

a Carcinome basocellulaire

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent et représente près de 70 % des cancers cutanés. Il se développe à partir des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme. Peu agressif, il reste généralement au stade local et ne métastase qu'exceptionnellement. Le traitement consiste en l'ablation complète permettant la guérison, mais il doit être précoce afin d'éviter une étendue des lésions et une chirurgie mutilante. Il survient le plus souvent au-delà de 50 ans et est favorisé par les expositions intermittentes au soleil.

b Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde, anciennement nommé carcinome spinocellulaire, représente environ 20 % des cancers cutanés. Il se développe également à partir des kératinocytes mais de la couche supérieure de l'épiderme. Plus agressifs que les carcinomes basocellulaires, les carcinomes épidermoïdes ont la capacité d'envahir les ganglions lymphatiques et de métastaser. La prise en charge précoce consiste en une exérèse de la lésion, alors qu'une prise en charge tardive nécessite le recours à une chirurgie plus lourde. Ils surviennent généralement après 60 ans et sont favorisés par une exposition chronique au soleil.

c Mélanome

Le mélanome représente environ 10 % des cancers de la peau mais il est le plus agressif de par son fort potentiel métastatique et sa capacité à disséminer dans l'organisme. Contrairement aux carcinomes d'origine épithéliale évoqués ci-dessus, le mélanome se développe à partir des mélanocytes qui se situent à la jonction entre le derme et l'épiderme. Les mélanocytes sont à l'origine de la synthèse de la mélanine qui pigmente la peau et les poils. Le plus souvent (80 % des cas), il apparaît sur une peau saine mais il peut résulter de la transformation maligne d'un naevus ou « grain de beauté » déjà existant. La prise en charge précoce du mélanome à un stade localisé par exérèse chirurgicale est de bon pronostic et permet la guérison. Or, la découverte d'un mélanome à un stade avancé ou métastatique est de mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 20 %.

1.2 Mélanome : un enjeu important de santé publique dans les pays occidentaux.

Le mélanome est un cancer qui touche préférentiellement les populations occidentales. Son incidence varie considérablement en fonction du pays, de l'ethnie, de l'âge et du mode de vie.

a Épidémiologie.

Au cours des cinquante dernières années, l'incidence du mélanome n'a cessé d'augmenter de manière constante^[53]. C'est en Australie que l'on retrouve l'incidence la plus élevée en raison du phénotype particulièrement à risque de la population et de la forte exposition solaire^[54].

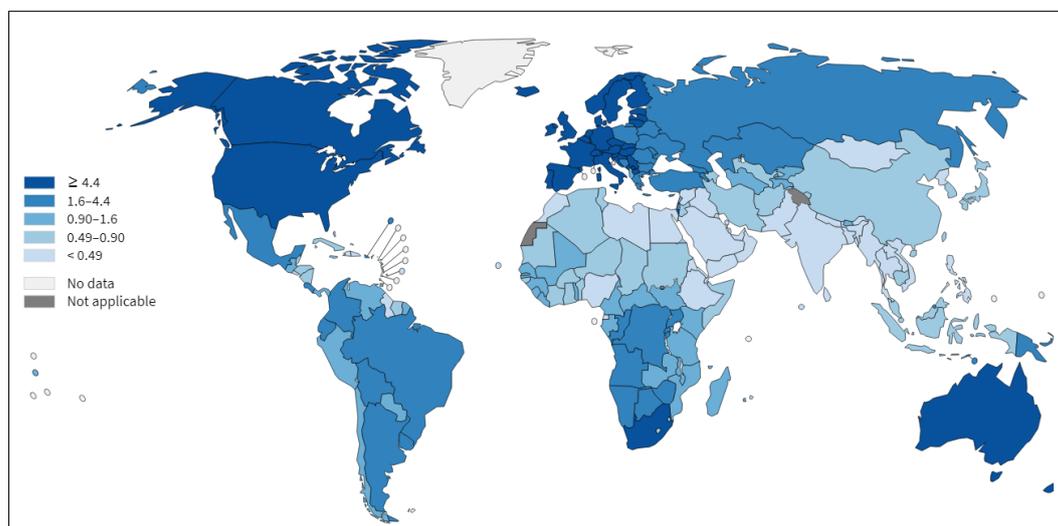


Figure 10 : Répartition de l'incidence mondiale du mélanome en 2012, données exprimées en taux de risques annuels pour 100 000 personnes et standardisées par rapport à l'âge des populations³⁶

³⁶ Selon GLOCOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer

Selon les données GLOBOCAN, en 2012, l'incidence mondiale du mélanome a été estimée à 230 132 nouveaux cas (soit 1,6 % de l'ensemble des cancers) dont près de 43 % en Europe. La mortalité a été estimée à 55 488 décès (soit 0,4 % de l'ensemble des décès par cancer) avec 40 % des décès survenus en Europe.

En France, le taux d'incidence du mélanome a fortement augmenté depuis 1980, il a doublé tous les dix ans, sans qu'il ne s'accompagne d'une baisse de la mortalité. Depuis 2005, on assiste à un léger ralentissement de cette croissance. Cette tendance reste à confirmer, mais elle pourrait être liée aux campagnes de détection précoce favorisant le diagnostic de mélanome au stade in situ ^[55].

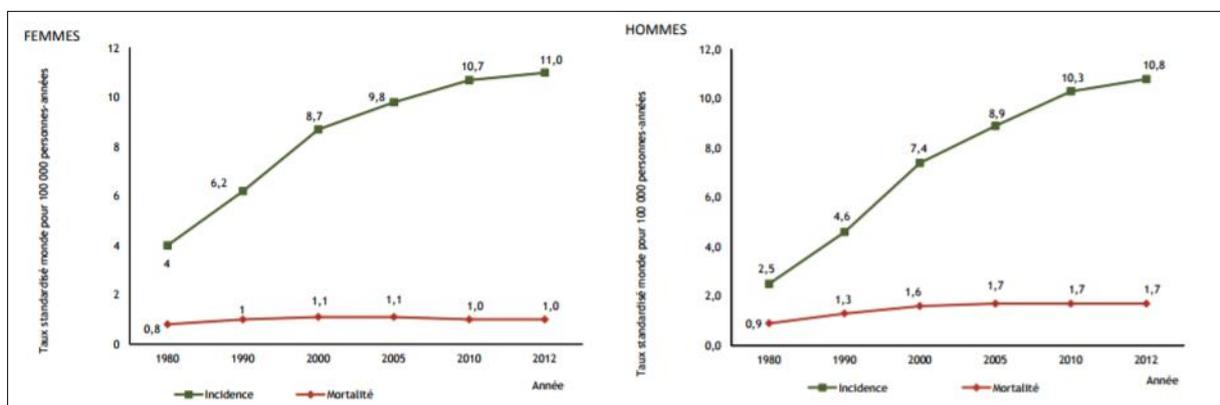


Figure 11 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par mélanome cutané en fonction du sexe entre 1980 et 2012 ^[56]

Avec 14 325 nouveaux cas estimés en 2015, le mélanome se place au 8^{ème} rang des cancers masculins (hors hémopathies malignes et autres cancers cutanés) avec un âge médian au diagnostic de 64 ans, et, au 6^{ème} rang des cancers féminins (hors hémopathies malignes et autres cancers cutanés) avec un âge médian au diagnostic de 61 ans. Avec 1 773 décès en 2015, le mélanome représente 1,2 % de l'ensemble des décès par cancer. Il se situe au 10^{ème} rang des décès par cancer (hors hémopathies malignes et autres cancers cutanés) chez l'homme avec un âge médian à 69 ans, et au 13^{ème} rang des décès par cancer (hors hémopathies malignes et autres cancers cutanés) chez la femme avec un âge médian à 74 ans ^[56].

Bien que son incidence augmente avec l'âge, le mélanome touche toutes les tranches d'âge de la population voir même exceptionnellement la population pédiatrique. Il est un des principaux cancers responsables de décès prématurés dans la population active, et, chaque décès lié au cancer dans la population active représente une perte économique pour la société. Selon une étude européenne réalisée pour estimer les coûts de perte de productivité en raison de la

mortalité prématurée liée au cancer³⁷, le mélanome est apparu être le cancer ayant l'impact économique le plus élevé en Europe, tous sexes confondus, en termes de coût par décès avec un coût moyen de perte de productivité lié à la mortalité prématurée à 312 798 € (le coût moyen de perte de productivité liée à la mortalité prématurée tous cancers confondus s'élevant à 212 241 €) ^[57].

b Journée annuelle de prévention et de dépistage des cancers de la peau.

En France depuis 1998, une journée de dépistage et de prévention des cancers cutanés et notamment du mélanome est réalisée chaque année au mois de mai à l'initiative du Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues (SNDV). Dans l'objectif de prévenir et de détecter plus tôt les cancers de la peau, des dermatologues volontaires ouvrent bénévolement les portes de leur cabinet aux patients. Depuis 2005, l'INCa soutient cette initiative et en 2017, cette journée s'est transformée en une semaine de prévention et de dépistage des cancers de la peau. Selon le retour d'expérience, la journée nationale 2015 aurait permis de diagnostiquer près de 2 650 lésions cancéreuses, dont près de 500 mélanomes cutanés ^[58].

1.3 Facteurs de risque du mélanome

Comme la majorité des cancers, le mélanome est considéré comme une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre facteurs environnementaux et susceptibilités génétiques.

a Facteurs de risque environnementaux.

L'exposition aux rayonnements UltraViolets (UV) constitue le principal facteur de risque environnemental, potentiellement évitable, impliqué dans le développement d'un mélanome ^[54]. En effet, les rayons UV, qu'ils soient naturels (exposition solaire) ou bien artificiels (lampe à UV, cabine de bronzage), ont un potentiel génotoxique. Ils favorisent l'oncogenèse en provoquant des lésions sur l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN), des mutations génétiques, un stress oxydatif et une immunodépression ^[59]. Les antécédents de coups de soleil, notamment reçus pendant l'enfance, sont également associés à un risque élevé de développer un mélanome cutané.

³⁷ Les coûts ont été valorisés en prenant l'approche du capital humain. Les années de pertes de productivité ont été calculées en multipliant les décès entre 15 et 64 ans (décès survenus en 2008, selon les données GLOBOCAN) par l'espérance de vie professionnelle puis par les salaires annuels par pays, par âge et par sexe, corrigées par la participation au travail et par le chômage.

b Facteurs de risque intrinsèques.

Certaines personnes sont plus sensibles que d'autres aux rayonnements UV, et les facteurs de risque liés à l'individu lui-même sont bien identifiés.

- Le phototype

Le phototype traduit la sensibilité de la peau aux rayonnements solaires. Il permet de classer les individus selon la réaction de leur peau à l'exposition au soleil. Selon la classification de Fitzpatrick³⁸ reprise par l'OMS, il existe six phototypes allant de I à VI ^[60].

Tableau 4 : Classification des phototypes³⁹

Phototype	Couleur de la peau	Couleur de cheveux	Éphélides	Coup de soleil	Bronzage
I	Blanche laiteuse	Roux	Très nombreuses	Constant	Absent
II	Claire	Blond	Nombreuses	Très fréquent	Hâle très léger
III	Claire	Châtain	Moyennes	Très fréquent	Hâle clair
IV	Mate	Brun	Absentes	Rare	Hâle foncé
V	Mate	Brun	Absentes	Exceptionnel	Hâle très foncé
VI	Noire	Noir	Absentes	Jamais	Noir

Les personnes ayant un phototype I ou II sont les plus à risque de développer un mélanome cutané au cours de leur vie.

- Les naevus

Plus connus sous le terme de « grains de beauté », les naevus sont le résultat d'une prolifération bénigne de mélanocytes. Si un naevus est peu susceptible d'évoluer vers un mélanome, on estime à environ 25 % le nombre de mélanomes cutanés résultant de la transformation maligne d'un naevus. De plus, il a été montré qu'un nombre élevé de naevus est associé à un risque plus élevé de développer un mélanome ^[61].

- Les prédispositions familiales

Un contexte familial est retrouvé dans 5 à 10 % des cas de mélanome. Chez les individus ayant des antécédents familiaux (au moins un apparenté du premier degré) le risque relatif⁴⁰ de développer un mélanome est deux à trois fois plus élevé que celui de la population générale ^[62].

³⁸ Fitzpatrick est un dermatologue américain. La classification de Fitzpatrick date de 1975.

³⁹ D'après la classification de Fitzpatrick.

⁴⁰ Risque relatif : mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie indiquant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à un autre.

Dans ce contexte, une consultation d'oncogénétique peut être proposée à la recherche de plusieurs gènes de prédisposition. Dans 2 % des cas de mélanomes, qu'ils soient familiaux ou sporadiques, une mutation délétère est identifiée, le plus souvent dans le gène CDKN2A (9p21) (CDKN2 pour Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A), et exceptionnellement dans le gène CDK4 (12q13) (CDK4 pour Cyclin-Dependent Kinase 4) ^[63].

- Autres facteurs de risque

Des facteurs de risque communs à d'autres cancers, tels que l'immunodépression mais aussi l'âge, se surajoutent aux facteurs de risque précédents augmentant ainsi le risque de développer un mélanome.

1.4 Diagnostic du mélanome.

La découverte d'un mélanome cutané à un stade précoce est un élément clef pour le pronostic, où l'auto-examen joue un rôle majeur pour le dépistage. Le diagnostic de mélanome doit être suspecté devant l'apparition d'une lésion cutanée ou devant la transformation rapide d'un naevus déjà existant. La démarche diagnostique comporte plusieurs points clefs mais le diagnostic est établi sur l'examen anatomopathologique ^[64, 65].

a Examen clinique.

L'examen clinique est indispensable et doit être réalisé par un dermatologue. Il s'accompagne nécessairement d'un interrogatoire sur les antécédents personnels et familiaux de l'individu, ses éventuels facteurs de risque et son état de santé général. L'analyse sémiologique repose sur les critères cliniques ABCDE avec A pour Asymétrique, B pour Bords irréguliers, C pour Couleur inhomogène, D pour Diamètre supérieur à 6 mm et E pour Évolution récente, et, est complétée par la dermoscopie⁴¹ qui augmente significativement la performance du diagnostic ^[54].

b Examen anatomopathologique.

Il est réalisé sur l'exérèse totale de la lésion suspectée et non sur une biopsie. Cet examen est le seul à confirmer le diagnostic mélanocytaire et renseigne sur l'histologie de la lésion, son épaisseur en millimètres (indice de Breslow⁴²), la présence d'une ulcération et mesure l'indice mitotique. Il renseigne également sur le caractère complet de l'exérèse et permet de dire en

⁴¹ La dermoscopie est une technique non invasive d'observation in vivo de la peau réalisée à l'aide d'un dermoscope. Le dermoscope (aussi appelé dermatoscope ou microscope épiluminescent) est un outil qui permet de visualiser des structures morphologiques non visibles à l'œil nu.

⁴² L'indice de Breslow est défini par l'épaisseur tumorale maximale entre la couche supérieure de l'épiderme et la cellule tumorale la plus profonde.

fonction de l'indice de Breslow, qui est le paramètre le mieux corrélé au pronostic dans le mélanome invasif, si une reprise chirurgicale est nécessaire. À noter, que le tissu tumoral doit être fixé avec du formol afin de pouvoir permettre la réalisation d'étude moléculaire ultérieure dans un objectif thérapeutique, notamment pour la recherche de la mutation BRAF V600E.

Ainsi, les caractéristiques cliniques de la tumeur associées aux éléments histologiques permettent de définir le type de mélanome.

1.5 Différents types de mélanomes cutanés.

Il existe principalement quatre grands types de mélanomes cutanés qui se différencient selon leur mode d'apparition, leur localisation et leur agressivité [54, 65, 66]. Dans la majorité des cas, le mélanome se développe en deux phases, une première phase horizontale correspondant à un développement superficiel de la tumeur, puis une seconde phase verticale correspondant à un développement en profondeur de la tumeur. Les autres formes rares de mélanomes ne seront pas détaillées.

a Mélanome superficiel extensif.

Le mélanome superficiel extensif est le type de mélanome cutané le plus commun représentant environ 70 % des cas. Il est principalement lié à l'exposition intermittente aux rayonnements UV et à des coups de soleil importants survenus dans le passé. Il s'étend dans un premier temps horizontalement, avant de poursuivre sa croissance en profondeur. Chez les femmes, il est fréquemment diagnostiqué au niveau des jambes, alors que chez l'homme il se localise préférentiellement au niveau du cou et du tronc, notamment dans le dos.

b Mélanome de Dubreuilh ou mélanome lentigo malin.

Le mélanome de Dubreuilh ou mélanome lentigo malin représente 5 à 10 % des cas de mélanome cutané. Il est retrouvé principalement chez les sujets âgés et corrélé à l'exposition prolongée au soleil. Son évolution est lente, la croissance horizontale peut se dérouler sur de nombreuses années avant d'envahir les couches profondes de la peau. De ce fait il est considéré comme l'un des mélanomes le moins agressif. Il se situe dans la majorité des cas sur des zones de grande exposition au soleil, telles que le cou, le visage et les mains.

c Mélanome acro-lentigineux ou mélanome des extrémités.

Le mélanome acro-lentigineux ou mélanome des extrémités ne représente que 5 % des mélanomes dans la population caucasienne, en revanche il s'agit de la forme de mélanome la plus courante retrouvée dans les populations hispanique, asiatique et africaine. Il a la particularité de ne pas être lié à l'exposition aux rayonnements UV. On le retrouve dans la

majorité des cas sur la paume d'une main, la plante d'un pied ou bien sous un ongle. Tout comme les deux types cités précédemment, il se développe d'abord horizontalement puis verticalement.

d Mélanome nodulaire.

Le mélanome nodulaire représente environ 5 % des mélanomes cutanés. Il s'agit du type de mélanome le plus agressif. Il a la particularité de présenter une croissance quasi exclusivement verticale corrélée à un développement rapide et à un fort potentiel métastatique. De plus, l'ulcération des lésions ainsi que les saignements sont très caractéristiques et sont une aide au diagnostic. Il peut se développer sur toutes les parties du corps, y compris sur les zones non exposées au soleil.

1.6 Altérations moléculaires et mélanomes cutanés.

Les mélanomes sont des cancers présentant une grande hétérogénéité moléculaire, en partie liée à l'effet mutagène des rayonnements UV. Bien qu'extrêmement nombreuses, certaines de ces anomalies moléculaires sont cependant bien caractérisées car elles sont retrouvées fréquemment dans certains mélanomes. Les gènes mutés sont pour la plupart des oncogènes⁴³ ou des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans différentes voies de signalisation, parmi lesquelles la voie MAPK pour *Mitogen-Activated Protein Kinase*, très souvent surexprimée dans le mélanome [67].

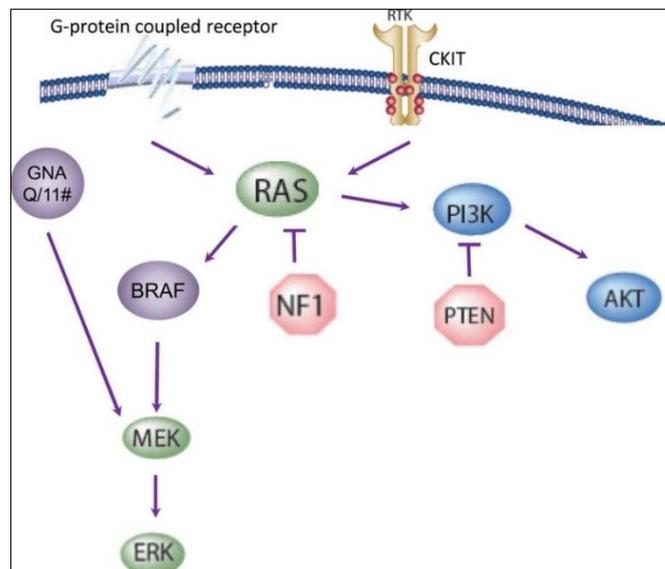


Figure 12 : Voie de signalisation MAPK et aberrations moléculaires régulièrement présentes dans le mélanome^[67]

⁴³ Oncogènes = gènes dont l'expression favorise la survenue de cancer. Lors d'anomalies, ces gènes sont amplifiés.

La voie MAPK correspond à un ensemble RAS/RAF/MEK/ERK impliqué dans l'induction de la mitose. En situation physiologique, cette voie régulée contrôle la prolifération et la survie cellulaire. Dans le mélanome, on retrouve une hyperactivation constitutive liée à des aberrations génétiques pouvant être présentes à différents niveaux de la cascade de signalisation ^[68]. La mutation de BRAF est la mutation la plus fréquemment retrouvée dans le mélanome. On la rencontre dans près de 50 % des cas. Dans 70 à 80 % des mutations BRAF, il s'agit d'une mutation V600E. Elle semble être particulièrement liée à une exposition intermittente aux rayons UV. De ce fait on la retrouve fréquemment dans les mélanomes superficiels extensifs. La mutation de NRAS, elle, a été la première mutation décrite mais n'est pourtant retrouvée que dans 20 % des cas de mélanomes ^[69, 70]. De nombreuses autres mutations sont identifiées et sont des cibles potentielles de traitement.

1.7 Classification de la tumeur.

Après l'exérèse chirurgicale, et quel que soit le type histologique de mélanome cutané, le stade de la tumeur est défini selon la classification TNM (pour *Tumor Nodal Metastasis*) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 7^{ème} édition qui tient compte des facteurs pronostiques tels que l'épaisseur de la tumeur, l'index mitotique (défini par le nombre de mitose par mm²) et l'ulcération ^[64, 71].

- Le critère T permet la caractérisation de la tumeur primaire. Il tient compte de l'épaisseur de celle-ci (indice de Breslow), de la présence ou non d'une ulcération et de l'index mitotique.
- Le critère N permet de définir la dissémination locale de la maladie, au niveau des ganglions via le système lymphatique ou bien les métastases cutanées situées à proximité de la tumeur primaire.
- Enfin, le critère M permet de définir la dissémination à distance de la tumeur primaire et notamment la présence de métastases dans d'autres organes.

Les stades I et II correspondent à une maladie localisée, le stade III correspond à une maladie avec métastases loco-régionales cutanées ou ganglionnaires et le stade IV correspond à une maladie avec des métastases à distance.

Tableau 5 : Classification TNM/AJCC et stades cliniques des mélanomes cutanés ^[64]

Stades	Critères
Stade 0	Tumeur <i>in situ</i>
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm ² (pT1a), N0, M0
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ² (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
Stade IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3), M0
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

Pour chacun de ces stades, le pronostic associé est différent et la stratégie thérapeutique qui en découle aussi. Bien que la détermination du stade de la maladie permette de définir la stratégie de prise en charge à adopter, cette classification ne tient toutefois pas compte des anomalies moléculaires pouvant être présentes dans la tumeur. Ainsi, pour les stades III et IV, la recherche de ces anomalies moléculaires devra être réalisée en complément afin de donner au patient l'accès au traitement le plus adapté.

1.8 Prise en charge du mélanome cutané avancé non résecable ou métastatique.

Le mélanome cutané est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est pris en charge précocement, avec un taux de survie à 5 ans à près de 90 %. Cependant, il reste un cancer agressif avec un pronostic bien plus sombre lorsqu'il atteint un stade avancé non résecable ou un stade métastatique.

La prise en charge thérapeutique d'un mélanome est définie en fonction du stade de la maladie, de sa localisation, des caractéristiques histologiques et biologiques de la tumeur, et de l'état clinique général du patient. La stratégie thérapeutique est discutée au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), où plusieurs professionnels de santé de disciplines différentes (oncologue médical, anatomo-pathologiste, dermatologue, chirurgien, radiothérapeute, pharmacien, ...) émettent un avis autour de la meilleure prise en charge à proposer au patient en fonction des données actuelles de la science. L'avis émis au cours de la RCP est ensuite présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce et soumis à son accord. L'ensemble des éléments abordés est alors consigné dans un Programme Personnalisé de Soins (PPS) remis au patient et adressé à son médecin traitant [64, 72].

Si la prise en charge des stades localisés I et II est bien établie et repose essentiellement sur la chirurgie, celle des stades avancés III non résécables et IV quant à elle suggère une stratégie thérapeutique individualisée, en pleine mutation ces dernières années du fait de l'arrivée de nombreuses molécules innovantes. À noter, que la prise en charge d'un mélanome doit être la plus précoce possible, car à ce jour seule l'exérèse totale de la lésion tumorale permet la guérison.

a Traitements loco-régionaux

- Chirurgie

La chirurgie est le traitement standard du mélanome cutané localisé, elle consiste en l'exérèse totale de la tumeur primaire, et non en une biopsie. La qualité de l'exérèse est primordiale dans le diagnostic et essentielle pour déterminer le stade de la maladie. Dans la majorité des cas, une reprise chirurgicale doit être réalisée pour adapter les marges de sécurité de l'exérèse et limiter les risques de rechute. En fonction du stade, l'exérèse du ganglion sentinelle⁴⁴ sera discutée lors de la RCP.

Dans les stades III non résécable ou IV, une exérèse à visées diagnostique et thérapeutique peut être réalisée sur la tumeur primaire ou bien sur les métastases notamment pour rechercher d'éventuelles mutations au sein de la tumeur et adapter la stratégie thérapeutique. De plus, lorsque celle-ci est accessible, la chirurgie reste le traitement de choix des métastases cutanées, bien que si elles sont nombreuses un traitement systémique doit être prioritaire [64, 65, 73].

⁴⁴ L'exérèse du ganglion sentinelle consiste à retirer le ou les ganglions situés dans la zone de drainage lymphatique du mélanome. Si le ganglion sentinelle est envahi la stratégie thérapeutique sera adaptée.

- La radiothérapie⁴⁵

Le recours à la radiothérapie est rarement indiqué dans le traitement du mélanome. Le plus souvent la radiothérapie est utilisée comme traitement symptomatique notamment sur les métastases osseuses, où elle est associée à un traitement systémique ou dans le traitement de métastases non accessibles à la chirurgie lorsqu'elles sont peu nombreuses, notamment au niveau cérébral [64, 65, 73].

Jusqu'à il y a encore quelques années, peu de traitements étaient efficaces à des stades avancés non résecables ou métastatiques de la maladie et le taux de survie à 5 ans ne dépassait pas les 20 %. Mais récemment, de nouvelles molécules ayant montré un bénéfice en termes de survie redonne de l'espoir. Avec l'arrivée du vémurafénib en 2012, un inhibiteur de BRAF, et de l'ipilimumab en 2013, une immunothérapie anti-CTLA-4, de nouvelles perspectives de prises en charge émergent et on assiste à une véritable révolution thérapeutique.

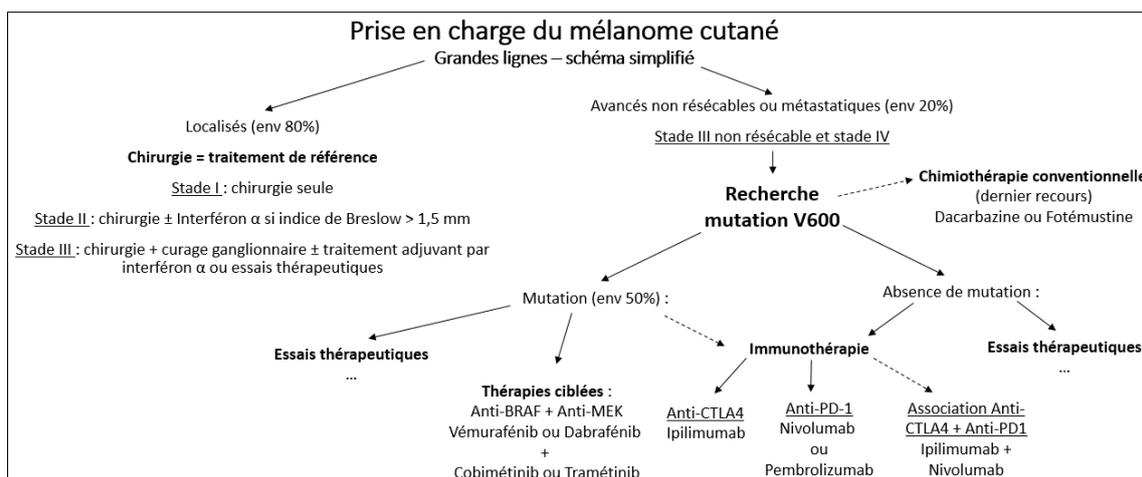


Figure 13 : Arbre décisionnel simplifié de prise en charge du mélanome cutané

Mais ces nouvelles thérapies s'accompagnent de nouvelles toxicités à gérer. En effet, des effets indésirables jusqu'alors inconnus avec les traitements cytotoxiques conventionnels apparaissent et viennent bouleverser les standards de prise en charge habituels. Plus inattendue, c'est la toxicité financière engendrée par ces nouveaux médicaments qui interpelle notamment sur le poids qu'elle fait peser à la société. C'est l'arrivée de l'ipilimumab commercialisé à un Prix Unitaire Toutes Taxes Comprises (PUTTC) de 17 325 euros le flacon de 200 milligrammes (mg) qui a interpellé et a fait prendre conscience du changement d'échelle du prix des nouvelles thérapies.

⁴⁵ La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers utilisant des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

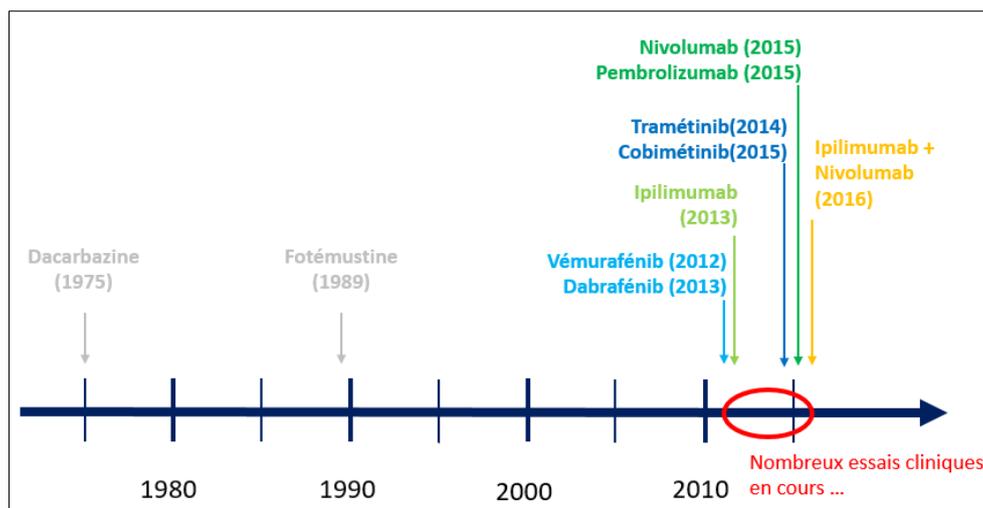


Figure 14 : Chronologie des AMM européennes dans le mélanome métastatique ^[67]

À noter que dans ce travail, nous ne détaillerons que les traitements ayant une AMM dans le mélanome cutané avancé non résecable ou métastatique.

b Chimiothérapies conventionnelles

Les mélanomes sont caractérisés comme étant des tumeurs chimio-résistantes. Malgré ce, jusqu'en 2011, les chimiothérapies conventionnelles constituaient l'unique arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des patients atteints de mélanomes à un stade avancé non résecable ou métastatique. Actuellement, elles tendent à disparaître au profit de l'arrivée de thérapies ciblées et de l'immunothérapie, montrant des résultats cliniques très encourageants. Elles constituent un ultime recours et peuvent être considérées en deuxième voire troisième ligne de traitement, bien qu'elles présentent un bénéfice très limité pour les patients. Les deux molécules disposant d'une AMM en France sont la dacarbazine et la fotémustine. Elles appartiennent toutes les deux à la grande famille d'anticancéreux des agents alkylants. Les agents alkylants agissent en créant des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de l'ADN. En bloquant la transcription de ce dernier, ils conduisent au blocage de la division cellulaire et donc à l'inhibition de la croissance tumorale. Mais comme tous les agents cytotoxiques, ils agissent sur l'ensemble des cellules de l'organisme ce qui induit de nombreux effets indésirables.

- Dacarbazine

La dacarbazine ou Diméthyl-Triazèno-Imidazole-Carboxamide (DTIC) est un analogue des bases puriques. Il s'agit d'une prodrogue qui doit être métabolisée en 5-(3-Méthyl-1-Triazèno) Imidazol-4-Carboxamide (MTIC) pour être active. Elle est utilisée en monothérapie aux doses

de 200 à 250 mg/m² de surface corporelle tous les jours pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines (schéma d'administration le plus fréquent) et s'administre par voie injectable en bolus ou en perfusion courte sur 15 à 30 minutes. Les principaux effets indésirables rencontrés sont principalement d'ordres digestifs (nausées et vomissements) et hématologiques (myélosuppression) en lien avec son mécanisme d'action.

Il s'agit de la première chimiothérapie à avoir obtenu une AMM le 24 octobre 1975 dans le mélanome métastatique, malgré des résultats en pratique médiocres. Utilisée en monothérapie, le taux de réponse objective observé s'élève seulement à 20 % avec une durée médiane de réponse de 5 à 6 mois, et un taux de réponse complète à seulement 5 %. Elle s'avère être efficace principalement sur les métastases cutanées et ganglionnaires [74]. Ainsi, elle a été le traitement de première ligne des mélanomes métastatiques sans métastase cérébrale jusque fin 2011. Mais depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie par la dacarbazine, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé. Selon l'état général du patient, la dacarbazine garde une place limitée de dernier recours en deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation BRAF, ou en troisième ou quatrième ligne après échappement à la bithérapie par anti-BRAF et anti-MEK puis à l'immunothérapie, en cas de mutation BRAF. Cependant, en fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général présentant des comorbidités et/ou un taux de Lactates DésHydrogénases (LDH) élevé, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge [75].

Il existe actuellement trois spécialités commercialisées à base de dacarbazine⁴⁶ : le Déticène® (spécialité initiale), la Dacarbazine Lipomed® et la Dacarbazine Medac®. Dans l'avis de la dernière CT du 19 avril 2017 rendu pour l'ensemble des spécialités pharmaceutiques à base de dacarbazine, lors de la réinscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, le SMR et l'ASMR ont été réévalués. Un SMR modéré leur a été attribué en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut BRAF, et, un SMR insuffisant leur a été attribué pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement. Une ASMR V leur a été octroyé au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de données cliniques en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut BRAF.

⁴⁶ À noter qu'il n'existe pas de groupe dacarbazine dans le répertoire des médicaments génériques.

Malgré ce, ces spécialités demeurent toujours inscrites sur la liste des spécialités agréées aux collectivités du fait qu'elles restent un traitement de dernier recours possible ^[75].

- Fotémustine

La fotémustine fait partie de la classe des nitrosourées. Contrairement aux autres agents alkylants, les nitrosourées sont des molécules très liposolubles qui ont la particularité de franchir la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE). Ainsi cette propriété confère à la fotémustine la capacité d'agir au niveau des métastases cérébrales. Le plus souvent, la fotémustine est utilisée en monothérapie selon un schéma comprenant deux phases :

- une phase d'induction pendant laquelle la fotémustine est administrée à la dose de 100 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines,
- une phase d'entretien où la fotémustine est administrée à la dose de 100 mg/m² de surface corporelle une fois toutes les 3 semaines. Comme la dacarbazine, la fotémustine entraîne des toxicités digestive et hématologique, avec notamment des thrombocytopenies pouvant apparaître de façon retardée et parfois difficiles à traiter.

Elle est la seconde chimiothérapie à avoir obtenu une AMM dans le mélanome métastatique le 14 avril 1989. Bien que les études montrent un meilleur taux de réponse objective qu'avec la dacarbazine, il n'y a pas de différence significative au niveau de la durée médiane de réponse ^[76]. Cependant, la fotémustine est la seule à présenter un intérêt en cas de métastases cérébrales. Avant l'arrivée des nouvelles thérapies, la fotémustine était indiquée en deuxième ligne de traitement dans la prise en charge des mélanomes métastatiques sauf en cas de localisation cérébrale des métastases, où elle constituait une première ligne de traitement. À ce jour, sa place dans la stratégie thérapeutique du mélanome métastatique n'est pas clairement définie⁴⁷.

Dans l'avis de la CT du 9 juillet 2014, la fotémustine (commercialisée sous le nom de spécialité Muphoran[®]) bénéficie d'un SMR important dans le mélanome, uniquement en cas de métastases cérébrales. Tout comme la dacarbazine, l'ASMR a été jugée insuffisante (V) au regard des données disponibles et de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec une place de plus en plus restreinte de la chimiothérapie au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie ^[77].

⁴⁷ Les dernières recommandations de l'INCa sur la prise en charge du mélanome cutané métastatique, datant d'octobre 2013, ne tenaient pas compte de l'AMM de l'ipilimumab.

c *Thérapies ciblées : inhibiteurs de la voie MAPK*

En 2002, une mutation de BRAF a été mise en évidence dans 66 % des mélanomes [78]. Le gène BRAF code pour une Sérine/Thréonine kinase impliquée dans la voie de signalisation MAPK et située dans la cascade en aval de la protéine RAS et en amont de la protéine MEK. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une mutation V600E. Cette mutation est à l'origine d'une activation permanente de la protéine BRAF même en l'absence de facteur de croissance, ce qui induit la prolifération tumorale. La découverte de cette mutation a conduit au développement de nouvelles molécules ayant pour objectif de bloquer cette kinase [79, 80].

À ce jour, quatre molécules ont l'AMM dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Il s'agit d'inhibiteurs de BRAF, le vémurafénib et le dabrafénib, et d'inhibiteurs de MEK, le tramétinib et le cobimétinid. Ce sont des petites molécules chimiques appartenant à la famille des Inhibiteurs Tyrosine Kinases (ITK) qui se présentent sous forme de comprimés, permettant ainsi la prise par voie orale.

La recherche d'altérations moléculaires et notamment la détermination du statut BRAF sont un prérequis indispensable avant l'instauration d'un traitement par ces thérapies ciblées. Afin de garantir l'accès à ces traitements sur l'ensemble du territoire sans perte de chance pour les patients. Les tests sont actuellement pris en charge par le système de santé, et, réalisés sur l'ensemble des vingt-huit plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'INCa et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS).

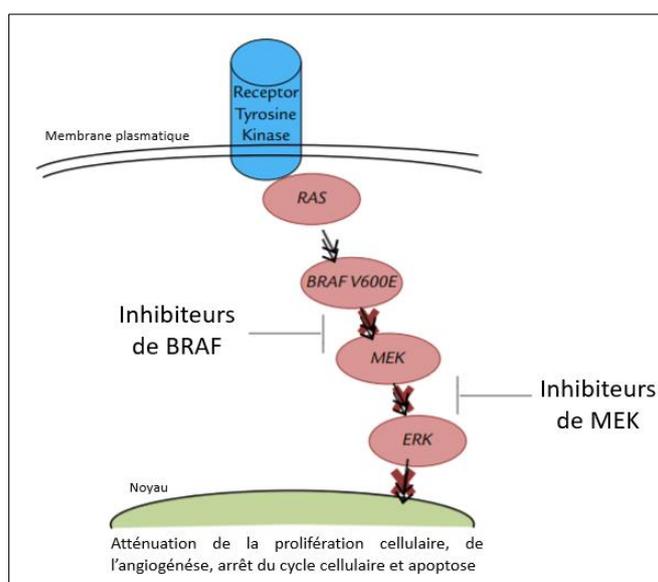


Figure 15 : Cibles des inhibiteurs de la voie MAPK [80]

- Inhibiteurs de BRAF

Le vémurafénib est le premier inhibiteur de BRAF à avoir obtenu une AMM dans le traitement du mélanome avancé. Devant les résultats très encourageants obtenus lors d'un essai de phase I, un essai de phase III à visée d'enregistrement a été effectué avant la fin des essais de phase II. Il s'agissait d'un essai randomisé comparant le vémurafénib à la dacarbazine chez les patients porteurs d'une mutation V600E. La mise en évidence d'une supériorité du vémurafénib lors de l'analyse intermédiaire, en termes de survie globale et de survie sans progression, a conduit à l'interruption anticipée de l'essai de phase III ^[79, 81]. En juillet 2011, le vémurafénib a alors été mis à disposition en France dans le cadre d'une ATU avant d'obtenir son AMM au début de l'année 2012. Le dabrafénib est le second inhibiteur de BRAF à avoir obtenu une AMM pour la même indication.

Le vémurafénib et le dabrafénib partagent une activité clinique similaire et ont des effets indésirables de classe, bien qu'il existe quelques différences de toxicité. Leur principale toxicité caractéristique est d'ordre cutanée. Elle est liée à la survenue chez environ 20 % des patients traités de tumeurs cutanées secondaires bénignes, intermédiaires ou malignes allant jusqu'au carcinome épidermoïde cutané. L'autre caractéristique de ces inhibiteurs de BRAF est l'apparition de résistances secondaires, avec de nouvelles progressions après seulement quelques mois de traitement.

Tableau 6 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de BRAF [82, 83]

	Vémurafénib - Zelboraf[®] 240 mg Laboratoire Roche	Dabrafénib - Tafinlar[®] 50 mg – 75 mg Laboratoire GSK
AMM	17/02/2012	26/08/2013
Indication	Indiqué en <u>monothérapie</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	Indiqué en <u>monothérapie</u> ou en <u>association au tramétinib</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
Mécanisme d'action	Inhibiteur puissant de la protéine BRAF mutée V600	
Posologie	<u>960 mg deux fois par jour</u> , jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable	<u>150 mg deux fois par jour</u> , jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable
Toxicités	- Cutanées : tumeurs secondaires, photosensibilité, rash ... - Anomalies du bilan hépatique - Allongement du QT - ...	- Cutanées : tumeurs secondaires ... - Pyrexie - Oculaires : uvéite ... - ...
SMR	<u>Important</u>	<u>Important</u>
ASMR	<u>Modérée (III)</u> Tient compte de l'amélioration de la médiane de survie globale et de la survie sans progression, du profil de tolérance avec un sur-risque de cancers cutanés secondaires et du caractère ciblé du médicament.	<u>Insuffisante (V)</u> Dans la prise en charge actuelle du mélanome cutané non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

- Inhibiteurs de MEK

Les inhibiteurs de MEK, que sont le tramétinib et le cobimétinib, bloquent la voie de signalisation MAPK en aval de la protéine BRAF. De ce fait, ils sont également indiqués chez les patients porteurs d'une mutation de BRAF et viennent renforcer l'effet des inhibiteurs de BRAF. Le profil de toxicité de ces molécules est similaire, avec le plus souvent une toxicité oculaire et cardiaque.

Tableau 7 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de MEK [84-85]

	Cobimétinib - Cotellic® 20 mg Laboratoire Roche	Tramétinib - Mekinist® 0,5 mg – 2 mg Laboratoire Novartis
AMM	20/11/2015	30/06/2014
Indication	Indiqué <u>en association au vémurafénib</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	Indiqué <u>en association au dabrafénib</u> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
Mécanisme d'action	Inhibiteur sélectif et réversible de la protéine MEK	
Posologie	<u>60 mg une fois par jour, pendant 21 jours consécutifs puis 7 jours d'arrêt</u> , soit des cycles de 28 jours, jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable	<u>2 mg une fois par jour</u> , jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable
Toxicités	- Hémorragies - Oculaires : rétinopathie séreuse ... - Dysfonctions ventriculaire - Anomalies du bilan hépatique - ...	- Cutanées : rash, acné ... - Oculaires : uvéite ... - Hypertension artérielle - Anomalies du bilan hépatique - ...
SMR	<u>Important</u>	<u>Important</u>
ASMR	<u>Modérée (III)</u> En association au vémurafénib, dans la stratégie thérapeutique du mélanome cutané non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	<u>Modérée (III)</u> En association au dabrafénib, dans la stratégie thérapeutique du mélanome cutané non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

- Association inhibiteur de BRAF/inhibiteur de MEK : place dans la stratégie thérapeutique

L'arrivée des inhibiteurs de BRAF est apparue comme une réelle avancée dans la prise en charge du mélanome à un stade avancé, mais la survenue de résistances conduit à un échappement thérapeutique après quelques mois de traitement. L'association d'un inhibiteur de MEK à un inhibiteur de BRAF a montré des taux de réponse supérieurs à ceux observés avec un inhibiteur de BRAF seul, ainsi qu'une médiane de survie globale augmentée [86]. Bien que

l'association anti-MEK/anti-BRAF permette seulement d'augmenter le délai d'apparition de nouvelles résistances, elle est aujourd'hui la stratégie de première ligne dans la prise en charge du mélanome avancé non résecable ou métastatique porteur de la mutation V600. Dans les cas où cette bithérapie est contre-indiquée, c'est le vémurafénib en monothérapie qui fait office de première ligne.

d Immunothérapie : inhibiteurs de checkpoint

Les mélanomes sont des tumeurs cancéreuses considérées parmi les plus immunogènes⁴⁸ qui soient. Malgré ce, la tumeur a la capacité de se détourner progressivement de la réponse immunitaire antitumorale via son microenvironnement tumoral immunosuppresseur qui induit une tolérance et favorise la croissance tumorale. Grâce aux progrès dans la compréhension des interactions entre la cellule tumorale et le système immunitaire, de nouvelles thérapies visant à neutraliser ce microenvironnement tumoral ont été développées^[87].

Trois immunothérapies connues sous le nom d'inhibiteurs de checkpoint ont à ce jour l'AMM dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique. Il s'agit d'anticorps monoclonaux administrés par voie injectable, parmi lesquels on retrouve un inhibiteur du CTLA-4, l'ipilimumab, et deux inhibiteurs du PD-1, le nivolumab et le pembrolizumab.

L'arrivée de l'immunothérapie dans la stratégie thérapeutique quelques mois après celle des thérapies ciblées est alors venue renforcer l'arsenal thérapeutique notamment chez les patients atteints d'un mélanome avancé non porteurs de la mutation de BRAF. Cependant, des effets indésirables d'ordre immunologique jusqu'alors inconnus sont apparus. Parfois graves et difficiles à gérer car différentes de celles rencontrées habituellement avec chimiothérapies conventionnelles, ces toxicités constituent un défi pour le corps médical et modifient la prise en charge des patients.

⁴⁸ L'immunogénicité est la capacité d'un élément à provoquer une réponse immunitaire.

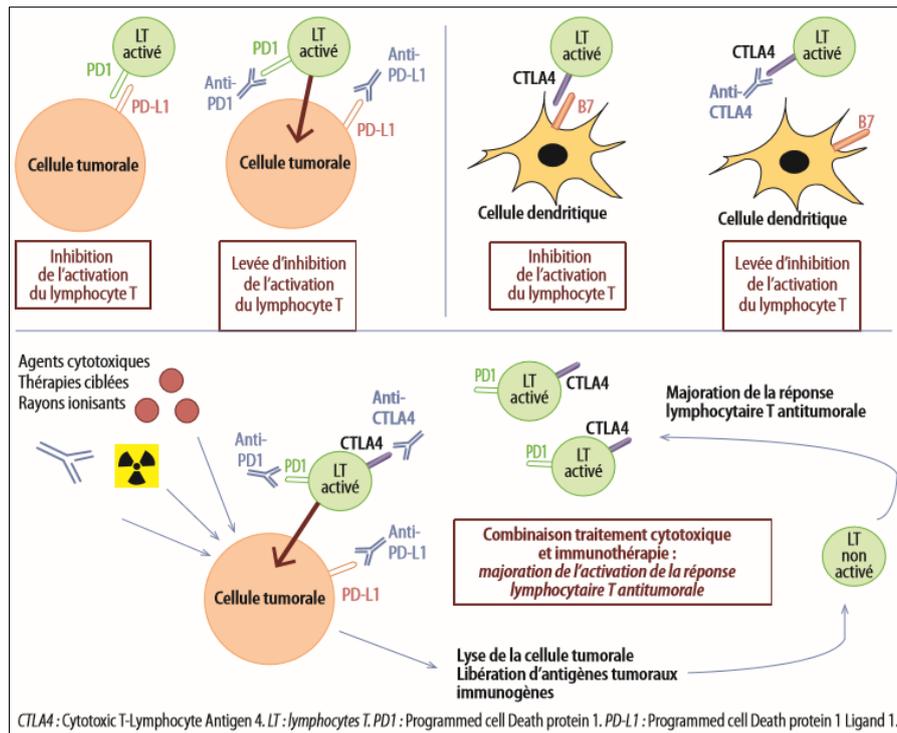


Figure 16 : Mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoint [87]

- Anti-CTLA-4

L'ipilimumab, un inhibiteur du CTLA4, est la première immunothérapie à avoir obtenu l'AMM dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Le CTLA-4 pour *Cytotoxic-T-Lymphocyte Antigen 4* est un antigène présent à la surface des lymphocytes T activés. Il s'agit d'un régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T dont le rôle est de contrôler l'intensité de la réponse immune en se fixant au récepteur B7 des cellules dendritiques. Dans le mélanome, cette réponse immune est diminuée au profit de la croissance tumorale. L'inhibition du CTLA-4 par l'ipilimumab bloque les signaux inhibiteurs de lymphocytes T. Ainsi, ce blocage augmente le nombre de lymphocytes T effecteurs qui se mobilisent pour amplifier leur attaque contre les cellules tumorales [88].

Le taux de réponse chez les patients traités est de l'ordre de 20 % seulement, cependant il s'agit de réponses prolongées dans le temps [89]. En cela, il constitue une révolution dans la prise en charge du mélanome avancé malgré un profil de toxicité qui limite son utilisation.

Tableau 8 : Principales caractéristiques de l'ipilimumab [90]

Ipilimumab – Yervoy®	
50 mg - 200 mg	
Laboratoire BMS	
AMM	13/07/2013
Indication	Indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes.
Posologie	<u>Une dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines</u> pour un total de 4 doses (soit 4 cycles)
Toxicités	Effets indésirables d'ordre immunologique pouvant être graves et contraindre à l'arrêt de traitement : gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, neurologiques, endocrinologiques
SMR	<u>Insuffisant</u>
	-Chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut BRAF de la tumeur) -En 2 ^{ème} ligne en présence de la mutation BRAF.
	<u>Important</u>
	- En 2 ^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation BRAF et - En 3 ^{ème} ligne et plus en présence de la mutation BRAF.
ASMR	<u>Insuffisant (V)</u>
	En l'absence de données méthodologiquement recevables documentant l'efficacité et la tolérance dans les conditions actuelles d'utilisation.

Actuellement, en raison de l'arrivée des immunothérapies anti-PD-1 et avec les thérapies ciblées, la monothérapie par ipilimumab n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé quel que soit le statut BRAF de la tumeur ou en deuxième ligne chez les patients BRAF mutés. Elle reste toutefois un traitement de deuxième ligne en l'absence de mutation BRAF et de troisième ligne en présence de mutation BRAF. En fonction du profil du patient (état général, comorbidités, taux de LDH, toxicités liées aux lignes antérieures de traitement, ...) les alternatives de l'ipilimumab sont la chimiothérapie et les soins de support.

- Anti-PD-1

Le PD-1 pour *Programmed Death protein 1* (récepteur de mort cellulaire programmée) est un régulateur négatif de l'activité des lymphocytes T impliqué dans le contrôle de la réponse immune. Cet antigène se trouve à la surface des lymphocytes T. Dans le mélanome, le PD-1 est activé par ses ligands situés à la surface des cellules tumorales (PD-L1 et PD-L2), ce qui permet à la cellule tumorale d'exercer son action immunosuppressive et favorise la croissance tumorale. Les anticorps anti-PD-1, nivolumab et pembrolizumab, viennent se fixer au récepteur

PD-1 et permettent la levée d'inhibition de l'activation des lymphocytes T. Ainsi, la réponse immune antitumorale est rétablie [87].

Tableau 9 : Principales caractéristiques des anti-PD-1 [91, 92]

	Nivolumab - Opdivo® 40 mg - 100 mg Laboratoire BMS	Pembrolizumab - Keytruda® 50 mg Laboratoire MSD
AMM	19/06/2015	17/07/2015
Indication	En <u>monothérapie</u> ou en <u>association avec l'ipilimumab</u> pour le traitement du mélanome au stade avancé (non résécable ou métastatique)	En <u>monothérapie</u> pour le traitement du mélanome au stade avancé (non résécable ou métastatique)
Posologie	<u>3 mg/kg</u> toutes les deux semaines, jusqu'à progression ou intolérance au traitement	<u>2 mg/kg</u> toutes les 3 semaines, jusqu'à progression ou intolérance au traitement
Toxicités	Effets indésirables d'ordre immunologique pouvant être graves et contraindre à la suspension ou l'arrêt du traitement : pneumopathies inflammatoires, colites, hépatites, néphrites, endocrinopathies...	
SMR	<u>Important</u> En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	<u>Important</u> En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique)
ASMR	<u>Modéré (III)</u>	<u>Mineure (IV)</u>

Actuellement, en raison de leur meilleur profil de tolérance et de leur meilleure efficacité par rapport à l'ipilimumab, les anti-PD-1 sont recommandés en première ligne de traitement en l'absence de mutation BRAF, mais leur place en première ligne chez l'ensemble des patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) est actuellement débattue. Ils sont recommandés en deuxième ligne de traitement en cas de présence de cette mutation chez des patients en rechute à un traitement par inhibiteur de BRAF et inhibiteur de MEK [93].

- Association anti-CTLA-4/anti-PD-1

L'association ipilimumab/nivolumab a obtenu une AMM le 11/05/2016. Chez les patients ayant une expression tumorale faible de PD-L1 et utilisée à la posologie de 1 mg/kg de nivolumab et 3 mg/kg d'ipilimumab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses puis dans un second temps de 3 mg/kg de nivolumab toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable, cette association a montré une augmentation de la survie sans progression

par rapport à la monothérapie par nivolumab. Cependant, cette association est à l'origine de nombreuses toxicités, et conduit à l'arrêt du traitement chez près d'un patient sur deux ^[73, 94].

De ce fait, cette association a obtenu un SMR important uniquement en première ligne chez les patients ECOG⁴⁹ 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. Cependant, malgré un gain en efficacité, cette association a obtenu une ASMR insuffisante (V) en raison d'une augmentation de la toxicité (arrêt de traitement pour événement indésirable chez environ un patient sur deux) chez des patients sélectionnés (99,8 % ayant un bon état général ou un état général conservé). À ce jour, cette association est considérée comme une option thérapeutique en première ligne ^[94].

Le développement considérable de l'arsenal thérapeutique contre le mélanome avancé, avec l'arrivée de réelles innovations de rupture, est venu bouleverser les stratégies de prise en charge mais s'est accompagné d'une envolée du prix de ces nouveaux médicaments sans précédent.

2 Accès à l'innovation et dépenses pharmaceutiques à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille depuis l'arrivée des nouveaux traitements du mélanome avancé non résecable ou métastatique.

Avec 3 400 lits répartis sur quatre sites, l'AP-HM est le troisième Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de France. Sur le site principal de l'AP-HM (Hôpital Timone) se trouve le service de Dermatologie, Vénérologie et Cancérologie Cutanée (DVCC), centre de référence régional de la prise en charge du mélanome. Ce service accueille chaque année plus de 1 000 patients atteints de mélanome. Les patients bénéficient d'une prise en charge optimale due en partie à l'accès précoce aux traitements innovants grâce à un centre d'essais thérapeutiques reconnu.

Depuis 2011, la prise en charge du mélanome avancé non résecable ou métastatique a considérablement évoluée grâce à l'arrivée de ces nouveaux traitements. Cependant, cette évolution a été accompagnée d'une hausse importante des coûts liés au traitement dans le service de DVCC.

⁴⁹ Score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) est une échelle pour évaluer l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par les patients atteints de cancer.

La deuxième partie de ce travail vise donc à faire un état des lieux de l'accès à ces médicaments innovants dans le traitement du mélanome avancé ou métastatique, et de l'évolution globale des dépenses pharmaceutiques d'anticancéreux à l'AP-HM et dans le service de DVCC de la Timone depuis 2011.

2.1 Matériels et méthode

Ce travail a été réalisé à partir des données du décisionnel de l'AP-HM et des données de consommations du logiciel métier Pharma[®] Computer Engineering (logiciel Pharma[®]) de 2011 à 2016.

Le décisionnel est réalisé chaque mois par le service financier de l'AP-HM à partir des données issues du logiciel métier e-Magh2. Toutes les données de consommations et de coûts sont extraites et exploitées dans un tableau croisé dynamique pouvant permettre leur exploitation par établissements, par pôles, par Unités Fonctionnelles (UF), par comptes, par classe de médicaments et par produits, entre autres.

Afin de faciliter les recherches, nous avons utilisé plusieurs filtres :

- par compte pour recueillir les données de consommations et de coûts de l'ensemble des médicaments (hors compte « médicaments radiopharmaceutiques » et compte « matières premières ») de l'AP-HM,
- par classe thérapeutique, en ne sélectionnant que la classe ATC⁵⁰ L01 correspondant à la classe regroupant tous les agents antinéoplasiques (anticancéreux) parmi lesquels figurent les médicaments utilisés dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique, pour voir l'évolution des consommations et des coûts de ces médicaments sur l'ensemble de l'AP-HM,
- par UF en gardant le filtre classe ATC L01 pour appréhender l'évolution des consommations et des montants de consommation à l'échelle du service de DVCC.

⁵⁰ La classification ATC pour classification Anatomique Thérapeutique et Chimique a été développée par l'OMS pour classer les médicaments et autres produits de santé. Elle permet de diviser les médicaments en plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques. Elle est classiquement utilisée pour construire les bases de données pour les médicaments.

Comparatif sur les Années de Référence des Consommations de Produits Pharmaceutiques par Pôles, Produits								
Années De Référence	2011 - 2012							
Mois	All							
Catégorie De Pôle	All							
Regroupement Compte	All							
Etablissement - Libellé	All							
Pôle - Libellé	All							
Service - Libellé	All							
UF - Libellé	All							
Compte - Libellé	All							
Classe Thérapeutique - Libellé	(Plusieurs éléments)							
Produit - Libellé	All							
	TZA							
	0							
Pôles - Produits	Montant année prec	Montant année	Ecart montant	% Evolution montant	Quantité année prec	Quantité année	Ecart quantité	% Evolution quantité

Figure 17 : Tableau décisionnel

Cependant, les données du décisionnel ne permettent pas à elles seules une analyse fine en fonction du statut du médicament. En effet, la plupart des médicaments innovants ont changé de statut au cours du temps. Ainsi, pour regarder au plus près les consommations d'anticancéreux (classe ATC L01) utilisés dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique, le travail a été complété des extractions du logiciel métier Pharma®.

Dans la présentation de nos résultats, nous débiterons par une analyse « macro » des consommations et des montants de consommations d'anticancéreux afin de donner une vue d'ensemble au sein de l'AP-HM et du service de DVCC. Puis, nous rentrerons dans le détail des consommations et des montants de consommations des anticancéreux dans le service de DVCC et en rétrocession, notamment à travers les différents statuts ATU, post-ATU, liste en sus, rétrocession, traitement compassionnel et traitement pris en charge au sein du GHS.

À noter que dans les résultats, les consommations de médicaments seront exprimées en Unité Commune de Dispensation (UCD) et les montants de consommations en euros (€).

De plus, il est à noter que dans ce travail, nous n'avons travaillé que sur des données chiffrées. Il n'a pas été mené d'analyse patient par patient.

2.2 Évolution des consommations et des montants de consommations de l'ensemble des médicaments et des anticancéreux sur l'AP-HM depuis 2011.

a Évolution des consommations

Entre 2011 et 2016, la consommation moyenne de médicaments sur l'ensemble de l'AP-HM a été de 20 197 769 UCD et la consommation moyenne d'anticancéreux de la classe ATC L01 a été de 122 864 UCD.

La consommation d'anticancéreux a représenté en moyenne 0,62 % des consommations de l'ensemble des médicaments sur l'AP-HM durant la période, entre 2011 et 2016.

Depuis 2013, le nombre d'UCD consommées tend à diminuer, hormis pour les anticancéreux où on peut observer à nouveau en 2016 une augmentation.

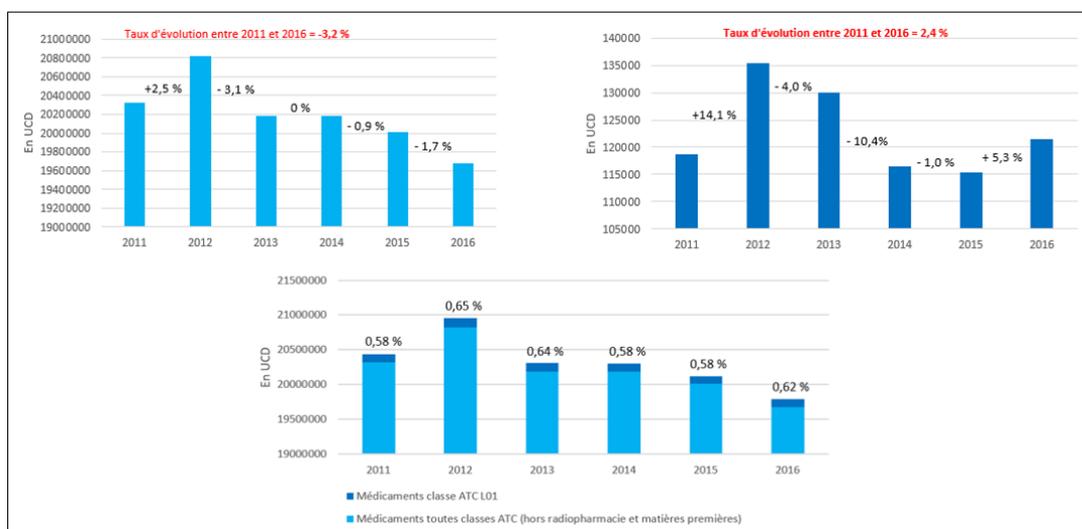


Figure 18 : Évolution des consommations à l'AP-HM de 2011 à 2016.

b Évolution des montants de consommation

Toutefois, si les anticancéreux ne représentent que 0,65 % de l'ensemble des médicaments consommés en UCD, il n'en est pas de même en termes de coût.

Entre 2011 et 2016, le montant moyen des consommations de médicaments sur l'ensemble de l'AP-HM a été de 113 294 662 euros ttc (Toutes Taxes Comprises). Ce budget n'a cessé d'augmenter entre 2011 et 2015, et s'est stabilisé en 2016. Ainsi, le taux d'évolution⁵¹ du montant des consommations a été de 37,3 %.

Concernant les anticancéreux, le montant moyen des consommations a été de 20 281 664 euros ttc sur la même période. L'augmentation a été régulière entre 2011 et 2015, mais une forte progression a été observée entre 2015 et 2016. Ainsi, le taux d'évolution du montant des consommations a été de 86,4 %.

Le montant des consommations de la seule classe ATC L01 a représenté 17,8 % du budget médicament de l'AP-HM durant la période 2011-2016. On peut noter qu'en 2016, la part du montant des consommations d'anticancéreux augmente fortement. Cette augmentation est

⁵¹ Formule du taux d'évolution = $\frac{\text{Valeur d'arrivée} - \text{Valeur de départ}}{\text{Valeur de départ}} \times 100$

certes liée à l'augmentation du nombre d'unités consommées dans cette classe, mais aussi en lien avec une augmentation des coûts des nouvelles thérapies.

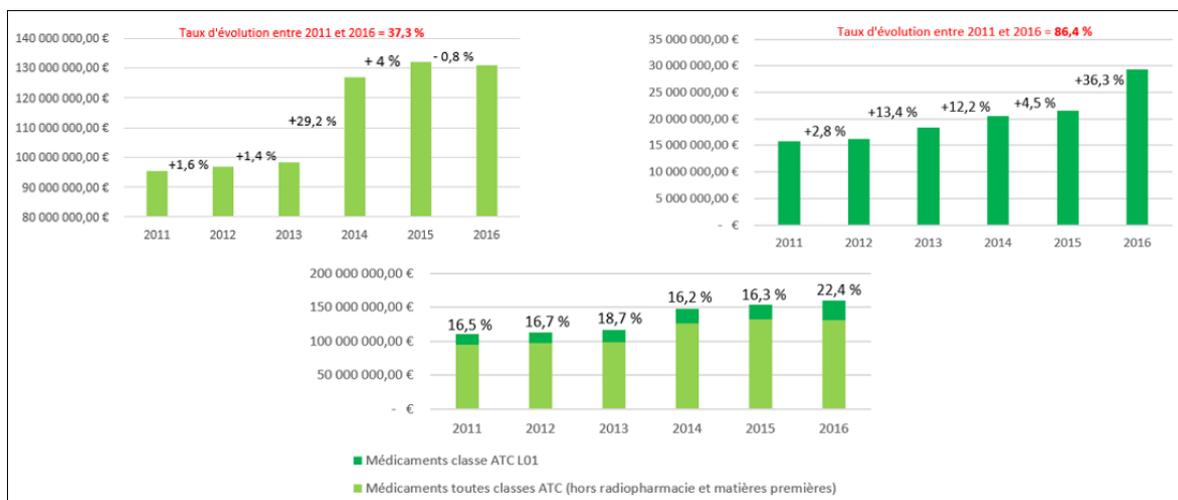


Figure 19 : Évolution du montant des consommations à l'AP-HM de 2011 à 2016

2.3 Évolution des consommations et des montants de consommations des médicaments de la classe ATC L01 à l'AP-HM et dans le service de dermatologie, vénéréologie et cancérologie cutanée depuis 2011.

a Évolution des consommations

Entre 2011 et 2016, l'évolution des consommations d'anticancéreux dans le service de DVCC a suivi globalement la même tendance que celle des anticancéreux sur l'ensemble de l'AP-HM. Si une diminution des consommations a été observée entre 2012 et 2015, on assiste en 2016 à une nouvelle augmentation.

En moyenne, les anticancéreux consommés dans le service de DVCC représentent 3,0 % de l'ensemble des anticancéreux consommés sur l'AP-HM. Mais cette part tend à augmenter depuis 2016 (4,0 %).

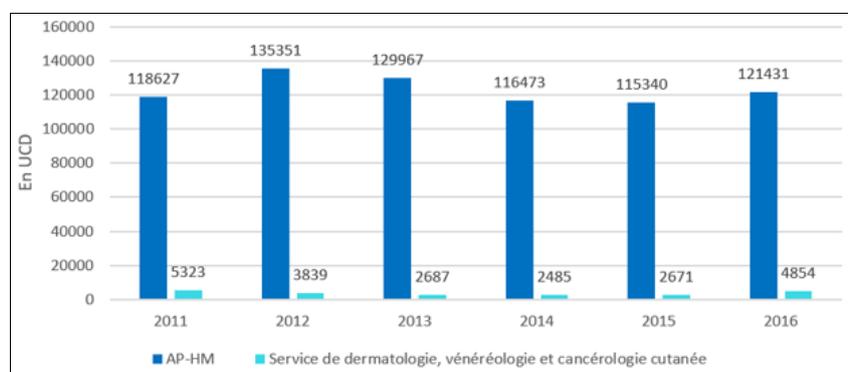


Figure 20 : Consommation d'anticancéreux à l'AP-HM et dans le service de dermatologie, vénéréologie et cancérologie cutanée

b Évolution des montants de consommations

Concernant les montants de consommations, ils n'ont fait qu'augmenter entre 2011 et 2016, tout comme la part du budget d'anticancéreux du service de DVCC au sein du budget global d'anticancéreux sur l'ensemble de l'AP-HM.

En effet, si sur cette période le budget moyen d'anticancéreux dans le service de DVCC représente 8,6 % du budget des anticancéreux de l'AP-HM, il n'a en réalité cessé d'augmenter d'une année à l'autre, passant ainsi de 0,9 % en 2011 à 18,4 % en 2016.

L'évolution des montants de consommation d'anticancéreux au sein du service de DVCC a été majeure et bien plus marquée que celle de l'ensemble des anticancéreux déjà importante (86,4 %). Sur la période de 2011 à 2016 cette évolution a été de 3 612 %, passant d'un montant de consommation de 145 702 euros ttc en 2011 à 5 408 997 euros ttc en 2016.

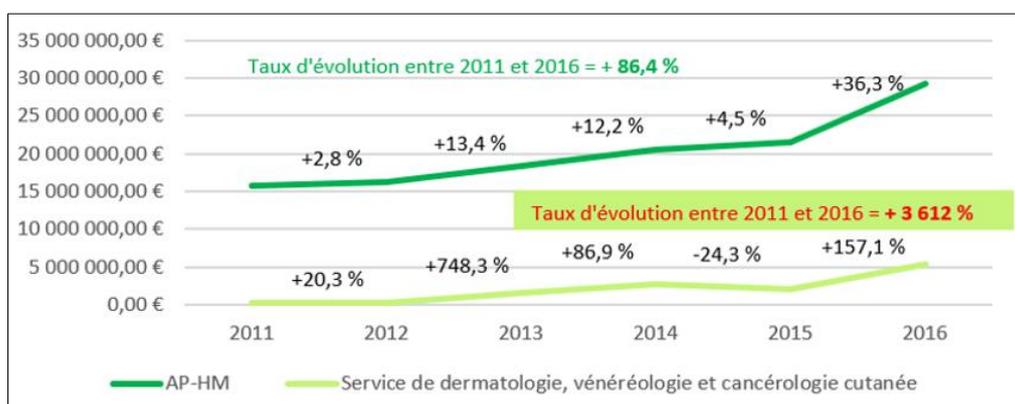


Figure 21 : Évolution des montants de consommations d'anticancéreux à l'AP-HM et dans le service de dermatologie, vénéréologie et cancérologie cutanée

2.4 Évolution des consommations et du montant des consommations des médicaments de la classe ATC L01 utilisés dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique depuis 2011.

Dans cette partie des résultats, nous avons tenu compte des consommations de médicaments de la classe ATC L01 utilisés dans le service de DVCC et des rétrocessions de thérapies ciblées utilisées uniquement dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction de leur statut. Il est à noter que les médicaments rétrocedés peuvent l'être dans toutes les PUI autorisées à avoir une activité de rétrocession. Ainsi, les chiffres ne tiennent pas compte des personnes suivies par le service de DVCC allant récupérer leur traitement dans un hôpital hors AP-HM.

a *Évolution des consommations*

Entre 2011 et 2016, les consommations en termes d'UCD ont été très variables en fonction de l'année. Cela s'explique en raison du changement de statut des molécules, et notamment celui des thérapies ciblées destinées aux patients ambulatoires. En effet, ces médicaments bénéficient durant une période transitoire du statut de médicaments rétrocédables et sont ainsi dispensés par la PUI avant leur possible commercialisation en pharmacie de ville.

En 2012, le vémurafénib, première thérapie ciblée indiquée dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique, a bénéficié du statut ATU jusqu'au 12 avril 2012 puis a été inscrit sur la liste de rétrocession avant sa commercialisation en ville le 2 février 2013. Ce changement de statut est mis en évidence par la forte augmentation des consommations entre 2011 et 2012 (+ 201,6 %) suivie de la forte diminution des consommations en rétrocession entre 2012 et 2013 (- 83,8 %).

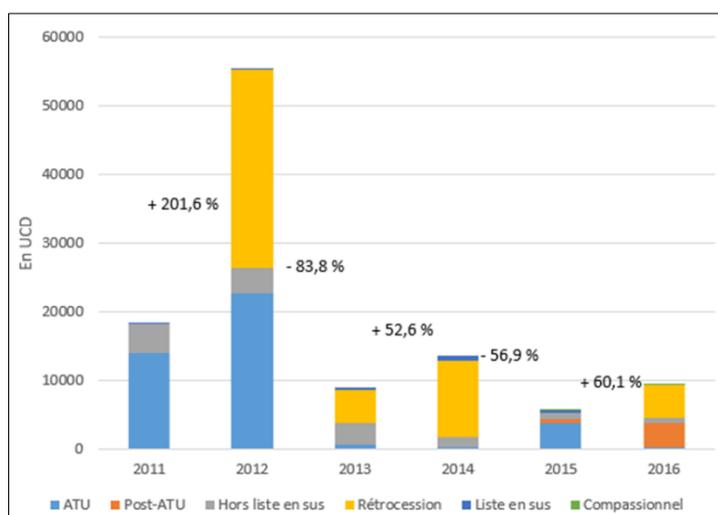


Figure 22: Évolution des consommations d'anticancéreux utilisés dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique à l'AP-HM depuis 2011.

De plus, nous pouvons observer que la part d'UCD consommées en fonction d'un statut varie grandement d'une année à l'autre indiquant l'évolution rapide du statut du médicament.

Nous pouvons constater la grande diminution de la part des consommations des médicaments ayant le statut de médicaments rétrocédables liée à leur passage en pharmacie de ville. Nous pouvons également constater dès 2015, l'apparition de consommations de médicaments bénéficiant du statut post-ATU. On note que les traitements compassionnels représentent une infime partie des consommations.

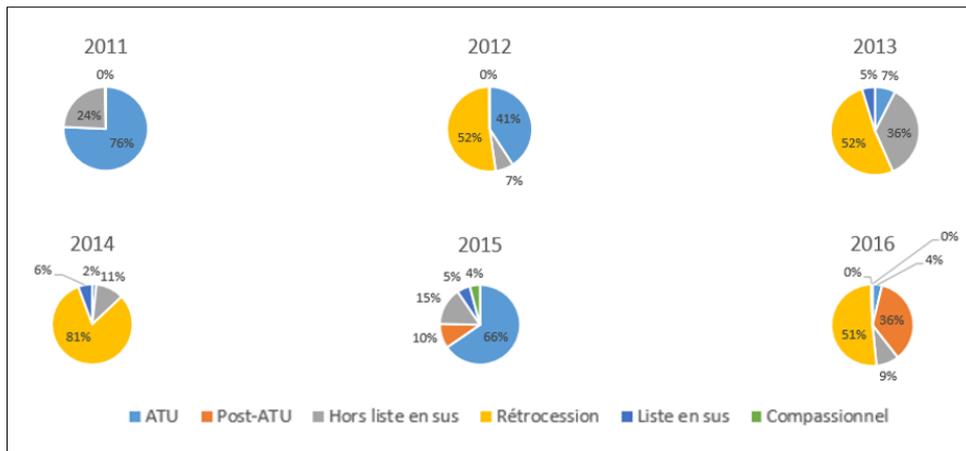


Figure 23 : Part des consommations d'anticancéreux utilisés dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction de leur statut de prise en charge.

b Évolution des montants de consommations

Si le statut des médicaments du mélanome avancé non résecable ou métastatique influence grandement l'évolution des consommations d'une année à l'autre notamment de par le passage en ville des spécialités destinées aux patients ambulatoires, cela ne se ressent en revanche pas sur les montants de consommations.

Entre 2011 et 2016, l'évolution du montant des consommations de ces spécialités a connu une forte augmentation. Ce sont les médicaments inscrits sur la liste en sus jusqu'en 2015, puis ceux ayant le statut de post-ATU depuis 2015 qui contribuent majoritairement à cette évolution.

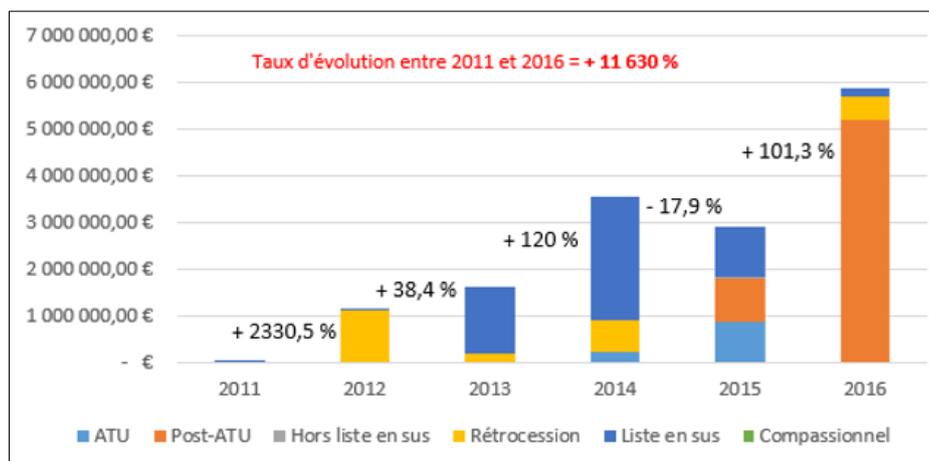


Figure 24: Évolution des montants de consommations des médicaments anticancéreux utilisés dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction de leur statut.

On peut voir que les médicaments sous ATU n'apparaissent pas sur les montants des dépenses jusqu'en 2014, alors qu'ils représentent une grande part des consommations. Ceci est lié à la gratuité de ces médicaments durant cette période. Inversement, c'est le montant des

consommations de médicaments inscrits sur la liste en sus qui représente la plus grosse part des dépenses, hormis en 2012 (médicaments rétrocédables) et 2016 (médicaments en post-ATU).

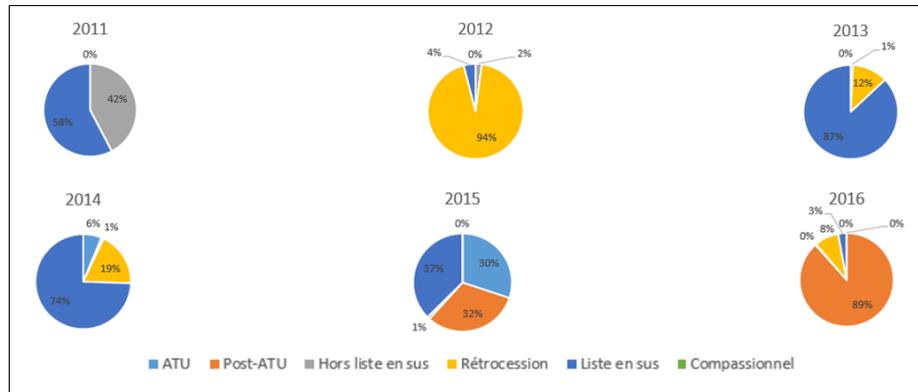


Figure 25: Part des montants de consommations des anticancéreux utilisés dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction de leur statut de prise en charge.

On peut noter que la consommation de médicaments en fonction de leur statut n'est pas corrélée à la part des montants de consommations en fonction du statut.

De plus le changement rapide de statut de ces médicaments complique la gestion de ces produits tant au niveau logistique qu'au niveau financier. Ainsi, la complexification du circuit administratif liée au passage du médicament par différents statuts peut être illustrée avec le nivolumab. En 28 mois, ce médicament est passé du statut d'ATU nominative au statut d'ATU de cohorte, puis a bénéficié du dispositif pérenne avant d'obtenir enfin son prix et son inscription sur la liste en sus le 27 décembre 2016.

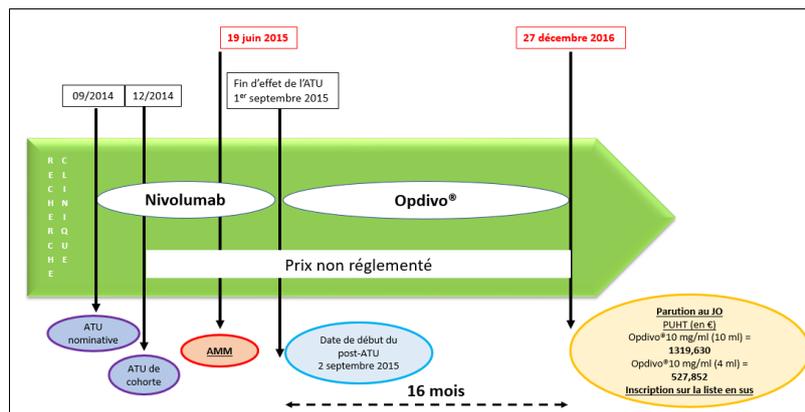


Figure 26 : Circuit administratif du nivolumab

2.5 Classement des médicaments utilisés dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique à l'AP-HM.

Depuis 2011, le nombre de molécules disponibles dans le traitement du mélanome a doublé, passant de quatre molécules à huit fin 2016. L'arrivée de ces nouveaux traitements a conduit à une évolution croissante des dépenses au cours du temps.

À travers ce classement, on peut voir qu'en termes d'UCD consommées ce sont les thérapies ciblées qui arrivent en tête de classement. En revanche, depuis leur arrivée en 2013 ce sont les immunothérapies qui occupent la première place au classement en termes de dépenses.

2011				2012				
Rang	Classement en terme d'UCD consommées		Rang	Classement en terme de valeur (€)		Rang	Classement en terme de valeur (€)	
1	Vémurafénib 240 mg	13 788	1	Fotémustine 200 mg	28 798	1	Vémurafénib 240 mg	1 096 643
2	Dacarbazine 100 mg	4 403	2	Dacarbazine 100 mg	21 139	2	Dacarbazine 100 mg	46 456
3	Ipilimumab 50 mg	116	3	Vémurafénib 240 mg	0	3	Fotémustine 200 mg	20 658
4	Fotémustine 200 mg	62	4	Ipilimumab 50 mg	0	4	Ipilimumab 50 mg	0
2013				2014				
Rang	Classement en terme d'UCD consommées		Rang	Classement en terme de valeur (€)		Rang	Classement en terme de valeur (€)	
1	Vémurafénib 240 mg	3 686	1	Ipilimumab 50 mg	1 379 881	1	Dabrafénib 75 mg	11 282
2	Dacarbazine 100 mg	3 205	2	Vémurafénib 240 mg	139 581	2	Dacarbazine 100 mg	996
3	Dabrafénib 75 mg	1 632	3	Dabrafénib 75 mg	56 604	3	Ipilimumab 50 mg	734
4	Ipilimumab 50 mg	378	4	Fotémustine 200 mg	21 834	4	Vémurafénib 240 mg	388
5	Fotémustine 200 mg	47	5	Dacarbazine 100 mg	12 435	5	Pembrolizumab 50 mg	224
						6	Fotémustine 200 mg	31
						1	Ipilimumab 50 mg	2 622 949
						2	Dabrafénib 75 mg	665 221
						3	Pembrolizumab 50 mg	221 157
						4	Vémurafénib 240 mg	14 693
						5	Fotémustine 200 mg	14 401
						6	Dacarbazine 100 mg	3 864
2015				2016				
Rang	Classement en terme d'UCD consommées		Rang	Classement en terme de valeur (€)		Rang	Classement en terme de valeur (€)	
1	Cobimétinib 20 mg	2 604	1	Ipilimumab 50 mg	1 088 500	1	Cobimétinib 20 mg	5 229
2	Nivolumab 100 mg	1 542	2	Pembrolizumab 50 mg	1 011 569	2	Nivolumab 100 mg	2 115
3	Pembrolizumab 50 mg	535	3	Nivolumab 100 mg	783 914	3	Pembrolizumab 50 mg	1 257
4	Dacarbazine 100 mg	471	4	Dabrafénib 75 mg	17 750	4	Dacarbazine 100 mg	470
5	Ipilimumab 50 mg	311	5	Vémurafénib 240 mg	3 539	5	Vémurafénib 240 mg	278
6	Dabrafénib 75 mg	302	6	Dacarbazine 100 mg	2 385	6	Ipilimumab 50 mg	48
7	Vémurafénib 240 mg	120	7	Fotémustine 200 mg	2 322	7	Dabrafénib 75 mg	26
8	Fotémustine 200 mg	5	8	Cobimétinib 20 mg	0	8	Fotémustine 200 mg	4
						1	Nivolumab 100 mg	3 068 437
						2	Pembrolizumab 50 mg	2 113 330
						3	Cobimétinib 20 mg	494 274
						4	Ipilimumab 50 mg	167 899
						5	Vémurafénib 240 mg	8 189
						6	Dacarbazine 100 mg	2 399
						7	Fotémustine 200 mg	1 857
						8	Dabrafénib 75 mg	1 525

Figure 27 : Classement des médicaments du mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction du nombre d'UCD consommées et des montants de consommations

2.6 Coût de traitement

Afin de se rendre compte du coût de ces nouveaux traitements innovants, nous avons calculé le coût d'un mois ou d'un cycle de traitement pour un patient pesant 70 kilogrammes (kg) ou présentant une surface corporelle de 1,8 m².

En 2016, le coût moyen d'un mois de traitement par les nouvelles thérapies (immunothérapies + thérapies ciblées) est trente-cinq fois plus élevé que celui des chimiothérapies conventionnelles.

Ce sont les associations de thérapies ciblées (anti-BRAF / anti-MEK) qui ont le coût de traitement mensuel le plus élevé. Mais au niveau hospitalier ce sont les coûts de traitement par immunothérapie qui pèsent le plus lourd sur les dépenses.

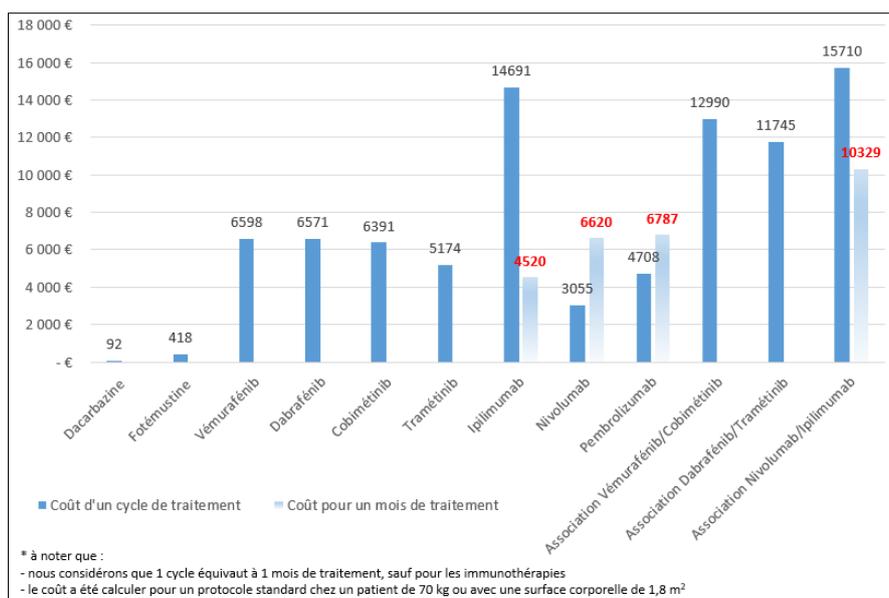


Figure 28 : Coût d'un cycle de traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique en 2016.

2.7 Discussion autour des résultats

D'une manière générale, on assiste depuis 2011 à une augmentation des montants de consommations de l'ensemble des médicaments sur l'AP-HM. Cependant, on constate que la part représentée par la seule classe ATC L01 augmente au sein de ce budget alloué aux dépenses de médicaments.

Les données du décisionnel nous permettent ainsi d'avoir une vision d'ensemble rétrospective des évolutions et sont une aide précieuse pour les établissements de santé notamment pour le remboursement. Mais lorsqu'on s'intéresse de plus près à une classe de médicaments, on peut se rendre compte de la grande difficulté à obtenir des données exhaustives à travers les seules extractions du logiciel métier e-Magh2. Ainsi, le recours au logiciel Pharma® pour réaliser une analyse plus fine produit par produit est nécessaire.

Au cours de ce travail, nous nous sommes retrouvés confrontés à l'inadaptation des extractions de données en fonction de l'évolution du statut d'un médicament au cours du temps. Ces dernières années, les logiciels métier, servant à l'extraction de données de consommations, ne se sont pas adaptés à la mise en place de nouveaux dispositifs visant à financer le flux soutenu d'innovations pharmaceutiques dans la prise en charge des cancers.

En effet, lors de la réalisation mensuelle du décisionnel, les extractions sont faites par comptes financiers de spécialités pharmaceutiques. L'extraction par compte constitue une base pour la répartition des enveloppes de financement (liste en sus, financement MERRI ...) [95]. Or, la complexification récente du circuit administratif des médicaments innovants et notamment le

passage rapide d'un statut de prise en charge à un autre complique la gestion des données permettant les remboursements des établissements de santé.

Depuis 2014, le dispositif pérenne permet de financer les médicaments ayant le statut post-ATU. Cependant, ces médicaments continuent d'être pris en charge par la dotation MERRI. Lors du passage du statut ATU au statut post-ATU d'un médicament, la fiche produit dans le logiciel Pharma[®] doit être modifiée. En effet, ce médicament passe du compte « Médicaments ATU T2A » (compte 60213) au compte « Médicaments AMM hors liste » (compte 60211). En revanche, ce médicament n'est pas pris en charge au sein du GHS mais par la dotation MERRI. Pour résumer, on se retrouve alors avec un médicament bénéficiant d'une AMM mais financé par la même enveloppe permettant le remboursement des médicaments sous ATU. Au niveau du logiciel métier e-Magh2 rien ne permet de distinguer les médicaments en post-ATU des médicaments avec AMM pris en charge au sein des GHS.

Au début de la mise en place de ce dispositif, des transmissions de données nécessaires pour le financement de ces médicaments n'ont pas été faites et ont conduit à des non remboursements. Au vu des coûts de ces nouvelles thérapeutiques, leur non remboursement pèse lourd sur le budget des établissements de santé. Afin de pallier à ce problème, les fiches produits du logiciel Pharma[®] continuent de rester cochées « ATU » malgré le fait que le compte qui leur est attribué soit celui « Médicaments AMM hors liste ». Ainsi, l'extraction de données du logiciel Pharma[®] pour ces médicaments permet de transmettre les données nécessaires aux remboursements.

Bien que l'AP-HM ait stipulé la demande d'évolution du logiciel métier Pharma[®] afin de permettre une extraction et une transmission sécurisées des données pour les remboursements aux organismes payeurs, à ce jour aucune évolution n'a été mise en place.

Par conséquent, la difficulté liée aux différents statuts de prise en charge des médicaments innovants nécessite une collaboration pluridisciplinaire au sein des établissements de santé entre notamment les pharmaciens hospitaliers chargés de la gestion de ces médicaments innovants, le service financier et le contrôle de gestion en charge des transmissions vers l'organisme payeur.

Discussion

En France, les médicaments innovants arrivent prioritairement par les établissements de santé. Le contexte récent montre que ce flux soutenu d'innovations thérapeutiques est associé à des prix toujours plus élevés malgré les contraintes de l'équilibre financier du système d'assurance maladie.

D'une manière générale, à travers l'exemple du mélanome et de sa prise en charge, c'est la problématique du coût des médicaments innovants dans le traitement des cancers qui est posée. En effet, depuis quelques années le bouleversement des schémas de prise en charge de certains cancers contribue à une augmentation interpellante des dépenses pharmaceutiques dans les établissements de santé. Actuellement, les innovations thérapeutiques coûteuses en oncologie relèvent du domaine du médicament. En effet, la stratégie thérapeutique du cancer a connu un virage sans précédent avec tout d'abord l'arrivée des thérapies ciblées et l'émergence du concept de « médecine personnalisée », puis plus récemment, l'immunothérapie.

Or si ces révolutions thérapeutiques constituent de réels espoirs pour les patients, il n'en demeure pas moins que le changement d'échelle vertigineux des coûts de traitements inquiète et amène les autorités compétentes et les professionnels de santé à mettre en œuvre, chacun à leur échelle, de nouvelles mesures visant à garantir un accès aux traitements.

La loi « Hôpital, Patient, Santé et Territoire » (loi HPST) n°2009-879 du 21 juillet 2009 a confié aux Commissions Médicales d'Établissement (CME) l'élaboration de la politique du médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (DMS) au sein de leur établissement de santé^[96]. En 2011 à l'AP-HM, le Comité de Sécurisation des Produits de Santé⁵² (COSEPS) a été créé. À son niveau, le COSEPS vise à contenir l'hémorragie des dépenses. Il agit principalement au niveau des prescripteurs en prônant l'importance du bon usage des traitements. De plus, à chaque fois qu'un nouveau médicament innovant arrive sur le marché, une évaluation sur l'impact budgétaire attendu est conduite. En revanche, sa marge de manœuvre reste faible en

⁵² Le COSEPS est composé d'un bureau de 12 membres comprenant des médecins, des pharmaciens, des soignants et des administratifs. Ce bureau s'appuie sur cinq groupes de travail consacrés au référencement des médicaments, au référencement des DMS, à la politique des antibiotiques et des anti-infectieux, à la révision du livret thérapeutique, et au bon usage des médicaments et des DMS, à la lutte contre la iatrogénie et l'information des professionnels de santé.

matière d'action sur le prix de ces médicaments. En effet, dans la majeure partie des cas le nouveau médicament ne présente pas d'alternative thérapeutique possible et le laboratoire est en position de force dans le processus de négociation du prix.

À son niveau le pharmacien hospitalier veille également au bon usage de ces nouvelles thérapeutiques auprès des prescripteurs, lors de la validation et de la dispensation du médicament. Mais il peut également donner des règles de bon usage directement auprès des patients, notamment pour les traitements par thérapies ciblées, au cours de consultations pharmaceutiques ou bien de séances d'éducation thérapeutique.

Mais si le rôle des établissements de santé, à un niveau local, tend à se limiter au bon usage des médicaments innovants, c'est à l'échelle nationale que les autorités compétentes tentent de mettre en œuvre de nouveaux dispositifs afin de maintenir un accès aux soins pour tous.

C'est dans ce contexte, que les évaluations médico-économiques ont été mises en place.

Suite à la LFSS de 2008, la première mesure prise par les autorités compétentes a été de créer la CEESP pour répondre à la nouvelle mission médico-économique confiée à la HAS sur les stratégies de santé. Mais ce n'est qu'en octobre 2012, dans le cadre de la LFSS de 2012⁵³, que ses missions ont été précisées en incluant l'Évaluation Médico-Économique (EME) des produits de santé, c'est-à-dire la mesure de l'intérêt pour la société d'une nouvelle stratégie ou d'un nouveau produit par rapport à l'existant en comparant le résultat obtenu avec les moyens employés (coût) ^[97]. Ainsi, depuis le 3 octobre 2013, des avis d'efficience⁵⁴ sont requis pour les médicaments : annoncés comme innovant par l'industriel, revendiquant une ASMR majeure (I), importante (II) ou modérée (III), et, susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie avec un chiffre d'affaire prévisionnel supérieur à 20 millions d'euros après deux ans de commercialisation toutes indications confondues ^[98]. L'enjeu de ces avis d'efficience est de guider le choix de financement par la collectivité et d'aider à la définition du « juste prix » du médicament. Les évaluations médico-économiques ont été mises en place comme aide à la décision dans la fixation du prix par le CEPS et à ce jour, les conclusions émises par la CEESP dans les avis d'efficience ont seulement un rôle informatif.

⁵³ Décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 – Article R-161-71-1 du Code de la Santé Publique.

⁵⁴ Les avis d'efficience à travers l'évaluation médico-économique ont objet de répondre à la question : quel est le surcoût à prévoir pour la société au regard des bénéfices attendus pour la santé ? La perspective de l'analyse est une approche collective. Ce résultat est exprimé par un Ratio Différentiel Coût/Résultats faisant suite à une analyse des résultats obtenus avec le nouveau médicament comparé à ceux d'autres stratégies médicales concurrentes.

Mais en 2014, la mise sur le marché du sofosbuvir, premier antiviral à action directe dirigé contre le virus de l'hépatite C, ayant un coût très élevé (dépenses estimées à près de 1 milliard d'euros par an) malgré un Ration Différentiel Coûts Résultats (RDCR) raisonnable, a soulevé la question de la soutenabilité financière^[99]. Ainsi le rapport 2014 de l'Inspection Générale des Affaires de Soins (IGAS) sur l'évaluation médico-économique en santé, et, en 2015 le rapport Polton sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments recommandent l'ajout des Analyses d'Impact Budgétaire⁵⁵ (AIB) à l'analyse coûts/résultats^[36, 100, 101, 102]. De plus, dans l'accord-cadre de janvier 2016 entre Les Entreprises du Médicaments (LEEM) et le CEPS, il est écrit à l'article 9 que « *Les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est supérieur à 50 M€ doivent en outre avoir fourni à la CEESP et au Comité une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique.* », ce qui est en application depuis décembre 2016^[103]. En étant destiné à l'industriel et au CEPS, l'analyse d'impact budgétaire aurait des objectifs contractuel et prédictif en éclairant les processus de négociations du prix^[99].

Cependant malgré les mesures entreprises, la France est tenue de se référer au prix européen⁵⁶ d'un médicament dès l'instant où celui-ci obtient un niveau d'ASMR élevé (I à III) sans réserve majeure sur l'avis d'efficience.

Mais en parallèle du problème du prix de ces nouvelles thérapeutiques, c'est la question de leur efficacité qui se pose également, particulièrement dans le domaine de la cancérologie. Contrairement aux antiviraux à action directe, qui ont réellement révolutionné la prise en charge des patients atteint de l'hépatite C et qui permettent la guérison de la maladie après seulement trois mois de traitement, les médicaments innovants utilisés dans le cancer ne permettent pas encore à ce jour de guérir les patients atteints de maladies localement avancées ou métastatiques. De plus, le prix est fixé de façon globale pour un médicament donné. Il ne tient pas compte de l'indication, or en cancérologie on observe de grande variation d'efficacité en

⁵⁵ L'AIB est une approche financière destinée à estimer à court ou moyen terme les conséquences financières annuelles liées à l'introduction d'une intervention de santé, le cas échéant, liées à la mise sur le marché d'un médicament innovant. Elle vise à répondre à la question : le poids de la dépense est-il soutenable par la dépense publique ? Le point de vue adopté ici est celui de l'assurance maladie. Le modèle d'impact budgétaire compare les agrégats de dépenses de santé incluant ou non l'innovation thérapeutique. La différence entre les deux agrégats de dépenses de santé permet l'estimation de l'impact budgétaire de l'innovation

⁵⁶ Stratégie du « corridor de prix européen » : elle permet la garantie des prix européens. Pour les médicaments bénéficiant d'un ASMR élevé (1 à 3) et ce pendant 5 ans, le prix fixé ne peut pas être inférieur au prix le plus bas pratiqué par les quatre principaux pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie) sauf si une réserve majeure est émise dans l'avis d'efficience.

fonction de l'indication. Cette incertitude à l'égard de l'efficacité de ces nouveaux traitements fait donc émerger la notion d'efficience. Le progrès médical dans le domaine de la cancérologie a donc un impact inflationniste car il suit la loi des rendements décroissants. Cette loi se base sur le principe qu'au plus on soigne de maladies, au plus il est difficile de soigner les maladies restantes car elles sont plus complexes et la population cible est plus restreinte. Par conséquent, il est nécessaire d'investir toujours plus en Recherche et Développement (R&D) alors que les des gains en espérance de vie sont de plus en plus faibles ^[4].

L'engouement actuel pour les nouvelles thérapeutiques anticancéreuses s'accompagne d'une mise à disposition précoce de ces médicaments, pour lesquels une grande incertitude autour du nombre de répondeurs demeure. La mise en place d'évaluation en vie réelle est donc un enjeu majeur afin de connaître les gains réels en termes de taux de rémission et de survie globale. Des pistes de réflexion évoquent la possibilité de relier le prix du médicament à son efficacité en vie réelle, la rémunération se basant alors sur un paiement à la performance. Actuellement, le laboratoire Roche[®] développe le projet PRM (Modèles de Remboursement Personnalisé) qui préconise la valorisation des médicaments sur la base des données d'utilisation observées en vie réelle ^[104].

Le prix élevé des innovations constitue donc à l'heure actuelle un défi majeur pour notre système de santé dans la mesure où il est nécessaire de :

- continuer la recherche et le développement des nouvelles thérapies innovantes,
- garantir l'accès aux soins pour tous,
- maintenir la soutenabilité de la dépense.

Ainsi, les prix élevés des nouveaux médicaments innovants posent de nombreuses questions et font craindre à court ou moyen termes la sélection de bénéficiaires potentiels pour ces traitements.

Dans ce contexte et devant l'incertitude suscitée, on compte de nombreuses réactions venant notamment du corps médical (Tribune signée par 110 cancérologues français pour lancer un appel contre le coût des traitements parue dans le journal *Le Figaro* le 14 mars 2016 ; campagne choc pour dénoncer le prix des médicaments dévoilée par l'organisation non gouvernementale Médecin du monde le 13 juin 2016 ...) et une nouvelle question se pose : le prix du médicament peut-il être un frein à l'accès à l'innovation ?

Conclusion

L'évolution récente de l'arsenal thérapeutique dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique a modifié considérablement la prise en charge des patients et amélioré leur pronostic. Mais si la dynamique de la recherche dans cette pathologie doit être saluée, le prix de vente de ces nouveaux médicaments innovants est souvent dissocié des standards historiques et nécessite une adaptation tant au niveau local que national pour contenir l'hémorragie liée aux dépenses de santé tout en facilitant l'accès pour les patients. Ainsi, nous avons pu constater l'impact considérable de l'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques à l'échelle de l'AP-HM entre 2011 et 2016 avec une explosion de 3 612% du montant des consommations dans le seul traitement du mélanome à un stade qui ne représente pourtant que 10% de la pathologie.

« En 2005, un médicament contre le cancer qui prolongeait la vie de cinq mois coûtait 50 000 francs⁵⁷. Aujourd'hui, le traitement le plus performant coûte 120 000 francs pour une nouvelle prolongation de quatre mois » déclarait Agnes Buzyn alors Présidente de la Haute Autorité de Santé lors d'un forum à Genève en octobre 2016.

Un nouveau modèle économique apportant plus de transparence s'avère donc indispensable d'autant plus que l'apparition de nouvelles toxicités, notamment chez les patients bénéficiant d'un traitement par immunothérapie, tend à remettre en cause le postulat (revendiqué par le laboratoire), selon lequel ces nouvelles thérapies sont à l'origine d'une diminution des coûts liés au traitement par chimiothérapie conventionnelle. Des études sur le coût complet de la prise en charge des patients intégrant ces effets secondaires nécessiteraient donc d'être prises en compte.

Par ailleurs, en raison de l'issue dramatique de cette pathologie et face à l'efficacité spectaculaire observée chez certains patients souvent jeunes, le corps médical est souvent tenté de prescrire ces nouveaux médicaments à des patients parfois en fin de vie. La question du renoncement aux soins prend alors tout son sens face à l'envolée des prix de ces médicaments mais elle nécessite un accompagnement. C'est ce qui ressort des discussions que nous avons pu avoir avec les spécialistes de cette discipline. Cette question fera l'objet d'un prochain travail.

⁵⁷ Francs Suisses soit 50 000 francs suisses = 43 118 euros et 120 000 francs suisses = 103 482 euros.

La question est d'autant plus importante que ces mêmes thérapeutiques sont en train d'émerger dans le traitement du cancer du poumon, aujourd'hui première cause de décès par cancer en France et dans le monde.

Ainsi au travers de l'exemple du mélanome, c'est toute la problématique liée au coût de prise en charge du cancer et plus particulièrement aux coûts des nouvelles thérapeutiques du cancer qui peut être résumée.

Bibliographie

1. Compte-rendu de la séance tri-académiques "Innovation thérapeutique". Académie Nationale de Pharmacie - 11 juin 2013. www.acadpharm.org, consulté le 01/04/2017
2. INSEE - Définitions, méthodes et qualité - Innovation - Publié le 13/10/2016 - www.insee.fr, consulté le 01/04/2017
3. Manuel d'Oslo : Principes directeurs proposés pour le recueil et l'interprétation des données sur l'innovation technologique - 3ème édition. www.oecd.org, consulté le 01/04/2016
4. Gonçalves A, Maraninchi D et Marino P. Médicaments du cancer : quelles innovations et à quel prix ? Bull Cancer 2016 ; 103 : 361-367
5. Code de la santé publique - Article L5111-1. www.legifrance.gouv.fr, consulté le 30/04/2017
6. Pajares y Sanchez C et Saout C. Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants. Les avis du CESE- Janvier 2017. www.lecese.fr, consulté le 30/04/2017
7. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 2001 ; 344:783-92
8. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I et Ishitsuka H. Desig of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 56fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer, vol. 34, No 8, pp. 1274-1281, 1998
9. Woronoff-Lemsi MC, Limat S, Husson MC et al. Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de

méthodologie. Fiche CNHIM Dossier 2000, XXI, 1.

10. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide : IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from : <http://globocan.iarc.fr>.
11. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015/Etat des lieux et enjeux, appui à la décision, INCa, juillet 2016. www.e-cancer.fr, consulté le 03/07/2017
12. Thérapies ciblées : modes d'action. INCa. www.e-cancer.fr, consulté le 03/07/2017
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 783-92.
14. Iressa 250 mg. Avis de la Commission de la Transparence du 04 novembre 2015. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 03/07/2017
15. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2129-39.
16. Pennock GK, Chow LQM. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment. *The Oncologist* 2015 ; 20 : 812-22.
17. Ostrand-Rosenberg S. Immune surveillance : a balance between pro- and anti-tumor immunity. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 february ;18(1) : 11-18.
18. Chen D, Mellman I. Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39, july 25,2013.

19. Immunothérapie : mode d'action. INCa. www.e-cancer.fr, consulté le 03/07/2017
20. Avis de la commission de la transparence 19 novembre 2014 Yervoy 5mg/ml. Consulté le 03/07/2017
21. Les nouveaux horizons de la prise en charge du cancer : les territoires ont des idées. Livre blanc BMS - Septembre 2016. www.debat-innovation-cancer.fr, consulté le 03/07/2017
22. IMS health institute. Developments in cancer treatments, market dynamics, patient access and value. Global Oncol Trend Rep 2015.
23. L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux. Naissance et vie du médicament - 04/05/2011. LEEM, www.leem.org, consulté le 28/08/2017.
24. Historique de la politique du médicament en France - Mars 2017- www.irdes.fr. Consulté le 08/07/2017
25. L'AMM et le parcours du médicament. ANSM - www.ansm.sante.fr, consulté le 08/07/2017
26. Evaluation clinique chez l'homme : sécurité et efficacité. Inserm. www.inserm.fr, consulté le 30/08/2017.
27. Rapport d'activité 2015. ANSM - ansm.sante.fr consulté le 05/09/2017
28. Les cancers en France en 2016, l'essentiel des faits et chiffres. INCa. www.e-cancer.fr, consulté le 08/09/2017
29. Rapport scientifique 2014/2015. INCa, Octobre 2015. www.e-cancer.fr, consulté le 08/09/2017
30. Programme AcSé. INCa, www.e-cancer.fr, consulté le 04/09/2017.

31. Buzyn A, Blay JY, Hoog-Labouret N, Jimenez M, Nowak F, Le Deley MC, Pérol D, Cailliot C, Raynaud J et Vassal G. Equal acces to innovative therapies and precision cancer care. *Nature Reviews Clinical Oncology* 13, 385-393 (2016)
32. Qu'est qu'une autorisation temporaire d'utilisation. ANSM, ansm.sante.fr, consulté le 04/09/2017.
33. Autorisations temporaires d'utilisation. Ministère des Solidarités et de la Santé, solidarites-sante.gouv.fr, consulté le 06/09/2017
34. Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation. ANSM,- Septembre 2014. ansm.sante.fr, consulté le 04/09/2017.
35. Fiche d'information - Pharmacie sous Autorisation Temporaire d'Utilisation. Assurance Maladie - 06/03/2017
36. D. Polton. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Novembre 2015.
37. La commission de la transparence. HAS - 2014. www.has-sante.fr, consulté le 10/07/2017
38. Delval C. ATU, RTU, essais cliniques - Points de situation. ANSM. ansm.sante.fr, consulté le 09/09/2017.
39. La tarification à l'activité - présentation des grandes lignes de la réforme. Ministère des Solidarités et de la Santé, solidarites-sante.gouv.fr, consulté le 12/09/2017.
40. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précision sur le décret "liste en sus". Ministère des Solidarités et de la Santé, solidarites-sante.gouv.fr, consulté le 12/09/2017.
41. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DSS/2016/267 du 30 août 2016 relative à la radiation d'indications thérapeutiques d'AVASTIN® bevacizumab de la liste en sus et aux

modalités d'accompagnement financier dans ces indications.
circulaire.legifrance.gouv.fr, consulté le 18/09/2017.

42. Journal Officiel de la République Française - n°102 du 30 avril 2017.
www.legifrance.gouv.fr, consulté le 18/09/2017
43. Duhamel G et Morelle A. Rapport d'évaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé.
IGAS, www.igas.gouv.fr - Avril 2012, consulté le 12/09/2017
44. Recommandations Temporaires d'Utilisation - Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM. ANSM, ansm.sante.fr - Octobre 2014, consulté le 09/09/2017.
45. Recommandation Temporaire d'Utilisation. Ministère des Solidarités et de la Santé, solidarites-sante.gouv.fr, consulté le 09/09/2017.
46. Rapport d'activité 2016. ANSM. ansm.sante.fr, consulté le 09/09/2017.
47. Qu'est-ce qu'un programme d'usage compassionnel ? EURODIS. www.eurordis.org, consulté le 12/09/2017
48. Médicaments rétrocédés - Rétrocession. Ministère des Solidarités et de la Santé. solidarites-sante.gouv.fr, consulté le 20/09/2017.
49. MacKie RM, Hauschild A and Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. Ann Oncol 2009 ; 20 : 1-7.
50. Cancers cutanées. OMS. www.who.int, consulté le 05/08/2017.
51. Epidémiologie des cancers cutanées. INCa. www.e-cancer.fr, consulté le 05/08/2017.

52. Les différents types de cancers de la peau. Syndiat National des Dermatologues-Vénérologues. www.syndicatdermatos.org, consulté le 05/08/2017
53. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz Joachim, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW and Bray F. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008 _ are recent generations at higher or lower risk ? *Int. J. Cancer* : 132, 385-400 (2013)
54. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR and Alaibac M. Melanoma : epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo* 2014 ; 28 : 1005-1012.
55. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France. Etude à partir des registres des cancer du réseau Francim, Partie 1 - Tumeurs solides. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS et Bossard N. Juillet 2013. Consulté le 06/08/2017
56. Les cancers en France - Edition 2015. Avril 2016. INCa, www.e-cancer.fr, consulté le 06/08/2017.
57. Hanly P, Soerjomataram I and Sharp L. Measuring the societal burden of cancer : the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int. J. Cancer* : 136, E136-E145 (2015)
58. La semaine de prévention et de dépistage des cancers de la peau. INCa. www.e-cancer.fr, consulté le 10/08/2017
59. Vink AA and Roza L. Biological consequences of cyclobutane pyrimidine dimers. *Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology* (2001) 65, 101-104
60. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988 ; 124 (6) : 869-871
61. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma : I. Common and atypical

naevi. *European Journal of Cancer* 41 (2005) 28-44

62. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma : III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* (2005) ; 41 (14) : 2040-59
63. Avril MF, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, De la Fouchardière A, Demenais F, Desjardins L, Frébourg T, Hammel P, Leccia MT, Lesueur F, Mahé E, Martin L, Maubec E, Remenieras A, Richard S, Robert C, Soufir N, Stoppa-Lyonnet D, Thomas L, Vabres P, Breissac-de-Paillerets B. Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma. *Ann Dermatol Venereol*. 2015 Jan ; 142 (1) : 26-36.
64. Guide affection longue durée - Mélanome cutané. HAS - Janvier 2012. www.has-sante.fr, consulté le 10/08/2017
65. Guide patient - Les traitements du mélanome de la peau. INCa - Septembre 2016. www.e-cancer.fr, consulté le 10/08/2017
66. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET and Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center : Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2007 Mar ; 82 (3) : 364-380
67. Sullivan RJ, LoRusso PM and Flaherty KT. The intersection of immune-directed and molecularly targeted therapy in advanced melanoma : where we have been, are and will be. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1 ; 19(19) : 5283-5291
68. Gray-Schopfer V, Wellbrock C and Maris R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* Feb 2007 ; 445 : 851-857

69. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, Leboit PE, Pinkel D and Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005 Nov ; 353-20
70. De la Fouchardière A. Biologie et oncogénèse des mélanomes. Correspondance en Onco-Théranostic - Vol.1 - n°1- janvier-février-mars 2012
71. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding Shouluan, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ and Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 6199-6206
72. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. Société française de dermatologie et de pathologie sexuellement transmissible. 2016. www.sfdermato.org, consulté le 14/08/2017.
73. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H and Eggermont AM. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J of Cancer* 63 (2016) 201-217
74. Serrone L, Zeuli M, Sega FM and Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma : thirty-yeer experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Mar ; 19 (1) : 21-34
75. Dacarbazine. Avis de la Commission de la Transparence du 3 mai 2017. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 15/08/2017
76. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, Weichenthal M, Neuber K, Bieber T, Gilde K, Guillem Porta V, Fra J, Bonnetterre J, Saiag P, Kamanabrou D, Pehamberger H, Sufliarsky J, Gonzalez Larriba JL Scherrer A and Menu Y. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated

malignant melanoma : a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15 ; 22 (6) : 1118-25

77. Muphoran. Avis de la Commission de la Transparence du 9 juillet 2014. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 15/08/2017
78. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR and Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002 Jun 27 ; 417 (6892) : 949-54
79. Robert C et Mateus C. Traitement du mélanome par les inhibiteurs de BRAF. *Correspondance en Onco-Théranostic - Vol.1 - n°1- janvier-février-mars 2012*
80. Ravnán MC and Matalka MS. Vemurafenib in patient with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma. *Clin Ther.* 2012 Jul ; 34 (7) : 1474-86
81. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30 ; 364 (26) : 2507-16
82. Zelboraf. Avis de la Commission de la Transparence du 22 mars 2017. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 16/08/2017
83. Tafinlar. Avis de la Commission de la Transparence du 30 novembre 2016. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 16/08/2017

84. Mekinist. Avis de la Commission de la Transparence du 20 janvier 2016. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 16/08/2017
85. Cotellic. Avis de la Commission de la Transparence du 16 mars 2016. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 16/08/2017
86. Pagès C, Chami I et Lebré C. Révolutions thérapeutiques dans le mélanome avancé. Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie - n°247 - Décembre 2015
87. Boespflug A, Dalle S et Aspod C. Microenvironnement immunitaire dans le mélanome. Correspondances en onco-théranostic - Vol. II - n°1 - janvier-février-mars 2013
88. Yervoy. Agence européenne du médicament - Résumé des caractéristiques du produits. www.ema.europa.eu, consulté le 19/08/2017
89. Pagès C et Lebré C. Nouveautés dans l'immunothérapie du mélanome métastatique. Table ronde. Thérapeutiques en dermato-vénérologie n°210 - novembre 2011
90. Yervoy. Avis de la Commission de la Transparence du 7 juin 2017. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 19/08/2017
91. Opdivo. Avis de la Commission de la Transparence du 13 janvier 2016. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 19/08/2017
92. Keytruda. Avis de la Commission de la Transparence du 3 mai 2017. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 19/08/2017
93. Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies anti-PD1 Opdivo et Keytruda. Recommandation du collège - 18 mai 2016. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 19/08/2017
94. Opdivo. Avis de la Commission de la Transparence du 3 mai 2017. HAS. www.has-sante.fr, consulté le 19/08/2017

95. Guide méthodologique de comptabilité analytique hospitalière. Direction Générale de l'Offre de Soins, 2011. solidarites-sante.gouv.fr, consulté le 22/09/2017
96. Journal Officiel de la République Française - n°0167 du 21 juillet 2011. www.legifrance.gouv.fr, consulté le 10/09/2017
97. La commission d'évaluation économique et de santé publique. HAS - Novembre 2012. www.has-sante.fr consulté le 22/07/2017
98. Zoom sur les avis d'efficience - évaluer le juste coût des progrès en santé. HAS - 27 novembre 2015. www.has-sante.fr consulté le 25/07/2017
99. Dervaux B, et al. Quel impact budgétaire pour l'arrivée d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle technologie de santé ? *Thérapie*. 2016. 12. 003.
100. Jeantet M. et Lopez A. Evaluation médico-économique en santé. Rapport IGAS - Décembre 2014.
101. Guide méthodologique. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. HAS - Novembre 2016. www.has-sante.fr, consulté le 30/07/2017
102. Launois R. Impact budgétaire - Principes des modèles d'impact budgétaire. L'évaluation médico-économique et les décisions de prise en charge, 1er décembre 2015. www.apiccs.com, consulté le 30/07/2017
103. Accord-cadre du 31/12/2015 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicaments (LEEM). solidarites-sante.gouv.fr, consulté le 30/07/2017
104. Innovative pricing solutions - Personalised Reimbursement Model. Roche, 2015. www.roche.com, consulté le 23/09/2017

Liste des figures

<i>Figure 1 : Nombre d'AMM initiales et d'ATU de cohorte octroyées pour des thérapies ciblées par voie injectable ou par voie orale entre les années 2000 et 2015.....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 2 : Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 3: Le cycle de l'immunité contre le cancer</i>	<i>11</i>
<i>Figure 4 : Immunothérapie : mécanisme d'action des inhibiteurs de checkpoint.....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 5 : Génèse d'un médicament, de la recherche à la commercialisation.....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 6 : Accès à l'innovation thérapeutique : mise à disposition d'un médicament en développement.....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 7 : Inclusion de patients dans les essais cliniques sur le cancer en France de 2003 à 2014.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 8: Période de post-ATU.....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 9 : Schéma d'organisation de la décision de remboursement d'un médicament.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 10 : Répartition de l'incidence mondiale du mélanome en 2012, données exprimées en taux de risques annuels pour 100 000 personnes et standardisées par rapport à l'âge des populations.....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 11 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par mélanome cutané en fonction du sexe entre 1980 et 2012.....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 12 : Voie de signalisation MAPK et aberrations moléculaires régulièrement présentes dans le mélanome</i>	<i>37</i>
<i>Figure 13 : Arbre décisionnel simplifié de prise en charge du mélanome cutané.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 14 : Chronologie des AMM européennes dans le mélanome métastatique.....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 15 : Cibles des inhibiteurs de la voie MAPK</i>	<i>45</i>
<i>Figure 16 : Mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoint.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 17 : Tableau décisionnel</i>	<i>55</i>
<i>Figure 18 : Évolution des consommations à l'AP-HM de 2011 à 2016.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 19 : Évolution du montant des consommations à l'AP-HM de 2011 à 2016.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 20 : Consommation d'anticancéreux à l'AP-HM et dans le service de dermatologie, vénéréologie et cancérologie cutanée</i>	<i>57</i>
<i>Figure 21 : Évolution des montants de consommations d'anticancéreux à l'AP-HM et dans le service de dermatologie, vénéréologie et cancérologie cutanée.....</i>	<i>58</i>

<i>Figure 22: Évolution des consommations d'anticancéreux utilisés dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique à l'AP-HM depuis 2011.....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 23 : Part des consommations d'anticancéreux utilisés dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction de leur statut de prise en charge.</i>	<i>60</i>
<i>Figure 24: Évolution des montants de consommations des médicaments anticancéreux utilisés dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction de leur statut.</i>	<i>60</i>
<i>Figure 25: Part des montants de consommations des anticancéreux utilisés dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction de leur statut de prise en charge.</i>	<i>61</i>
<i>Figure 26 : Circuit administratif du nivolumab.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 27 : Classement des médicaments du mélanome avancé non résecable ou métastatique en fonction du nombre d'UCD consommées et des montants de consommations</i>	<i>62</i>
<i>Figure 28 : Coût d'un cycle de traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique en 2016.</i>	<i>63</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Essais AcSé actuellement en cours</i>	18
<i>Tableau 2 : Taux de remboursement en fonction du SMR</i>	23
<i>Tableau 3 : Niveaux d'ASMR</i>	23
<i>Tableau 4 : Classification des phototypes</i>	34
<i>Tableau 5 : Classification TNM/AJCC et stades cliniques des mélanomes cutanés</i>	39
<i>Tableau 6 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de BRAF</i>	47
<i>Tableau 7 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de MEK</i>	48
<i>Tableau 8 : Principales caractéristiques de l'ipilimumab</i>	51
<i>Tableau 9 : Principales caractéristiques des anti-PD-1</i>	52

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.