État des lieux et perspectives de prise en charge des thérapies ciblées en oncologie en France

Pierre Balard

▶ **To cite this version:**

Pierre Balard. État des lieux et perspectives de prise en charge des thérapies ciblées en oncologie en France. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01927773

HAL Id: dumas-01927773

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01927773

Submitted on 20 Nov 2018

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 08/06/2018

par

Pierre Balard

Né le 23/09/1989 à Rouen

État des lieux et perspectives de prise en charge des thérapies ciblées en oncologie en France

Président du jury : *Concé-Chemtob Marie-Catherine, MCU*

Membres du jury : *Lamoureux Fabien, PH*

Latouche Jean-Baptiste, MCU-PH

Vérité Philippe, Professeur

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord Fabien Lamoureux et Jean-Baptiste Latouche pour leur temps et leur aide précieuse tout au long de cette thèse, des discussions initiales de structure jusqu'aux commentaires finaux.

Aux professeurs de la faculté de Pharmacie de Rouen, notamment Philippe Vérité pour son aide et assistance tout au long de mon cursus universitaire, Marie-Catherine Concé-Chemtob pour son temps et sa contribution à codiriger cette thèse, Thierry Besson pour son partage de réseau m'ayant conduit à mon premier stage - décisif - à l'étranger.

A Jean-Christophe Sabourin, Pierre Michel et Anne-Bénédicte Duval-Modeste pour leur temps accordé lors d'entretiens réalisés en début de thèse.

A María Soledad Gómez et María Dolores Pujol pour leur accueil dans leurs laboratoires et leur bienveillance continue.

A ma famille, père, mère, frères, sœurs, oncle, tantes, beau-père, parrains, marraines, cousins, à ma grand-mère. A l'oral comme à l'écrit, trouver les mots est difficile pour exprimer leur immense importance. Je ne les verrai jamais assez.

A mes amis, tous ceux de pharmacie qui ont transformé six années d'études en une poignée de jours et infinité de souvenirs, les citer un à un serait le travail d'une nouvelle thèse ! A ceux d'avant : les irréductibles Gaulois / Terreros de Vernon ; à ceux d'après : de Paris, Londres, Madrid, Barcelone, Darmstadt, Berlin, ou Princeton, de toutes nationalités, qui m'ont ouvert l'esprit tant personnellement que professionnellement. Je ne les verrai jamais assez.

A mes amis non francophones, qui ne liront très probablement pas cette thèse mais qui, sans doute sans le savoir, ont eu et ont une contribution majeure dans ma vie…

A toutes celles et tous ceux qui n'ont pas désespéré malgré le temps que la rédaction de cette thèse a pris…

Merci !

… Et peut-être à toi, oui toi, l'étudiant(e) qui t'inspires aujourd'hui de cette thèse pour ta propre étude, bon courage à toi !

Mise en garde

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

Liste actualisée des enseignants-chercheurs de l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs **SOARES**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie **CHAMPY**	Pharmacognosie
M. Jonathan **HEDOUIN**	Chimie Organique
Mme Barbara **LAMY-PELLETER**	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PH-PH)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-PH)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Table des matières

Liste des tableaux 15
Liste des figures 16
Glossaire 17
Introduction 18
1. Première partie : État des lieux des thérapies ciblées en France 20
1.1. Chiffres clés du cancer en France 20
1.2. Cancers : les voies de l'oncogenèse 21
1.3. L'arsenal thérapeutique anticancéreux disponible en France en 2015 22
1.3.1. La chirurgie 23
1.3.2. La radiothérapie 23
1.3.3. Les chimiothérapies 23
1.3.4. Classification des médicaments anticancéreux 23
1.4. Thérapies ciblées : des médicaments innovants 26
1.4.1. Généralités sur les anticorps monoclonaux et les petites molécules 26
1.4.1.1. Anticorps monoclonaux et mécanisme d'action 26
1.4.1.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase et mécanisme d'action 27
1.4.1.3. Liste des thérapies ciblées autorisées en France 28
1.4.2. Utilisation des thérapies ciblées 31
1.4.2.1. Évolution des indications 31
1.4.2.2. Voies d'administration 32
1.4.2.3. Localisations tumorales 32
1.4.2.4. L'évaluation du caractère innovant 34
1.4.2.5. Modalités d'utilisation des thérapies ciblées 37
1.4.2.6. Stratégie thérapeutique et lignes de traitement 39
1.4.3. Plateformes de génétique moléculaire et identification des biomarqueurs 41
1.4.4. Toxicité des thérapies ciblées 46
2. Deuxième partie : Prise en charge, dépenses et accès aux thérapies ciblées 55
2.1. Résumé du parcours de soins en cancérologie 55
2.2. Activité hospitalière de cancérologie 57
2.2.1. Activité de soins en cancérologie générale 58
2.2.2. Activité de chimiothérapie 59
2.3. Coût du cancer en France et valorisation des thérapies ciblées 60
2.3.1. Dépenses générales de l'Assurance Maladie 60
2.3.2. Évaluations médico-économiques 63
2.3.3. La liste en sus 67

2.3.4. Coût des thérapies ciblées 68
2.3.4.1. Négociation du prix des thérapies ciblées 68
2.3.4.2. Données de ventes des thérapies ciblées 69
2.3.4.3. Données de remboursements à l'hôpital 71
2.3.4.4. Données de remboursements en ville 73
2.3.4.5. Tests génétiques moléculaires 74
2.4. Accès aux thérapies ciblées innovantes 77
2.4.1. Les essais cliniques 78
2.4.1.1. Les CLIP^2 79
2.4.1.2. Le programme AcSé 81
2.4.2. Les autorisations temporaires d'utilisation 83
2.4.3. Les recommandations temporaires d'utilisation 83
2.4.4. Les AMM conditionnelles 84
2.5. Les thérapies ciblées à l'international 85
2.5.1. Europe 85
2.5.2. États-Unis 85
2.5.3. Le consortium international de génomique du cancer 87
2.6. Perspectives des thérapies ciblées dans la lutte contre le cancer 88
2.6.1. Révolution de la génomique 88
2.6.2. Perspectives de prise en charge par l'Assurance Maladie 89
Discussion et Conclusion 91
Annexes 95
Bibliographie 132
Serment de Galien 137
Résumé 138

Liste des tableaux

TABLEAU 1 – LISTE DES THERAPIES CIBLEES AUTORISEES EN FRANCE A FIN 2015 29
TABLEAU 2 – LIGNE DE TRAITEMENT VISEE PAR LES INDICATIONS DES THERAPIES CIBLEES OCTROYEES EN 2012-2013 40
TABLEAU 3 – MECANISMES ONCOGENIQUES INHIBES PAR LES THERAPIES CIBLEES. 41
TABLEAU 4 - NOMBRE DE RECHERCHES DE MARQUEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE A UNE THERAPIE CIBLEE EN 2014 PAR LES PLATEFORMES DE GENETIQUE MOLECULAIRE 44
TABLEAU 5 - LISTE DES EFFETS SECONDAIRES DES THERAPIES CIBLEES 47
TABLEAU 6 – PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE QUELQUES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE 53
TABLEAU 7 - REPARTITION DES PERSONNES ATTEINTES DE CANCER HOSPITALISEES EN MCO PAR SEXE ET PAR AGE EN 2015 59
TABLEAU 8 - REPARTITION DES DEPENSES REMBOURSEES PAR L'ASSURANCE MALADIE PAR GRANDS GROUPES DE PATHOLOGIES EN 2015 61

Liste des figures

FIGURE 1 - LA DIVISION CELLULAIRE CANCEREUSE 22
FIGURE 2 - CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX ET PERIMETRE DE LA MEDECINE DE PRECISION 24
FIGURE 3 - PART DES THERAPIES CIBLEES DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE AUTORISE DANS LE CANCER 25
FIGURE 4 - MECANISMES D'ACTION SIMPLIFIES DES ANTICORPS MONOCLONAUX ET INHIBITEURS ENZYMATIQUES 26
FIGURE 5 – INHIBITION DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL PAR LES ACM ET LES ITK 28
FIGURE 6 - NOMBRE DE THERAPIES CIBLEES DIFFERENTES AYANT AU MOINS UNE INDICATION DANS CHAQUE LOCALISATION TUMORALE 33
FIGURE 7 - THERAPIES CIBLEES UTILISEES DANS PLUSIEURS LOCALISATIONS TUMORALES 34
FIGURE 8 - REPARTITION DES SMR ACCORDES AUX INDICATIONS DES THERAPIES CIBLEES DISPOSANT D'UN AVIS DE LA TRANSPARENCE PUBLIE 36
FIGURE 9 - REPARTITION DES ASMR ACCORDES AUX INDICATIONS DES THERAPIES CIBLEES DISPOSANT D'UN AVIS DE LA TRANSPARENCE PUBLIE 37
FIGURE 10 - MODALITES D'UTILISATION DES THERAPIES CIBLEES SELON LEURS INDICATIONS THERAPEUTIQUES 38
FIGURE 11 - MOMENT D'UTILISATION DES THERAPIES CIBLEES, EN FONCTION DU STADE DE LA MALADIE, CONFORMEMENT À LEURS INDICATIONS THERAPEUTIQUES 39
FIGURE 12 - SITUATION DES PLATEFORMES DE GENETIQUE MOLECULAIRE EN FRANCE 43
FIGURE 13 – REPARTITION DES SEJOURS ET SEANCES PAR CATEGORIE D'ETABLISSEMENTS EN MCO EN 2015 58
FIGURE 14 – ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SEJOURS ET SEANCES DE CHIMIOTHERAPIE EN MCO DEPUIS 2010 60
FIGURE 15 – REPARTITION DES SEJOURS ET SEANCES DE CHIMIOTHERAPIE PAR CATEGORIES D'ETABLISSEMENTS EN 2015 60
FIGURE 16 - MODELE DE CALCUL DE L'ICER 64
FIGURE 17 - DESIGN ET HYPOTHESES TESTEES D'UNE ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE DE L'ERLOTINIB EN 2ND LIGNE DE TRAITEMENT DES CBNPC 65
FIGURE 18 - NOMBRE DE PATIENTS AYANT REÇU UNE THERAPIE CIBLEE DE LA LISTE EN SUS A L'HOPITAL EN 2014 68
FIGURE 19 - MONTANT DES VENTES ANNUELLES DE MEDICAMENTS ANTICANCEREUX EN VILLE ET A L'HOPITAL 70
FIGURE 20 - ÉVOLUTION DE LA REPARTITION DES DEPENSES LIEES AUX MOLECULES ANTICANCEREUSES DE LA LISTE EN SUS, PAR CATEGORIES DE MOLECULES ET D'ETABLISSEMENTS, DEPUIS 2010 EN MCO 71
FIGURE 21 - REPARTITION DES DEPENSES DE MOLECULES ANTICANCEREUSES DE LA LISTE EN SUS EN 2015 EN MCO 72
FIGURE 22 – DEPENSES LIEES AUX THERAPIES CIBLEES DE LA LISTE EN SUS EN 2014 (MCO ET HAD) 72
FIGURE 23 – REMBOURSEMENTS PAR L'ASSURANCE MALADIE DES MOLECULES ANTICANCEREUSES DELIVREES EN OFFICINE DEPUIS 2012 PAR CATEGORIES DE MOLECULES 73
FIGURE 24 - DEPENSES LIEES AUX THERAPIES CIBLEES DISPENSEES EN OFFICINE EN 2014 74
FIGURE 25 - RECETTES DE L'INCA EN 2018 75
FIGURE 26 - DEPENSES DE L'INCA EN 2018 PAR NATURE DE DEPENSE 75
FIGURE 27 - PRINCIPE DE L'ESSAI CLINIQUE BASKET 78
FIGURE 28 - PRINCIPE DE L'ESSAI CLINIQUE UMBRELLA 79
FIGURE 29 - DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES CLIP^2 80
FIGURE 30 - REPARTITION DES INCLUSIONS EN FONCTION DU TYPE DE TRAITEMENT DANS LES ESSAIS EN MONOTHERAPIE ENTRE 2009 ET 2012 81
FIGURE 31 - CARTE DES PROJETS ICGC A DECEMBRE 2015 87

Glossaire

AcM	Anticorps monoclonal
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CBNPC / CPNPC	Cancer bronchique/pulmonaire non à petites cellules
CEPS	Comité économique des produits de santé
$CLIP^2$	Centres labellisés INCa de phase précoce
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GIST	Gastro Intestinal Stroma Tumor
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
INCa	Institut national du cancer
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
LEEM	Les Entreprises du médicament
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
NGS	Next Generation Sequencing
QALY	Quality-adjusted life year
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SMR	Service médical rendu
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Introduction

La médecine de précision, encore appelée médecine personnalisée ou médecine stratifiée, correspond à l'adaptation d'un traitement aux caractéristiques d'un patient pour une maladie donnée. Ainsi, des patients atteints d'une même maladie peuvent bénéficier d'un traitement différent selon leurs caractéristiques génétiques ou les résultats de leur bilan biologique.

La notion de médecine personnalisée n'est pas récente. En effet déjà durant l'Antiquité, le médecin Hippocrate – qui a donné le premier nom de « karkinoma » (carcinome) au cancer, en référence à l'aspect du prolongement de certaines tumeurs ressemblant étrangement aux pattes du crabe – établissait le diagnostic de ses patients en fonction de leurs quatre humeurs (sang, phlegme, bile jaune, bile noire) et adaptait le traitement de chacun en conséquence. Aujourd'hui, les progrès de la génomique et l'étude de l'ADN permettent une bien meilleure compréhension des maladies et l'on peut savoir à l'avance si une personne est susceptible de répondre ou non à un traitement (efficacité *versus* inefficacité thérapeutique et/ou effets indésirables importants). Ainsi, mesurer un marqueur biologique pour évaluer la susceptibilité du patient à répondre au traitement, ou pour déterminer la dose optimale du médicament à administrer, relève de la médecine personnalisée. La glycémie est un bon exemple de biomarqueur en médecine personnalisée puisqu'elle permet d'adapter la dose d'insuline à administrer chez le patient diabétique.

Depuis une dizaine d'années, les innovations en cancérologie constituent une réelle révolution dans la médecine de précision, notamment grâce aux thérapies dites ciblées. Ces traitements, oraux ou injectables, ont la particularité de ne s'attaquer qu'aux cellules cancéreuses, selon leurs caractéristiques génétiques, à la différence des chimiothérapies classiques généralement agressives pour l'ensemble des cellules de l'organisme (cytotoxiques).

L'arrivée de l'imatinib (Glivec®) en France en 2001, la première petite molécule de thérapie ciblée ayant bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'hexagone, a considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), en faisant passer leur survie à dix ans de 20 % à

85 % (Kantarjian H, O'Brien S, 2012). Cette molécule reste actuellement prescrite en première intention dans le traitement de la LMC.

Cependant, les molécules de thérapies ciblées n'apportent pas toutes un gain de survie aussi important, ne sont pas toutes dénuées d'effets indésirables et sont d'un coût bien supérieur aux chimiothérapies conventionnelles (prix de vente, coût de tests diagnostiques). De plus, elles peuvent être associées à d'autres traitements (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) et ne sont pas toujours utilisées en première intention.

L'objectif de ce travail est tout d'abord de présenter les aspects scientifiques des thérapies moléculaires ciblées prescrites en France jusqu'à 2015, en se focalisant sur les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux, d'en détailler les avantages et les inconvénients et de définir leurs modalités d'accès pour la population en étudiant les aspects économiques.

1. Première partie : État des lieux des thérapies ciblées en France

1.1. Chiffres clés du cancer en France

D'après les données de l'Institut National du Cancer (INCa), publiées dans *Les cancers en France* éditions 2014, 2015 et 2016, le cancer en France est responsable chaque année de près de 150 000 décès (correspondant à la mortalité de 2015) et l'on estime à 385 000 le nombre de nouveaux cas (correspondant à l'incidence de 2015). Le nombre de personnes de 15 ans et plus en vie en 2008 et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3 millions : 1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes, ce qui correspond à 6,4 % de la population masculine de 15 ans et plus et 5,3 % de la population féminine correspondante.

On observe d'après les mêmes sources, depuis 2005, un taux d'incidence qui baisse chez les hommes (-1,3 % par an sur la période 2005 – 2012) et se stabilise chez les femmes (+0,2 % par an sur la même période), ainsi qu'un taux de mortalité en diminution depuis 1980 chez les hommes (-1,5 % par an sur la période 1980 – 2012) et les femmes (-1 % par an sur la même période). Cette diminution des taux d'incidence et de mortalité ne doit pas être confondue avec le nombre absolu de nouveaux cas et de décès par cancer annuels, qui ne sont que le reflet de la croissance continue de la population et de son vieillissement.

Chez les hommes, les cancers les plus fréquents sont respectivement celui qui touche la prostate, le poumon et le cancer colorectal. Le cancer pulmonaire est actuellement le plus meurtrier. Chez les femmes, les cancers les plus fréquents sont respectivement celui du sein, le cancer colorectal et le cancer pulmonaire. Le cancer du sein demeure le plus meurtrier chez la femme en 2015.

La survie varie considérablement selon la localisation du cancer. En effet la survie à dix ans (patients diagnostiqués entre 1989 et 2004) varie de 1 % pour le mésothéliome pleural à 93 % pour le cancer du testicule chez l'homme et respectivement de 6 % (foie) à 92 % (thyroïde) chez la femme. Bien sûr, des paramètres comme l'âge et les comorbidités, non liés au cancer au moment du diagnostic sont également à prendre

en compte. Par ailleurs, la précocité du diagnostic d'un cancer est un facteur de survie important.

Enfin, les cancers même guéris ne sont pas sans conséquences. L'enquête observationnelle VICAN 2 de 2012 (INCa, 2015) rapporte que trois personnes sur cinq déclarent avoir conservé des séquelles deux ans après un diagnostic et/ou traitement de cancer et 9 % des personnes interrogées disent avoir subi une discrimination liée directement à leur maladie. La situation socio-professionnelle des personnes atteintes d'un cancer s'est également dégradée considérablement deux ans après le diagnostic, avec un taux d'emploi passant de 75,3 % pour la population générale à 61,3 % pour les malades du cancer et un taux de chômage de 10 % à 11,1 %. Parmi les malades ayant perdu leur emploi, près de 92 % l'ont perdu dans les 15 mois suivant le diagnostic.

1.2. Cancers : les voies de l'oncogenèse

D'une manière générale, les cancers correspondent à un dysfonctionnement cellulaire entraînant la défaillance de l'organe touché. Ils résultent d'une anomalie de l'ADN transmissible d'une cellule mère à ses cellules filles. Lors de la division cellulaire normale, des erreurs se produisent en permanence (par des altérations spontanées telles la tautomérisation, désamination ou mésappariement des bases, ou par des dommages environnementaux comme les radiations ionisantes ou les agents chimiques) mais sont dans la grande majorité des cas réparées, soit par une correction de l'erreur (par exemple par excision de bases ou de nucléotides ou par ligature des coupures de simple brin d'ADN) soit par une destruction de la cellule devenue anormale (apoptose). Lorsque ces erreurs ne sont pas corrigées, elles peuvent s'accumuler et créer une cellule dite cancéreuse (Figure 1, d'après le site web Tpe radiothérapie).

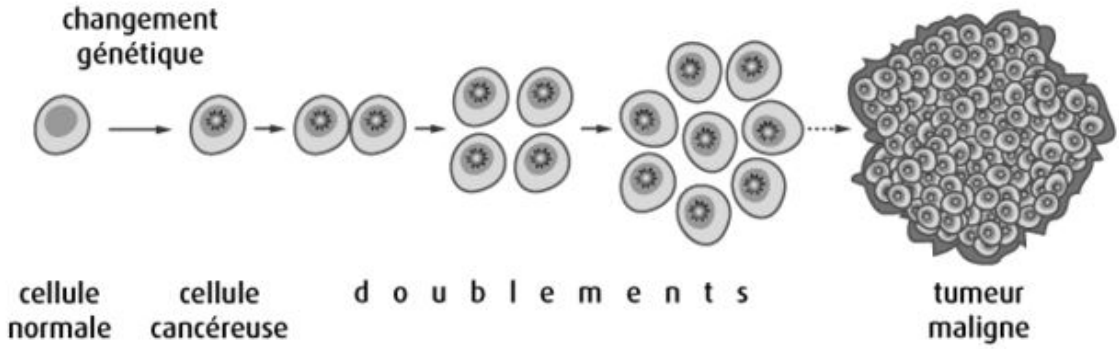


Figure 1 - La division cellulaire cancéreuse

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long qui peut durer jusqu'à des dizaines d'années de divisions cellulaires. Une fois transformée, la cellule cancéreuse comprend les caractéristiques suivantes : une indépendance vis-à-vis des signaux qui régulent habituellement la croissance et la division (favorisant ou freinant), une capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée, et une capacité à se diviser indéfiniment et avec une rapidité de division bien plus importante que celle des cellules saines.

La multiplication incontrôlable et anarchique de cellules cancéreuses va alors former la tumeur. Si des cellules cancéreuses se détachent de cet amas cellulaire et migrent, elles iront former des métastases au niveau d'autres organes.

Dans 90 % des cas les cancers sont acquis et résultent de facteurs externes ou du vieillissement cellulaire. Seulement 10 % des cancers sont d'origine héréditaire (prédispositions génétiques).

1.3. L'arsenal thérapeutique anticancéreux disponible en France en 2015

L'arsenal thérapeutique en oncologie comprend trois principaux outils : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (médicaments anticancéreux), à côté d'autres moyens que sont les soins palliatifs ou d'autres prises en charge.

1.3.1. La chirurgie

La chirurgie, couplée ou non à la radio ou la chimiothérapie, reste aujourd'hui le principal traitement du cancer avec environ 370 000 patients traités chaque année en France en secteur médecine chirurgie obstétrique (MCO) (INCa, 2015). Elle s'adresse pour la plupart des cas à des formes localisées de cancers, découverts à un stade précoce (75 % des traitements par chirurgie concernent les cancers du sein, de l'appareil digestif, des voies urinaires ou de la peau).

1.3.2. La radiothérapie

La radiothérapie utilise quant à elle des rayonnements afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur multiplication. Elle concernait plus de 194 000 cas en 2013 (INCa, 2015).

1.3.3. Les chimiothérapies

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux du cancer visant à détruire les cellules cancéreuses par différents mécanismes pharmacologiques. Elle concernait un peu plus de 292 000 personnes atteintes d'un cancer en 2013 en secteur MCO, correspondant à une activité de chimiothérapie de 2 232 669 séances et 253 392 séjours (INCa, 2015).

1.3.4. Classification des médicaments anticancéreux

Bien qu'il n'existe pas de consensus sur la classification des médicaments anticancéreux, l'INCa propose depuis 2016 de les classer en quatre grandes catégories (figure 2, d'après INCa. 2016) en fonction de leur action pharmacologique : les chimiothérapies conventionnelles, les radiopharmaceutiques, les immunothérapies et les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques (thérapies ciblées et hormonothérapies).

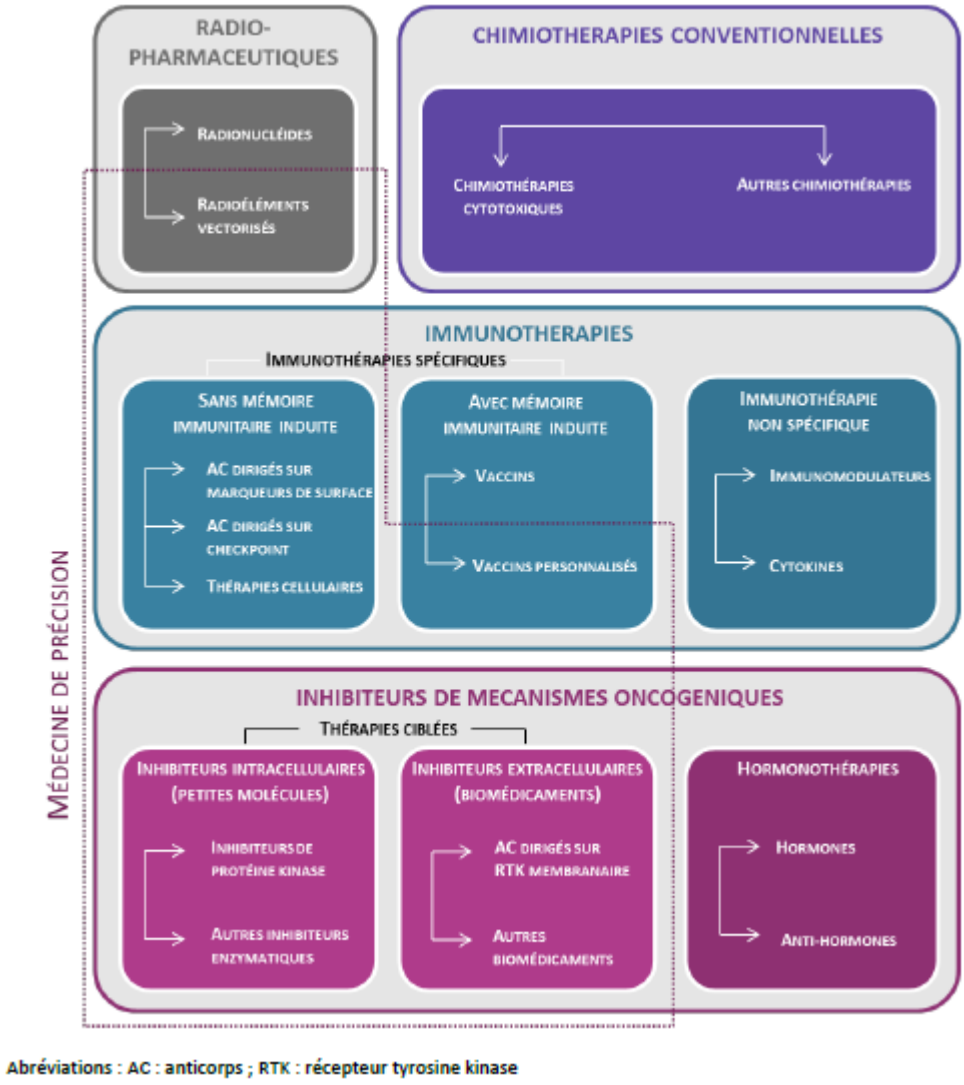


Figure 2 - Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision

Parmi ces médicaments, les thérapies ciblées anticancéreuses visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur principal mode d'action correspond à une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse, grâce à une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Ce sont soit des inhibiteurs intracellulaires (petites molécules, notamment des inhibiteurs de protéine kinase), soit des inhibiteurs extracellulaires (médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux). Tandis que les inhibiteurs de protéine kinase peuvent être multi-kinases et ainsi inhiber plusieurs voies, les anticorps sont toujours spécifiques d'une seule cible.

Les thérapies ciblées partagent des caractéristiques communes avec d'autres classes, notamment les hormonothérapies et les immunothérapies spécifiques de type anticorps. En effet, les hormonothérapies bloquent l'action pro-oncogénique des stéroïdes dans le cancer du sein et le cancer de la prostate et peuvent ainsi être rapprochées des thérapies ciblées dans la classification de l'INCa, tandis que les immunothérapies spécifiques se fixant à des antigènes de surface (par exemple le CD20) sont considérées par certains comme des thérapies ciblées. L'INCa estime qu'il n'y a pas lieu d'intégrer les immunothérapies spécifiques dans les thérapies ciblées de la présente classification, au motif qu'elles n'agissent pas en bloquant une voie de signalisation oncogénique, mais en activant un mécanisme immunitaire (*Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ou ADCC).

Au sein de l'arsenal thérapeutique contre le cancer, environ un anticancéreux avec AMM sur quatre est une molécule de thérapie ciblée (figure 3, d'après INCa. 2016).

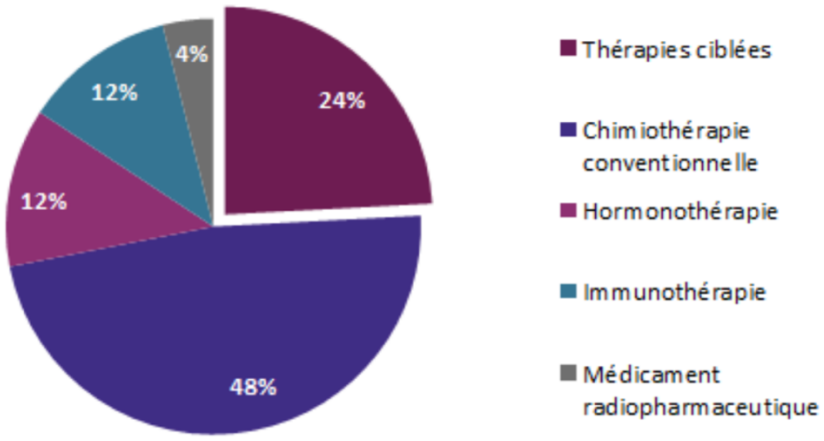


Figure 3 - Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer

Note : Cette thèse traite la catégorie des thérapies ciblées selon la dernière classification de l'INCa, et se concentre donc sur leurs deux sous-classes pharmacologiques majoritaires, à savoir les anticorps monoclonaux (suffixe « -mab », du terme « *monoclonal antibody* ») et les petites molécules (en particulier, les inhibiteurs de tyrosine kinase, suffixe « -nib » et apparentés).

1.4. Thérapies ciblées : des médicaments innovants

1.4.1. Généralités sur les anticorps monoclonaux et les petites molécules

1.4.1.1. Anticorps monoclonaux et mécanisme d'action

Les anticorps monoclonaux (AcM), dont le mécanisme d'action est similaire aux anticorps naturels produits par le système immunitaire, sont de grandes molécules (environ 150 kDa) produites en laboratoire. Ils reconnaissent certaines protéines présentes à l'extérieur ou à la surface des cellules cancéreuses (biomarqueurs), et se lient spécifiquement à celles-ci. Ils neutralisent ainsi ces protéines spécifiquement exprimées par les cellules tumorales, dont ils stoppent la croissance, grâce à la perturbation de la transduction des signaux intracellulaires. Le mécanisme sera différent selon le type d'anticorps monoclonal : il agira soit en se liant directement au récepteur membranaire, rendant inaccessible le récepteur au ligand, soit en se liant au ligand, empêchant ce dernier de venir se lier au récepteur (figure 4, d'après la Ligue Contre le Cancer). Ces anticorps sont administrés par voie intraveineuse.

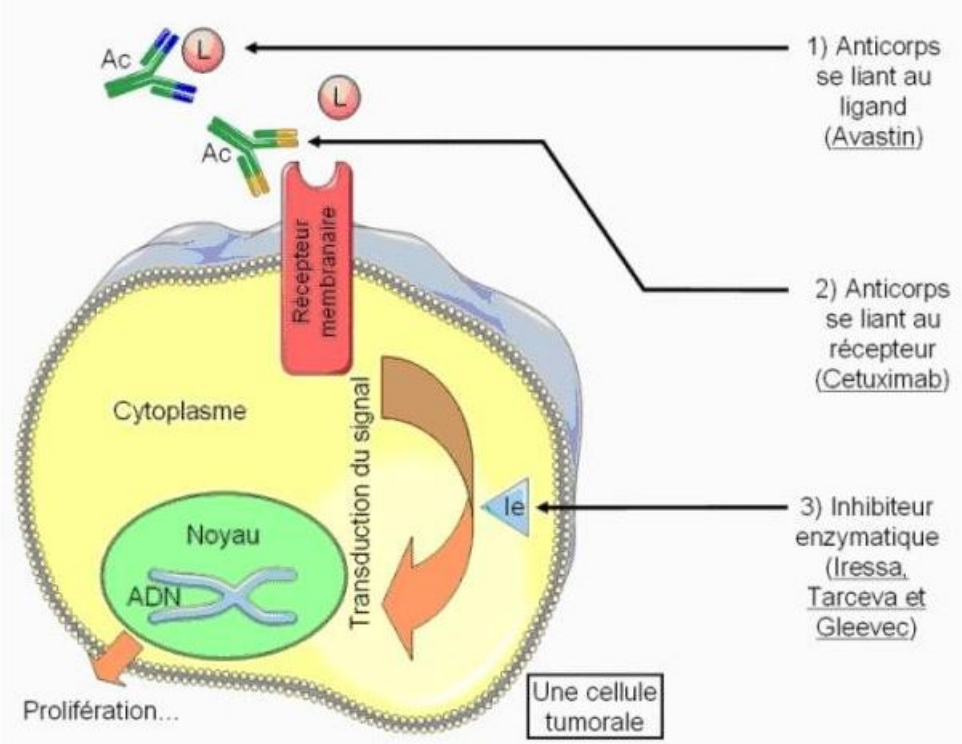


Figure 4 - Mécanismes d'action simplifiés des anticorps monoclonaux et inhibiteurs enzymatiques

La nomenclature des anticorps monoclonaux suit une terminologie internationale homologuée et comprend un préfixe et trois suffixes. Après un préfixe toujours variable, le premier suffixe indique la structure cible : côlon (« col »), mammaire (« ma »), testicule (« got »), prostate (« pr »/ « pro »), cardiovasculaire (« cir »), viral (« vir »), système immunitaire (« lim »/ « li »), infection associée (« les »), tumeurs mixtes/diverses (« tum »/ « tu ») ; le deuxième suffixe indique l'espèce d'origine : souris (« o »), rat (« a »), hamster (« e »), primate (« i »), chimérique (« xi ») humanisée (« zu »), humaine (« u ») ; le dernier suffixe est « mab » indiquant un anticorps monoclonal (*monoclonal antibody*) ou un fragment d'anticorps. Par exemple, l'alem-tu-zu-mab sera un anticorps humanisé dirigé contre un antigène exprimé par différentes tumeurs malignes.

1.4.1.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase et mécanisme d'action

Les petites molécules, de taille inférieure à celle des anticorps monoclonaux, sont principalement représentées par les inhibiteurs d'une enzyme, la tyrosine kinase.

En règle générale, la fixation d'un facteur de croissance cellulaire à un récepteur transmembranaire (par exemple HER, EGFR, Kit ou encore MET, récepteurs surexprimés dans la majorité des cancers) va pouvoir stimuler l'activité protéine kinase de ce dernier (correspondant à la phosphorylation du récepteur), transférant ainsi le signal mitotique vers l'intérieur de la cellule (il s'agit de la transduction du signal). L'activation de ce récepteur catalyse alors le transfert d'un phosphate de l'ATP intracellulaire vers un acide aminé (lorsqu'il s'agit de la tyrosine, on parle d'activité tyrosine kinase). Cette réaction est d'une grande importance dans le contrôle de la division cellulaire car elle correspond au démarrage de la cascade enzymatique conduisant à cette mitose.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) vont ainsi aider à arrêter la division cellulaire cancéreuse en bloquant des tyrosine kinases spécifiques qui indiquent à la cellule cancéreuse de se développer. Ces molécules pénètrent à l'intérieur des cellules cancéreuses et y neutralisent les cibles responsables de la croissance des cellules malignes (figure 5, d'après Dielenseger P. *et al*, 2014).

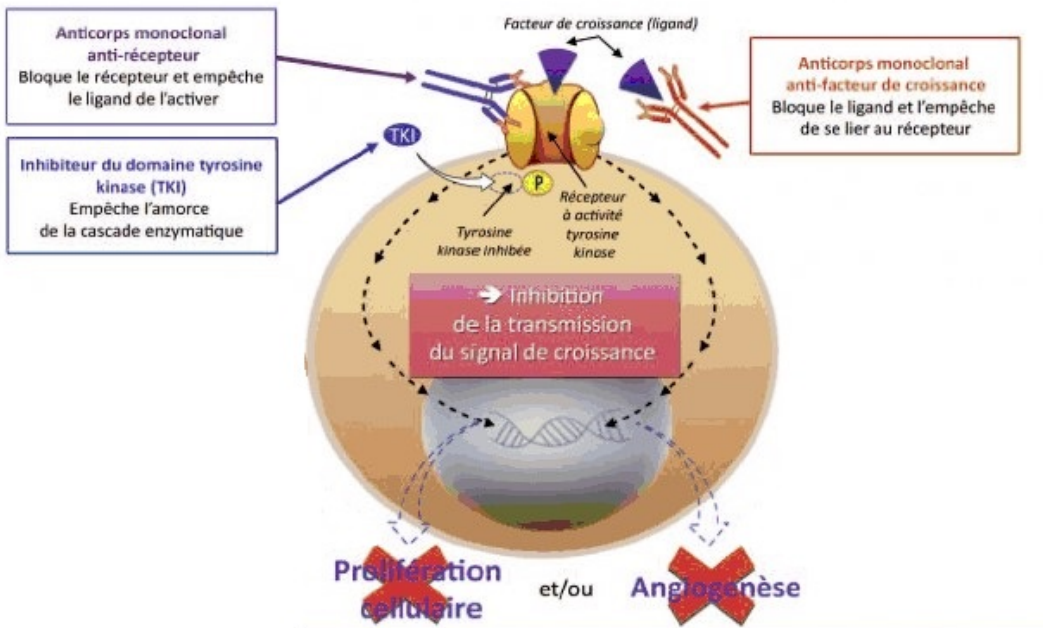


Figure 5 – Inhibition de la transduction du signal par les AcM et les ITK

Ces molécules de petite taille sont administrées par voie orale, ce qui constitue un réel avantage dans la prise en charge ambulatoire du cancer, et le nom des ITK se termine par le suffixe –nib, pour souligner leur caractère inhibiteur (exemple : imatinib, sorafenib).

1.4.1.3. Liste des thérapies ciblées autorisées en France

Les premières AMM européennes en cancérologie pour des thérapies ciblées datent du début des années 2000. Les deux premières thérapies ciblées à avoir bénéficié d'une AMM en France sont le trastuzumab (en 2000) et l'imatinib (en 2001).

Fin 2015, ce sont 43 molécules de thérapies ciblées qui sont autorisées en France (tableau 1, d'après INCa, 2016), dont 41 disposent d'une AMM (annexe I) et deux d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc).

La présence des thérapies ciblées a été particulièrement importante sur les récentes années puisque 28 thérapies ciblées sur les 43 autorisées (65 %) l'ont été entre 2012 et 2015 (26 AMM et deux ATU de cohorte en cours fin 2015). Sur cette même période, plus de 60 % des AMM initiales pour des anticancéreux ont été octroyées à des thérapies ciblées (INCa, 2016).

Tableau 1 – Liste des thérapies ciblées autorisées en France à fin 2015

Inhibiteurs intracellulaire (petites molécules)			Inhibiteurs extracellulaires (biomédicaments)		
DCI	**Nom de spécialité princeps**	**Année d'AMM**	**DCI**	**Nom de spécialité princeps**	**Année d'AMM**
Inhibiteurs de protéine kinase			**Anticorps dirigés sur récepteurs de tyrosine kinase membranaires**		
Imatinib[BM]	Glivec®	2001	**trastuzumab**[BM]	Herceptin®	2000
Erlotinib[BM]	Tarceva®	2005	**cetuximab**[BM]	Erbitux®	2004
Sorafenib	Nexavar®	2006	**panitumumab**[BM]	Vectibix®	2007
Sunitinib	Sutent®	2006	**pertuzumab**[BM]	Perjeta®	2013
Dasatinib[BM]	Sprycel®	2006	**trastuzumab emtansine**[BM]	Kadcyla®	2013
Nilotinib[BM]	Tasigna®	2007	**ramucirumab**	Cyramza®	2014
Temsirolimus[1]	Torisel®	2007			
Lapatinib[BM]	Tyverb®	2008	**Autres biomédicaments**		
Gefitinib[BM]	Iressa®	2009	**bevacizumab**	Avastin®	2005

[1] Inhibiteur sélectif de la kinase mTOR.

Everolimus[2]	Afinitor®	2009	**aflibercept**[3]	Zaltrap®	2013
Pazopanib	Votrient®	2010	**denosumab**	Xgeva®	2014
Vandetanib	Caprelsa®	2012			
Vemurafenib[BM]	Zelboraf®	2012			
Axitinib	Inlyta®	2012			
Crizotinib[BM]	Xalkori®	2012			
Ruxolitinib	Jakavi®	2012			
Bosutinib[BM]	Bosulif®	2013			
Ponatinib[BM]	Iclusig®	2013			
Afatinib[BM]	Giotrif®	2013			
Regorafenib	Stivarga®	2013			
Dabrafenib[BM]	Tafinlar®	2013			
Vismodegib	Erivedge®	2013			
Cabozantinib	Cometriq®	2014			
Ibrutinib	Imbruvica®	2014			
Idelalisib	Zydelig®	2014			

[2] En cancérologie, utilisé comme agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase (mTOR).
[3] Protéine de fusion recombinante agissant comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A.

Trametinib[BM]	Mekinist®	2014	
Nintedanib	Vargatef®	2014	
Ceritinib[BM]	Zykadia®	2015	
Cobimetinib[BM]	Cotellic®	2015	
Lenvatinib	Lenvima®	2015	
Sonidegib	Odomzo®	2015	
Osimertinib[BM]	-	2015 (ATUc)	
Palbociclib	-	2015 (ATUc)	
Autres Inhibiteurs Enzymatiques			
Olaparib[BM]	Lynparza®	2014	
Les thérapies ciblées disposant d'un biomarqueur associé à leur prescription sont indiquées par le symbole [BM]			

1.4.2. Utilisation des thérapies ciblées

1.4.2.1. Évolution des indications

Depuis la première thérapie ciblée autorisée en 2000 (le trastuzumab pour le cancer du sein métastatique HER2 positif), le nombre d'AMM octroyées pour ces thérapies est en constante augmentation ; deux thérapies ciblées autorisées entre 2000 et 2003, neuf entre 2004 et 2007, quatre entre 2008 et 2011, et 26 sur la période 2012-2015. Sur cette dernière période, 60 % des AMM initiales octroyées à des médicaments anticancéreux l'ont été à des thérapies ciblées (INCa, 2016). De plus, deux thérapies ciblées supplémentaires étaient disponibles fin 2015 en ATU de cohorte,

comptabilisant à cette date 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATUc) pour 98 indications thérapeutiques enregistrées dans le traitement du cancer.

Les indications par molécule de thérapie ciblée (annexe I) sont variables et même si la majorité d'entre elles (22 sur 43 thérapies ciblées) n'ont qu'une seule indication thérapeutique, certaines en ont presque une dizaine (sept pour le panitumumab, neuf pour le trastuzumab, dix pour l'imatinib).

1.4.2.2. Voies d'administration

Les indications des thérapies ciblées concernent majoritairement, dans l'ordre, l'hématologie, l'appareil digestif et le sein. Les thérapies ciblées sont administrées principalement sous forme injectable pour le cancer du sein alors que pour les cancers hématologiques et digestifs elles le sont pour environ la moitié en formes orales et pour l'autre moitié sous forme injectable.

Sur les 43 thérapies ciblées autorisées à fin 2015, 33 sont administrables *per os*, soit 77 % de ces molécules.

1.4.2.3. Localisations tumorales

Ces 43 thérapies ciblées autorisées comprennent 16 localisations en oncologie solide (poumons, rein, sein, estomac hors GIST, GIST, colorectal, thyroïde, mélanome, pancréas, carcinome basocellulaire, ovaire, sarcome des tissus mous, foie, utérus, tête et cou, TCGC) ainsi que les hémopathies malignes myéloïdes et les hémopathies malignes lymphoïdes (Figure 6, d'après INCa, 2016). Le poumon (CPNPC), le rein, le sein et les hémopathies malignes (néoplasies myéloïdes et lymphoïdes) disposent du plus grand nombre de thérapies ciblées.

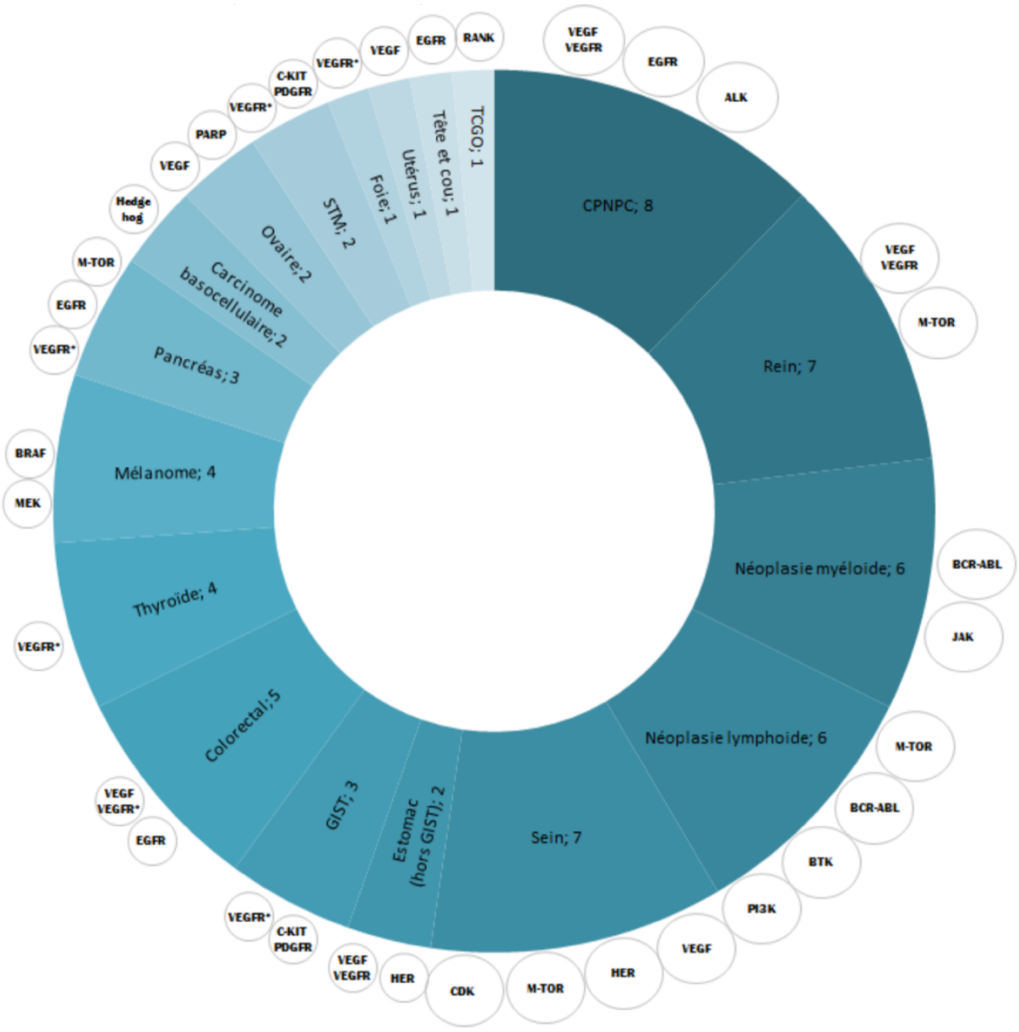


Figure 6 - Nombre de thérapies ciblées différentes ayant au moins une indication dans chaque localisation tumorale[4]

Bien que la majorité des thérapies ciblées (30 sur 43) soient autorisées dans un seul type de cancer (avec une ou plusieurs indications), différentes thérapies ciblées peuvent être autorisées pour le traitement d'un même type de cancer (Figure 7, d'après INCa, 2016). Ceci est dû à deux phénomènes : tout d'abord les thérapies ciblées peuvent inhiber des mécanismes oncogéniques communs à différentes pathologies cancéreuses (par exemple l'angiogenèse et donc la cible VEGF) ; de plus, une thérapie ciblée peut également agir sur différents mécanismes oncogéniques, comme par exemple l'imatinib inhibiteur de BCR-ABL (dans le traitement de la LMC) et inhibiteur de KIT et PDGFR (traitement du GIST).

[4] Les cercles à l'extérieur du graphique indiquent les mécanismes oncogéniques visés par les thérapies ciblées dans la localisation concernée. Le symbole * indique que la thérapie ciblée est un inhibiteur multikinase et que des mécanismes autres que VEGFR sont aussi bloqués.
Abréviations : CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; GIST : tumeur stromale gasto-intestinale ; STM : sarcome des tissus mous ; TCGO : tumeur à cellules géantes de l'os.

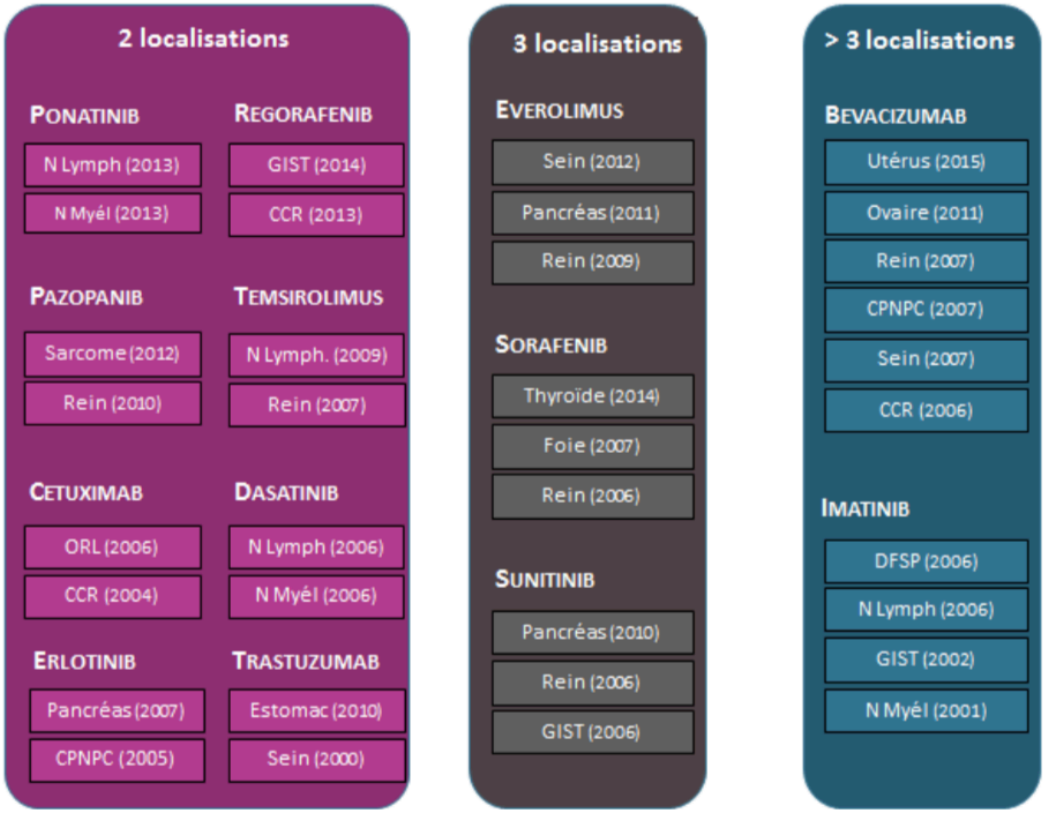


Figure 7 - Thérapies ciblées utilisées dans plusieurs localisations tumorales[5]

Malgré une présence incontournable dans le traitement de nombre de cancers, les thérapies ciblées restent tout de même très limitées dans certaines localisations tumorales, notamment utérus, foie, et tête et cou. De plus, à fin 2015 quelques localisations tumorales ne disposent toujours pas de thérapie ciblée autorisée : tumeurs du système nerveux central, cancer du poumon à petites cellules, et cancer de la prostate (ce dernier étant cependant riche en alternatives thérapeutiques, grâce à de nouveaux cytotoxiques et hormonothérapies).

1.4.2.4. L'évaluation du caractère innovant

Deux indicateurs sont utilisés par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour qualifier les médicaments dans les avis qu'elle rend au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) : le service médical rendu (SMR) qui, s'il est suffisant, permettra de faire inscrire le médicament sur la liste des

[5] Abréviations : CCR : cancer colorectal ; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; DFSP : dermatofibrosarcome protuberans ; GIST : tumeur stromale gastro-intestinale ; N Lymph : néoplasie lymphoïde ; N Myél : néoplasie myéloïde.

médicaments remboursables, et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui donnera des indications sur le niveau de prix et de taux de remboursement pouvant être défendus par le CEPS lors de la négociation avec le laboratoire exploitant (les détails économiques des thérapies ciblées sont discutés en deuxième partie). Si la décision finale d'inscription au remboursement appartient au Ministère de la Santé, c'est l'UNCAM (Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie) qui définit le champ des prestations admises au remboursement et fixe le taux de remboursement du médicament.

Le SMR prend en compte plusieurs aspects tels que la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué et les données propres au médicament lui-même dans une indication donnée (efficacité, effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapies disponibles, caractère préventif/curatif/symptomatique, intérêt pour la sante publique) ; les niveaux de SMR définis sont les suivants : SMR majeur ou important ; SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ; SMR insuffisant (SMRI ou Service médical rendu insuffisant) pour justifier une prise en charge par la collectivité. Le SMR d'un médicament peut évoluer dans le temps et se voir modifié, notamment lors de l'apparition de nouvelles données ou alternatives plus efficaces.

Comme le montre la figure 8 (d'après INCa, 2016), la grande majorité (95 %) des avis publiés par la Commission de Transparence fin 2015 sur les thérapies ciblées ont reçu un avis favorable à leur prise en charge (SMR important pour 87 %, modéré pour 6 % et faible pour 2 %). Seules cinq indications (5 % des avis sur les thérapies ciblées) ne peuvent pas bénéficier d'une prise en charge par la sécurité sociale à cause de leur SMR insuffisant. Il s'agit de l'erlotinib pour deux indications (en association avec la gemcitabine dans le cancer du pancréas et dans le traitement de maintenance des CBNPC sans restriction EGFR), du dasatinib dans la LMC chez patients naïfs de traitement, du nintedanib en association avec le docétaxel dans le CBNPC, et du ramucirumab dans le cancer gastrique en monothérapie.

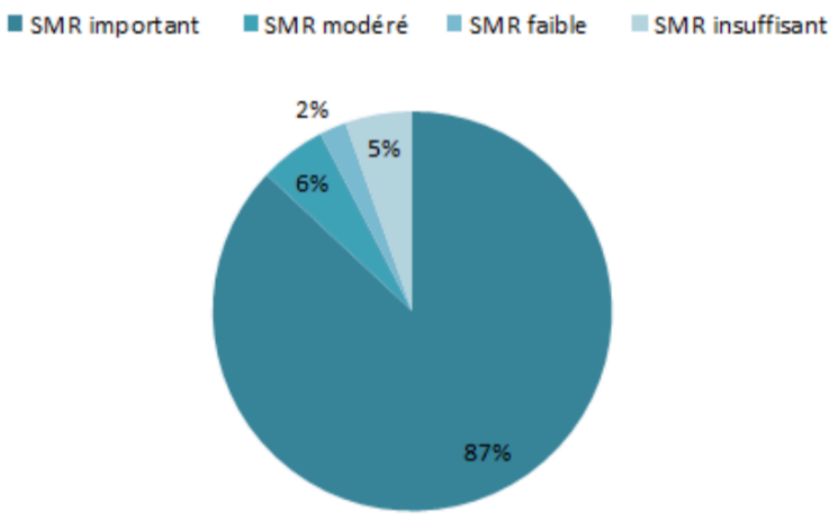


Figure 8 - Répartition des SMR accordés aux indications des thérapies ciblées disposant d'un avis de la transparence publié

Comme le souligne l'INCa, les raisons conduisant à un SMR insuffisant peuvent être les suivantes : une démonstration d'efficacité manquant de fiabilité, une efficacité minime sans pertinence clinique au regard des effets indésirables (malgré une balance bénéfice/risque favorable), une efficacité démontrée uniquement dans une autre population que celle correspondant à l'AMM (ou dont la transposition à la population rencontrée est incertaine), un manque de pertinence dans la stratégie thérapeutique des affections visées par ses indications, l'existence d'alternatives thérapeutiques prouvant une efficacité plus fiable ou des effets indésirables plus faibles, ou bien des associations pour lesquelles l'intérêt n'a pas été prouvé.

L'ASMR, fondé sur le progrès thérapeutique apporté par un médicament, peut être soit : ASMR I, majeure ; ASMR II, importante ; ASMR III, modérée ; ASMR IV, mineure ; ASMR V, inexistante (absence de progrès thérapeutique). Fin 2015, parmi les indications des thérapies ciblées ayant fait l'objet d'un avis de la transparence publié, 9 % ont obtenu une ASMR majeure, 11 % une ASMR importante, 18 % une ASMR modérée et 35 % une ASMR mineure (Figure 9, d'après INCa, 2016). Les ASMR inexistantes ont été délivrées dans 27 %[6] des cas.

L'annexe II présente tous les SMR et ASMR des thérapies ciblées à fin 2015.

[6] Le niveau d'ASMR a été qualifié de non évaluable pour trois indications du trastuzumab. Celles-ci n'ont pas été intégrées par l'INCa dans le calcul de répartition des ASMR présenté.

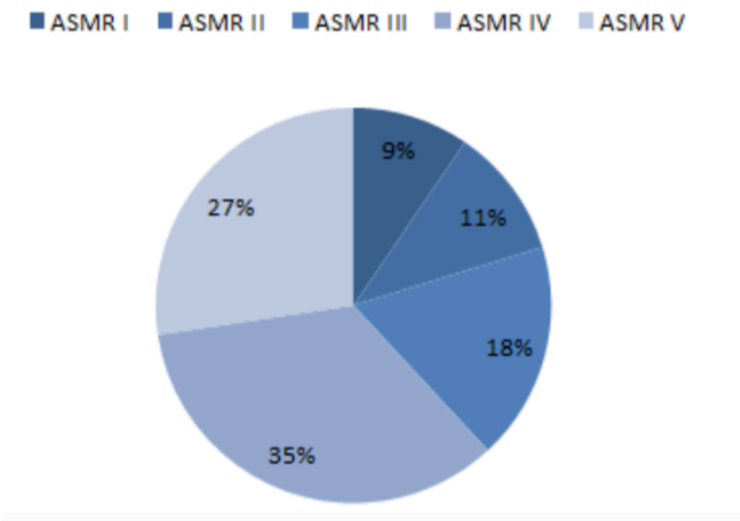


Figure 9 - Répartition des ASMR accordés aux indications des thérapies ciblées disposant d'un avis de la transparence publié

Depuis 2012, la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP, créée en 2008) va également émettre un avis d'efficience lorsqu'un produit de santé revendique une ASMR élevée (I, II ou III) et serait susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie (parmi les avis de la transparence publiés sur les thérapies ciblées, 38 % ont reçu une AMSR élevée). Cet avis d'efficience (efficacité/coût) a un impact possible sur la négociation du prix entre industriels et le CESP, bien qu'il soit informationnel et non décisionnel (annexe III).

1.4.2.5. Modalités d'utilisation des thérapies ciblées

La majorité des thérapies ciblées sont utilisées en monothérapie (62 % des indications fin 2015), notamment pour les inhibiteurs de tyrosine kinase (Figure 10, d'après INCa, 2016). Lorsqu'une thérapie ciblée a démontré une efficacité supérieure au traitement de référence seul, elle peut également être utilisée en association, dans l'un des cas suivants : en association avec une chimiothérapie cytotoxique ou immédiatement après une chimiothérapie cytotoxique, en association entre thérapies ciblées, en association avec une hormonothérapie, ou en association à une immunothérapie spécifique.

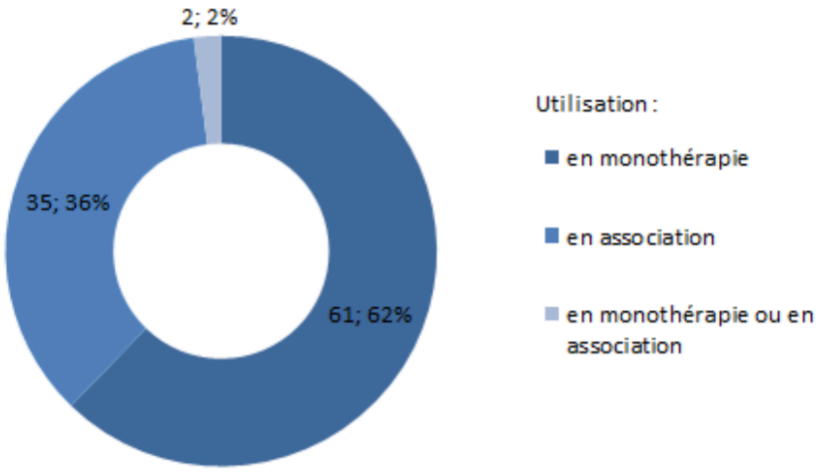


Figure 10 - Modalités d'utilisation des thérapies ciblées selon leurs indications thérapeutiques

En guise d'exemple pour l'utilisation en monothérapie, sur la période 2012-2013 trois thérapies ciblées ont démontré une efficacité supérieure à un protocole de chimiothérapie utilisant un ou plusieurs agents cytotoxiques (INCa, 2014). Ainsi, dans le mélanome avec mutation de BRAF, le vemurafenib (Zelboraf®) et le dabrafenib (Tafinlar®) ont été supérieurs à la dacarbazine (Deticene®) en termes de survie globale et/ou de survie sans progression. Dans le cancer pulmonaire non à petites cellules avec mutation activatrice de l'EGFR, l'afatinib (Giotrif®) a été supérieur à six cycles de pemetrexed-cisplatine (Alimta®-cisplatine). De plus, une thérapie ciblée utilisée en monothérapie, l'axitinib (Inlyta®), a démontré une efficacité supérieure à une autre thérapie ciblée, le sorafenib (Nexavar®), chez les patients ayant un cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur.

Concernant les associations, sur la même période 2012-2013, trois types d'association ont obtenu une autorisation (INCa, 2014). L'association d'une thérapie ciblée antiangiogénique (aflibercept [Zaltrap®] ; bevacizumab [Avastin®]) à une chimiothérapie cytotoxique respectivement dans les cancers du côlon et de l'ovaire ; l'association de thérapies ciblées anti-HER2 (pertuzumab [Perjeta®] ; lapatinib [Tyverb®]) au trastuzumab (Herceptin®) dans les cancers du sein ; et l'association d'un inhibiteur mTOR (everolimus [Afinitor®]) à une hormonothérapie dans les cancers du sein.

1.4.2.6. Stratégie thérapeutique et lignes de traitement

Les thérapies ciblées sont utilisées chez des patients ayant une hémopathie ou une maladie métastatique ou localement avancée qui sont soit naïfs de traitement systémique, soit prétraités. Seulement 6 % des indications des thérapies ciblées, portées par trois molécules (trastuzumab et pertuzumab dans le cancer du sein, imatinib dans les GIST), sont utilisées en traitement adjuvant ou néoadjuvant, amenant la grande majorité (94 %) des indications des thérapies ciblées à une utilisation à un stade avancé de maladie cancéreuse (Figure 11, d'après INCa, 2016). Dans cette majorité d'indications, environ la moitié autorisent une utilisation chez le patient naïf de traitement (1ère ligne ou indication ne spécifiant pas la ligne de traitement).

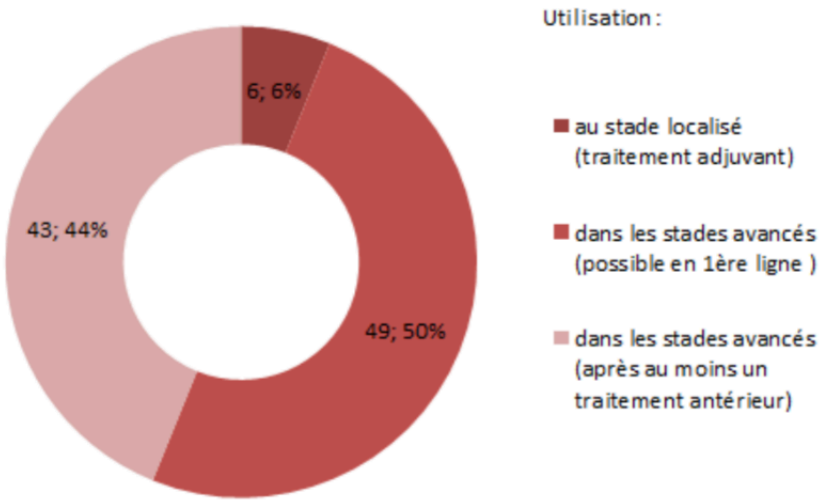


Figure 11 - Moment d'utilisation des thérapies ciblées, en fonction du stade de la maladie, conformément à leurs indications thérapeutiques

A titre d'exemple, la majorité des nouvelles indications des thérapies ciblées entre 2012 et 2013 concernaient des patients ayant déjà reçu un traitement spécifique de leur cancer (tableau 2, d'après INCa, 2014) ; certaines sont indiquées après échec de plusieurs traitements.

Tableau 2 – Ligne de traitement visée par les indications des thérapies ciblées octroyées en 2012-2013

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

En cas d'échec thérapeutique, l'INCa présente quatre types de stratégie (INCa, 2014) :

- En cas d'échec, poursuivre avec la même thérapie ciblée et associer à une chimiothérapie cytotoxique, ou utiliser une thérapie ciblée d'une autre classe mais agissant sur la même voie de signalisation (exemple : aflibercept en seconde ligne dans le cancer colorectal suivant l'échec d'un traitement par bevacizumab).
- Pour éviter une résistance, associer directement plusieurs thérapies ciblées agissant sur des voies de signalisation complémentaires (exemple : anti-BRAF et anti-MEK dans le mélanome).
- En cas de résistance avérée, associer plusieurs thérapies ciblées agissant sur la même voie de signalisation (exemple : ajout de lapatinib au trastuzumab en cas de résistance dans le traitement du cancer du sein).
- En cas de résistance, utiliser possiblement une thérapie ciblée dite de nouvelle génération également efficace contre les cellules résistantes de la tumeur

(exemple : ponatinib chez les patients ayant une LMC avec la mutation T351I).

1.4.3. Plateformes de génétique moléculaire et identification des biomarqueurs

De par leur mécanisme d'action, les thérapies ciblées visent un phénomène biologique ou un « motif protéique » présent seulement dans des sous-groupes de tumeurs. Pour plus de la moitié d'entre elles (22 sur 43, listées par le symbole BM dans le tableau 1), il existe un biomarqueur conditionnant leur prescription (en partie ou dans la totalité d'une indication autorisée) et il est ainsi nécessaire de réaliser des tests génétiques sur biopsies tumorales pour chaque patient afin d'analyser les caractères du génome tumoral ou l'expression de biomarqueurs (tissulaires ou circulants), avant de choisir la molécule appropriée. Il est possible de voir deux patients ayant le même cancer mais traités par deux thérapies ciblées différentes, ou de voir un même médicament traiter deux patients pour deux cancers différents (exemple : trastuzumab [Herceptin®] traitant les cancers du sein et les cancers gastriques ayant une amplification du gène HER2).

Actuellement, 20 mécanismes oncogéniques sont bloqués par une ou plusieurs thérapies ciblées (Tableau 3, d'après INCa, 2016).

Tableau 3 – Mécanismes oncogéniques inhibés par les thérapies ciblées[7].

Mécanismes oncogéniques	Thérapies ciblées	
	Inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs extracellulaires
ALK	crizotinib, ceritinib	
BCR-ABL	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
BTK	ibrutinib	
CDK	palbociclib	

[7] Les molécules entre parenthèses agissent sur le mécanisme oncogénique considéré, mais cette action n'est a priori pas majeure dans le contexte de leurs indications thérapeutiques.

KIT	imatinib, sunitinib, regorafenib (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, cabozantinib)	
EGFR	erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib (vandetanib)	cetuximab, panitumumab
HEDGEHOG	vismodegib	
HER	lapatinib (afatinib)	trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab
JAK	ruxolitinib	
MEK	trametinib, cobimetinib	
m-TOR	temsirolimus, everolimus	
PARP	olaparib	
PDGFR	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, lenvatinib, nintedanib	
PI3K	idelalisib	
BRAF	vemurafenib, dabrafenib (sorafenib, regorafenib)	
RANK		denosumab
RET	ponatinib, sunitinib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib	
VEGF/VEGFR	axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, nintedanib, regorafenib lenvatinib, vandetanib, cabozantinib, (ponatinib)	bevacizumab, aflibercept, ramucirumab

MET	cabozantinib (crizotinib)	
ROS1	crizotinib	

En France, la réalisation de ces tests génétiques se fait grâce à 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire (laboratoires de génétique somatique des tumeurs), financées par l'INCa et l'Assurance Maladie via la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Elles couvrent l'ensemble du territoire français et son généralement rattachées à des services d'Anatomopathologie (Figure 12, d'après INCa, 2016). Elles regroupent plusieurs laboratoires pouvant appartenir à des établissements différents (CHU, CLCC, CH ou établissements privés), permettant d'offrir aux patients l'ensemble des techniques de génétique moléculaire indispensables pour toutes les pathologies concernées.

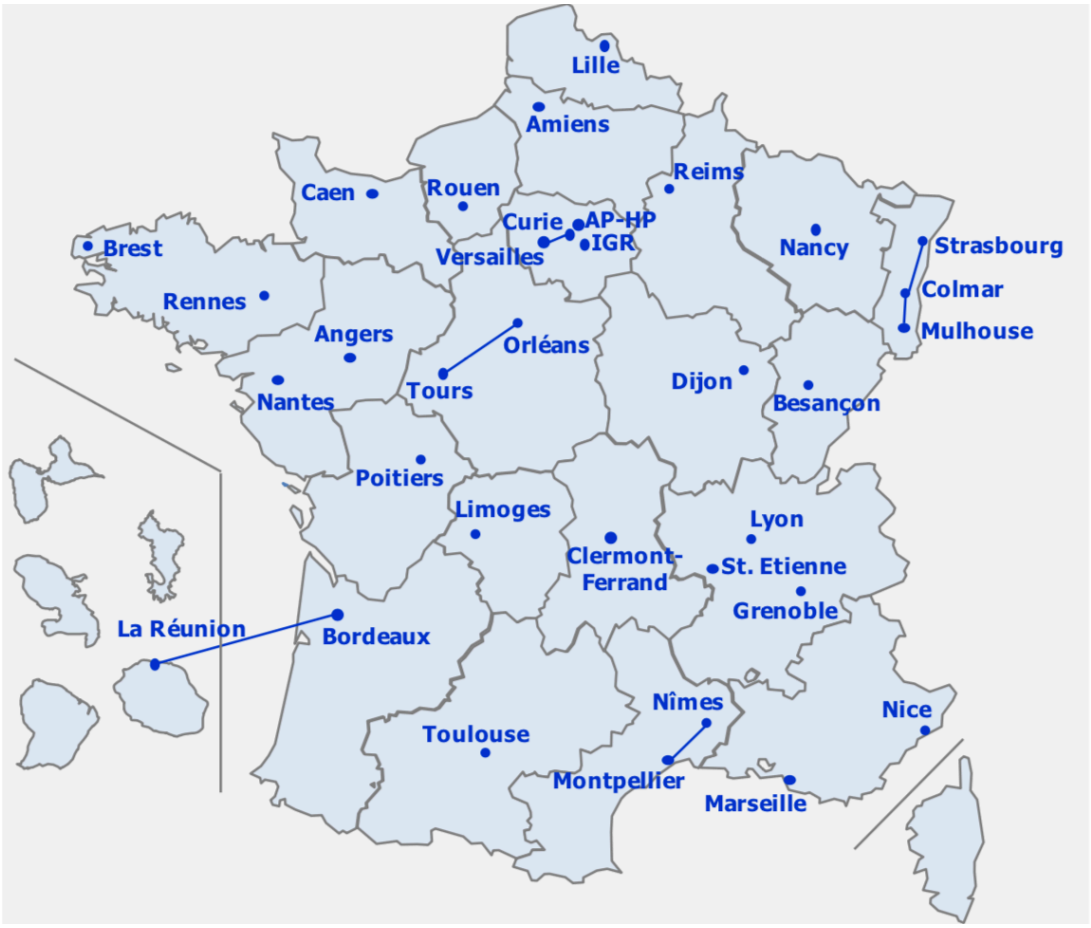


Figure 12 - Situation des plateformes de génétique moléculaire en France

Ces plateformes comprennent actuellement un catalogue de 60 tests différents, dont certains sont déterminants pour l'accès à des thérapies ciblées existantes ou en cours de développement. Ce catalogue évolue grâce à l'actualisation régulière du catalogue des biomarqueurs de l'INCa.

En 2014, les plateformes de génétique somatique des tumeurs ont réalisé 117 000 tests déterminants pour l'accès à une thérapie ciblée (à visée thérapeutique et diagnostique) pour un total de 70 000 patients (tableau 4, d'après INCa, 2016). Il faut noter que le nombre de tests réalisés sur une année ne correspond pas exactement au nombre absolu de personnes effectivement traitées par la ou les thérapie(s) ciblée(s) concernée(s).

Tableau 4 - Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée en 2014 par les plateformes de génétique moléculaire

Pathologie	Biomarqueur	Nombre de patients testés	Pourcentage de tests positifs	Thérapies ciblées associées
Cancer du sein	Amplification d'HER2	8 866	18,4 %	Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib
Cancer de l'estomac	Amplification d'HER2	814	18,2 %	Trastuzumab
Cancer colorectal	Mutations de KRAS	22 011	44,2 %	Panitumumab Cetuximab
	Mutations de NRAS	18 085	4,7 %	
GIST	Mutations de KIT	1 189	61,6 %	Imatinib
	Mutations de PDGFRA	1 004	17,4 %	
Cancer du poumon	Mutations d'EGFR	24 558	10,5 %	Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib

	Translocation d'ALK	21 183	3,2 %	Crizotinib Ceritinib
	Translocation de ROS1	5 414	1,3 %	Crizotinib
Mélanome	Mutation de BRAF V600	5 534	34,8 %	Vemurafenib Dabrafenib Cobimetinib Trametinib
Leucémies	Détection de BCR-ABL	7 453	16,6 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib Ponatinib
	Mutations d'ABL	785	21,5 %	
Total		**116 896**		

Malgré le caractère déterminant de ces tests compagnons pour la prescription de la majorité des thérapies ciblées uniquement aux populations présentant le biomarqueur correspondant, la HAS fait remarquer qu'à ce jour (HAS, 2014), dans plusieurs exemples, bien que le traitement par une thérapie ciblée conditionnée par un biomarqueur ait été initialement considéré comme a priori spécifique de sa cible et le biomarqueur comme central dans le mécanisme d'action du traitement, ce dernier s'est révélé actif chez des patients ne portant pas ce marqueur, pour diverses raisons.

En effet une analyse des données de certains essais (HAS, 2014) a montré que jusqu'à 25 % des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique identifié « EGFR négatif » (ne présentant pas le biomarqueur EGFR) par technique immunohistochimique (IHC) pourraient répondre au cetuximab (Erbitux®). Les explications avancées seraient le manque de spécificité de la technique IHC (faux négatifs) et/ou un phénomène d'« *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* » (ADCC) lié à la molécule envers les cellules tumorales. Cette cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps est une réaction par laquelle des cellules non immunocompétentes sont capables d'effectuer une cytolyse par l'intermédiaire d'anticorps qui vont désigner les cellules à détruire. Autre exemple, le trastuzumab

(Herceptin®), pour lequel une efficacité dans les cancers du sein « HER2 négatifs » est envisagée.

Cela ne doit néanmoins pas remettre en cause la pertinence des tests génétiques précédant la prescription d'une thérapie ciblée, d'un point de vue clinique (en améliorant la rentabilité clinique, correspondant au nombre d'événements évités pour le traitement d'un certain nombre de patients) mais également économique (rapport coût-efficacité, développé dans la partie 2).

1.4.4. Toxicité des thérapies ciblées

La toxicité de toute chimiothérapie peut souvent être reliée à son mécanisme d'action. Une chimiothérapie conventionnelle (cytotoxique) va attaquer toutes les cellules en division, ciblant préférentiellement mais pas spécifiquement les cellules cancéreuses (qui ont une capacité de prolifération accrue en comparaison avec les cellules saines), provoquant ainsi différent effets indésirables (nausées/vomissements, alopécie, toxicité hématologique, cardiaque, rénale, etc.). Des délais entre les séances d'administration sont laissés pour donner à l'organisme le temps de régénérer les cellules non cancéreuses (grâce à leur plus grande capacité de récupération ainsi qu'à la fraction de cellules en division plus faible dans les tissus sains). Théoriquement, les chimiothérapies ciblées attaquent uniquement les cellules cancéreuses en division, épargnant au maximum les tissus sains ; on pourrait donc s'attendre à ne voir aucun effet indésirable. La réalité diffère.

Tout d'abord, comme pour tout médicament, en particulier indiqué dans une pathologie sévère, les thérapies ciblées ne sont pas caractérisées par une parfaite innocuité. Par exemple, quand elles sont associées à une chimiothérapie classique, les effets indésirables du traitement global sont rarement moindres que ceux de la chimiothérapie classique seule. D'autre part, les effets tardifs de n'importe quelle molécule peuvent se manifester bien après que le traitement a été administré. Ces médicaments étant relativement récents, leurs effets tardifs sont assez mal connus. Cette problématique est d'autant plus préoccupante pour les traitements par ces nouvelles thérapeutiques pour les cancers pédiatriques (risque accru d'effets tardifs par rapport au traitement des cancers oncogériatriques). Enfin, comme pour tout

cancer il est malheureusement possible de voir apparaitre des rechutes, et ce longtemps après la fin d'un traitement efficace.

La toxicité des thérapies ciblées sera donc propre à la molécule utilisée et une littérature à cet effet est déjà disponible. Notamment, le groupe de travail Bas Normand THÉCITOX, pour la gestion des toxicités des thérapies ciblées, composé d'experts en oncologie médicale, cardiologie, néphrologie, endocrinologie, gastro-entérologie et dermatologie, met à jour un guide pratique dans le but de proposer des conseils pour la prévention et la gestion des toxicités induites par les plus fréquentes molécules ciblées actuellement sur le marché. La liste des effets secondaires de la publication 2016 est présentée tableau 5.

Tableau 5 - Liste des effets secondaires des thérapies ciblées

Effet secondaire	Thérapie ciblée	Mécanisme d'action
Fatigue	Aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Crizotinib, vemurafenib, vismodegib	Autre
Hypertension artérielle	Bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Cobimetinib	Autre
Protéinurie	Bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
Insuffisance cardiaque	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Trastuzumab, pertuzumab,	Anti-HER2

	lapatinib, trastuzumab-emtansine	
	Imatinib	Autre
Risque thromboembolique	Bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
Toxicité hématologique (anémie, thrombopénie, leucopénie)	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Crizotinib, vemurafenib, trastuzumab-emtansine	Autre
Toxicités dermatologiques		
Folliculite	Erlotinib, gefitinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Lapatinib	Anti-HER2
	Cobimetinib	Autre
Syndrome main-pied	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Erlotinib, gefitinib, afatinib	Anti-EGFR
	Dabrafenib, vemurafenib	Anti-BRAF
	Cobimetinib	Autre
Xérose / eczéma	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Lapatinib	Anti-HER2
	Bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib,	Anti-VEGF/VEGFR

	regorafenib, vandetanib	
	Temsirolimus, everolimus	Inhibiteurs de mTOR
Fissures	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Lapatinib	Anti-HER2
	Dabrafenib, vemurafenib, regorafenib	Anti-BRAF
Inflammations péri-unguéales	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Lapatinib	Anti-HER2
Ulcérations muqueuses	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Temsirolimus, everolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib, aflibercept	Anti-VEGF/VEGFR
Autres (alopécie, modification de la pilosité, hypertrichose)	Sorafenib, sunitinib, pazopanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	Anti-BRAF
	Vismodegib	Autre
Dysthyroïdies	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
Dyslipidémies	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
Hyperglycémies	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR

Effets secondaires digestifs		
Nausées, vomissements,	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Lapatinib	Anti-HER2
	Temsirolimus, everolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Imatinib, vismodegib, crizotinib, ceritinib, vemurafenib, dabrafenib	Autre
Diarrhées,	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Regorafenib	Anti-VEGF/VEGFR
	Lapatinib, pertuzumab	Anti-HER2
	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Imatinib, crizotinib, ceritinib, vismodegib	Autre
Mucite, aphtose	Sorafenib, bevacizumab	Anti-VEGF/VEGFR
	Panitumumab	Anti-EGFR
	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
Douleur abdominale	Bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Lapatinib, pertuzumab	Anti-HER2
	Vismodegib	Autre
Perforation gastro-intestinale, fistule digestive	Bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib,	Anti-VEGF/VEGFR

	pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	
	Vismodegib	Autre
Hémorragie digestive	Bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
Reflux gastro-œsophagien et brûlures épigastriques	Sorafenib, sunitinib	Anti-VEGF/VEGFR
Hépatotoxicité	Lapatinib, trastuzumab-emtansine	Anti-HER2
	Pazopanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	Anti-BRAF
	Imatinib, vismodegib, crizotinib, ceritinib	Autre
Pancréatite	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Dabrafenib	Anti-BRAF
	Crizotinib, ceritinib	Autre
Effets secondaires pulmonaires (pneumopathies interstitielles, pleurésies, bronchospasme ou hémoptysies)	Erlotinib, gefitinib, cetuximab	Anti-EGFR
	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Trastuzumab	Anti-HER2
	Imatinib	Autre
	Bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR

Effets secondaires neurologiques (leucoencéphalopathie, méningite aseptique, neuropathies périphériques)	Bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib	Anti-VEGF/VEGFR
	Cetuximab	Anti-EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	Anti-BRAF
	Trastuzumab-emtansine	Anti-HER2
Troubles musculo-squelettiques	Everolimus, temsirolimus	Inhibiteurs de mTOR
	Vemurafenib, dabrafenib	Anti-BRAF
	Imatinib, vismodegib, afatinib	Autre
Effets secondaires ophtalmologiques (conjonctivite, kératite, hyposécrétion lacrymale / blépharite, baisse d'acuité visuelle, uvéite)	Erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab	Anti-EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	Anti-BRAF
	Imatinib, cobimetinib, crizotinib	Autre

Par ailleurs, la pharmaco-génomique des voies de métabolisme des thérapies ciblées va aussi avoir une importance dans l'étude de la toxicité, notamment pour prévenir les interactions médicamenteuses. En effet, au-delà des conditions environnementales (alimentation, alcool, pH gastrique, tabac) et/ou physiologiques (fonction hépatique ou rénale et pathologies associées), la pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase par exemple (tableau 6, d'après Massat C., 2015), va dépendre, en plus des potentiels agents inducteurs ou inhibiteurs, du polymorphisme génétique du cytochrome P450 et des transporteurs. Pour ces molécules, on citera notamment les protéines d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (« *Breast Cancer Resistant protein* »), appartenant à la famille des transporteurs ABC (« *ATP Binding Cassette* »), ainsi que d'autres transporteurs appartenant à la famille SLC (« *Solute Carrier* ») comme les OATP (« *Organic Anion-Transporting Polypeptids* ») et OCT (« *Organic Cation Transporters* »).

Ces molécules anticancéreuses sont majoritairement éliminées par la voie biliaire, la voie rénale représentant seulement une faible part de l'élimination, inférieure à 10 % pour la plupart des inhibiteurs de protéine kinase.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques de quelques inhibiteurs de tyrosine kinase

Molécule	Biodisponibilité (%)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Tmax (h)	Demi-vie (h)
** Molécules pour lesquelles l'absorption est susceptible d'être modifiée par les variations du pH gastrique*				
Axitinib	58*	>99	2,5-4,1	2,5-6,1
Bosutinib	-	96	3-6	19-30
Crizotinib	43*	91	4-6	42
Dasatinib	95*	96	0,5-6	3-5
Erlotinib	60*	92	4	36
Gefitinib	60*	90	3-7	41-48
Imatinib	98	95	2-4	18
Lapatinib	-	>99	4	24
Nilotinib	30*	98	3	17
Pazopanib	14-39*	99	2-4	31
Regorafenib	-	>99	4	28
Ruxolitinib	95	97	1-2	3-6
Sorafenib	38-49	>99	3	25-48
Sunitinib	-	95	6-12	40-60
Vandetanib	-	96,5	4-10	450
Vemurafenib	-	>99	2	30-120

Malgré des effets secondaires présents (mais bien moins agressifs qu'avec des chimiothérapies classiques), les thérapies ciblées demeurent une innovation de première importance dans la lutte contre le cancer, notamment grâce à la plus longue survie, au risque de rechutes diminué et à l'amélioration de la qualité de vie des malades. Cependant, cette innovation a un coût et celui des thérapies ciblées soulève

de nouvelles problématiques, en termes d'accès et de prise en charge par la collectivité, qui sont étudiées dans la deuxième partie.

2. Deuxième partie : Prise en charge, dépenses et accès aux thérapies ciblées

2.1. Résumé du parcours de soins en cancérologie

En cas de suspicion de cancer, la confirmation du diagnostic se fait sur l'examen anatomo-cytopathologique d'une biopsie ou d'une pièce opératoire, ou sur des analyses biologiques dans le cas des hémopathies malignes ; pour les cancers rares et pour les lymphomes, une double lecture systématique (financée par la DGOS et l'INCa) est effectuée. Le médecin généraliste reste le destinataire des résultats de tous les examens complémentaires à chaque étape du parcours de soins.

L'annonce du diagnostic de cancer est une étape très importante pour le patient et ses proches. Mesure phare du plan cancer 2003 – 2007 et instauré en 2005, le dispositif d'annonce du cancer en secteur hospitalier s'est structuré progressivement de manière à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien lors de l'annonce de son cancer. Le médecin généraliste contribue souvent à annoncer un diagnostic de cancer, soit en faisant la « préannonce » pour préparer le patient à un diagnostic, soit en deuxième intention après l'annonce du diagnostic initial par le médecin spécialiste. En général, lorsque la confirmation anatomo-cytopathologique du diagnostic a lieu, le patient est déjà dans le circuit hospitalier et va donc bénéficier du « dispositif d'annonce » mis en place dans ces établissements.

Une fois le diagnostic confirmé, le médecin cancérologue (oncologue ou spécialiste d'organe) va discuter des possibles traitements avec différents confrères au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), puis annoncer au patient les traitements envisageables ainsi que les effets secondaires associés, afin d'avoir son accord. L'objectif de ces RCP est de rassembler un nombre minimum de trois médecins de spécialités différentes jugées nécessaires pour prendre la décision médicale, qui vont discuter et proposer pour chaque patient une stratégie de traitement. La discussion en RCP n'est cependant pas obligatoire (hormis en oncopédiatrie) si des référentiels ou recommandations de bonnes pratiques proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence : le dossier est alors uniquement enregistré en RCP. Une communication préalable entre le médecin présentant le dossier en RCP et le médecin

généraliste est préférable, celui-ci pouvant effectivement apporter son expertise et sa connaissance concernant le mode de vie et les caractéristiques spécifiques du patient.

La proposition thérapeutique, comprise et acceptée par le malade, est ensuite formalisée par écrit sous la forme d'un programme personnalisé de soins (PPS). Celui-ci est remis au patient et également transmis au médecin généraliste afin de permettre les échanges d'informations entre les professionnels de santé. Il comporte trois volets : un volet médical qui intègre les différentes étapes prévues du traitement et son organisation (durées prévisibles d'hospitalisation, date et lieux des différentes phases de traitement, etc.) ainsi que les différents bilans prévus et leur fréquence ; un volet soins de support ; un volet rassemblant les contacts utiles (coordonnées des différents intervenants hospitaliers et de proximité, dont le médecin généraliste).

Si aucun traitement n'est disponible (chirurgie et/ou radiothérapie déconseillées, et aucun médicament avec AMM pertinent pour le patient), les médecins pourront proposer au patient d'intégrer un essai clinique (l'accès aux thérapies ciblées au travers des essais cliniques est détaillé en section 2.4). D'après le rapport scientifique de l'INCa de 2016 (INCa, 2017), on constate ainsi une augmentation continue de l'inclusion de patients dans les essais cliniques depuis 2008, passant de 21 745 patients en 2008 à 50 393 patients inclus en 2014 (+ 97 % entre 2008 et 2014).

En tant qu'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, les cancers sont classifiés par le Ministère de la santé d'affection de longue durée (ALD) et verront le ticket modérateur supprimé si le médecin fait la demande d'admission en ALD 30 (prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie pour tout soin en relation directe avec son cancer).

En pratique, le dernier rapport de l'INCa sur le cancer en France en 2016 (INCa, 2017) fait remarquer que le nombre de personnes bénéficiant du dispositif d'annonce, d'une discussion de leur dossier en RCP et d'un PPS est en constante augmentation depuis 2007. En 2015, on compte près de 885 739 dossiers patients enregistrés en RCP (trois fois plus qu'en 2005) et près de 199 361 PPS ont été remis (deux fois plus qu'en 2011). Malgré des disparités démographiques persistantes, et selon le même rapport de l'INCa, les métiers de la cancérologie sont également en augmentation, avec 973 oncologues médicaux dénombrés en 2016 (+23 % par rapport à 2013), 860

radiothérapeutes (+10 % par rapport à 2013) et 1 633 pathologistes (+9 % par rapport à 2013).

2.2. Activité hospitalière de cancérologie

Les acteurs de santé dispensant des soins en cancérologie peuvent être divisés en deux catégories principales : les établissements de santé, à activité hospitalière (médecine chirurgie obstétrique [MCO], hospitalisation à domicile [HAD], et soins de suites et de réadaptation [SSR]), et les acteurs délivrant des soins en ville (pharmacies d'officine et rétrocession des pharmacies à usage interne [PUI]).

Les établissements hospitaliers comprennent les catégories suivantes : centres hospitaliers universitaires ou régionaux (CHU-R), centres hospitaliers (CH), Centres de lutte contre le cancer (CLCC), Hôpitaux d'instruction des armées (HIA), hôpitaux locaux (HL), privé non commercial et privé commercial. Le privé non commercial correspond aux établissements privés avec un mode de tarification public (anciennement appelé dotation globale), le privé commercial correspond aux établissements privés tarifés avec un mode de tarification privé (anciennement appelé objectif quantifié national). Le secteur privé correspond ici au privé commercial, le secteur public regroupe toutes les autres catégories d'établissement.

Depuis fin 2009, les établissements de santé désireux de traiter les malades atteints de cancer doivent disposer d'une autorisation spécifique délivrée par leur agence régionale de l'hospitalisation. Cette autorisation repose sur trois conditions (annexe IV) : réaliser une activité annuelle minimale dans la discipline thérapeutique pour laquelle ils sollicitent une autorisation ; donner accès à leurs patients à six critères de qualité transversale, quel que soit le cancer pour lequel ils sont soignés ; et remplir les critères d'agrément définis par l'INCa spécifiquement pour chacune de ces modalités de traitement du cancer. Fin 2015, ce sont 928 établissements qui disposent d'une ou plusieurs autorisations pour traiter le cancer en France.

2.2.1. Activité de soins en cancérologie générale

La répartition des séjours et séances de cancérologie en 2015 est présentée sur la figure 13 (d'après INCa, 2017) ; plus de la moitié de l'activité en MCO est assurée par les établissements publics (28,2 % par les centres hospitaliers et 23,6 % par les CHU-R).

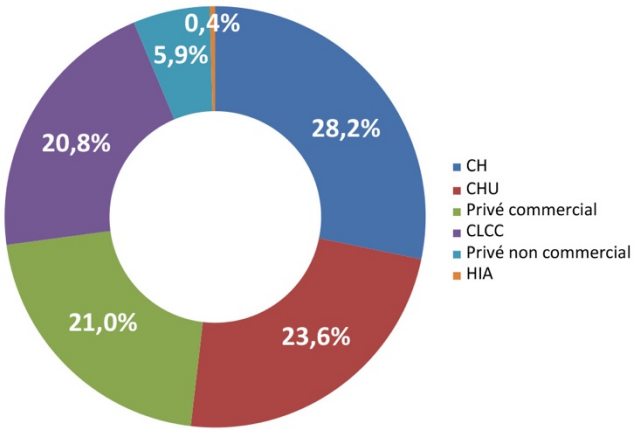


Figure 13 – Répartition des séjours et séances par catégorie d'établissements en MCO en 2015

En 2015, 1,2 million de personnes ont été hospitalisées en MCO, totalisant 6,8 millions de séances et séjours en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer (total des séances, hospitalisation ambulatoire et hospitalisation conventionnelle pour chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie et autres soins). Pour près de 50 % des personnes hospitalisées, l'hospitalisation concerne un cancer de l'appareil digestif, du sein ou une hémopathie maligne. Concernant la population hospitalisée, 51 % sont des hommes et près de 9 personnes sur 10 sont âgées de 18 à 84 ans. Cependant chez les 18 64 ans et chez les 85 ans et plus, plus de femmes que d'hommes sont hospitalisées (tableau 7, d'après INCa, 2017).

Tableau 7 - Répartition des personnes atteintes de cancer hospitalisées en MCO par sexe et par âge en 2015[8]

	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Moins de 18 ans	5 488	0,9	4 711	0,8	10 199	0,9
18 à 64 ans	218 199	36,4	270 059	46,9	488 259	41,6
65 à 84 ans	314 376	52,5	236 141	41	550 517	46,9
85 ans et plus	60 951	10,2	64 604	11,2	125 555	10,7
Total	599 014	100	575 515	100	1 174 530	100

2.2.2. Activité de chimiothérapie

Sur les 1,2 million de personnes hospitalisées en 2015 pour cancer, 308 634 ont été traitées par chimiothérapie en MCO en 2015 (soit près de 2,7 millions de séances et séjours de chimiothérapie), dont 51,6 % de femmes, et 4 638 en HAD (soit 137 408 journées attribuées à la chimiothérapie). En MCO, l'âge moyen des patients traités par chimiothérapie est de 64,2 ans chez l'homme et de 61,6 ans chez la femme et près de 8 personnes sur 10 ont été traitées pour un cancer de l'un des quatre appareils suivants : appareil digestif (25,0 %) ; sein (20,4 %) ; hémopathies malignes (17,7 %) ; appareil respiratoire (15,4 %). Les 2,7 millions de séances et séjours de chimiothérapie sont divisées en 2 405 252 séances et 253 815 séjours, réalisés dans 792 établissements en MCO ; le nombre de séances continuant d'augmenter depuis 2010 et le nombre de séjours fluctuant selon les années (figure 14, d'après INCa, 2017).

[8] Hors personnes traitées par séances de radiothérapie dans le secteur privé libéral.

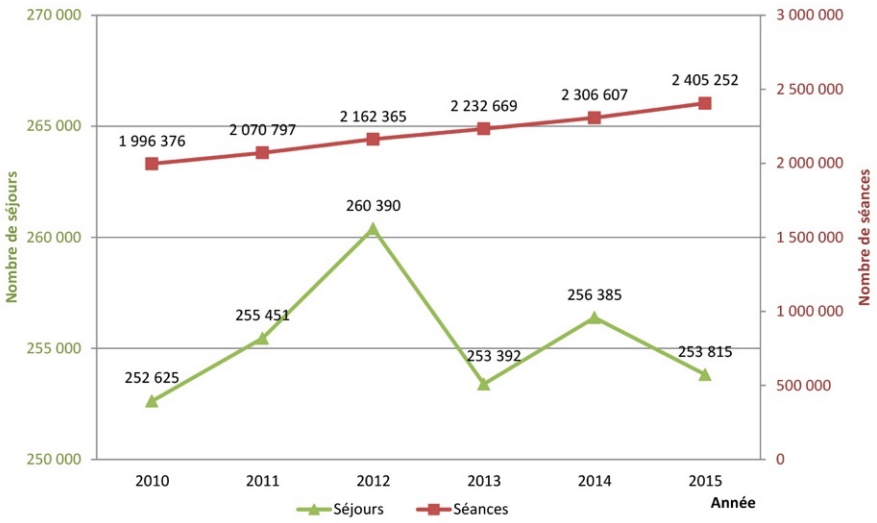


Figure 14 – Évolution du nombre de séjours et séances de chimiothérapie en MCO depuis 2010

L'activité MCO de chimiothérapie (figure 15, d'après INCa, 2017) s'effectue plus largement dans les établissements privés commerciaux en comparaison à l'activité MCO de cancérologie générale (28,3 % en établissements privés versus 21 % respectivement, en comparant les figures 13 et 15).

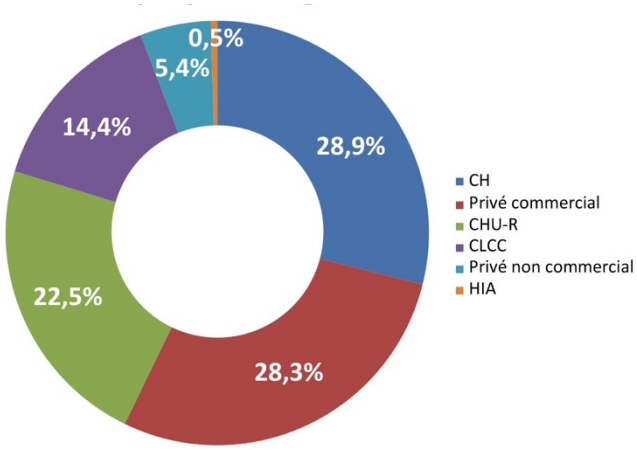


Figure 15 – Répartition des séjours et séances de chimiothérapie par catégories d'établissements en 2015

2.3. Coût du cancer en France et valorisation des thérapies ciblées

2.3.1. Dépenses générales de l'Assurance Maladie

Le progrès médical apporté par les thérapies ciblées n'est pas gratuit. Toutefois, avant d'aborder leur coût en détail, il convient d'en expliquer les bases en rappelant deux

éléments. D'une part, le séquençage du premier génome humain, datant des années 1990, demanda environ dix ans de travail à plusieurs équipes et quelques dizaines de milliards de dollars, alors qu'un séquençage complet d'une tumeur en 2015 ne demande « que » quelques semaines et quelques milliers d'euros, notamment grâce au séquençage à haut débit ou « *next generation sequencing* » (NGS). D'autre part, le cancer en France a avant tout un coût humain (150 000 décès chaque année), car malgré un grand nombre de patients traités pour un cancer, cette pathologie ne représente pour l'Assurance Maladie que 11 % du total des remboursements en 2015, soit 14 milliards d'euros sur les 134 totaux (Tableau 8, d'après Cnamts, 2017). Devant le cancer, d'autres ALD coûtent plus cher à l'Assurance Maladie, telles la santé mentale (19 milliards d'euros), les pathologies cardiovasculaires (25 milliards d'euros pour l'ensemble maladie cardio-neurovasculaire, traitements du risque cardiovasculaire et diabète), ou les hospitalisations ponctuelles, qui constituent la première dépense de santé en France.

Tableau 8 - Répartition des dépenses remboursées par l'Assurance Maladie par grands groupes de pathologies en 2015

Poste de dépenses	Remboursement pour le régime général (milliards d'euros)	Remboursement pour l'ensemble des régimes (milliards d'euros)	Remboursement pour le régime général (en pourcentage)
Hospitalisations ponctuelles (avec ou sans pathologies, traitements ou maternité)	30,7	36,7	23 %
Maladies psychiatriques ou psychotropes	19,3	22,5	14 %
Cancers	**14,1**	**16,8**	**11 %**
Soins courants	13,5	15,8	10 %
Maladies cardio-neurovasculaires	13,2	15,8	10 %

Maternité (avec ou sans pathologie)	7,8	9,3	6 %
Diabète	6,8	8,1	5 %
Maladies neurologiques ou dégénératives	5,5	6,7	4 %
Traitement du risque vasculaire (hors pathologies)	5,0	5,9	4 %
Maladies inflammatoires ou rares ou VIH ou sida	5,0	5,9	4 %
Insuffisance rénale chronique terminale	3,4	4,1	3 %
Autres affections de longue durée (dont codes 31 et 32)	3,2	3,9	2 %
Maladies respiratoires chroniques	2,9	3,4	2 %
Maladies du foie ou du pancréas (hors mucoviscidose)	1,8	2,1	1 %
Traitements antalgiques ou anti-inflammatoires (hors pathologies, traitement, maternité ou hospitalisations)	1,4	1,7	1 %
Total	**133,6**	**158,7**	**100 %**

De plus, au-delà des coûts directs du cancer, il faut prendre en compte ses coûts indirects telle la perte de production, particulièrement due à la baisse du retour à l'emploi après un cancer ; environ 17 milliards d'euros en 2010 (Institut Gustave-Roussy, 2014). Les tendances récentes sont d'une part la diminution des dépenses d'hospitalisation (de plus en plus d'ambulatoire et réduction des hospitalisations conventionnelles, 35,5 milliards d'euros en 2010 versus 30,7 milliards en 2015) et des coûts indirects (diminution des arrêts de travail et stagnation de la mortalité), et d'autre part l'augmentation des dépenses de chimiothérapies (+21,9 % par an de 2004 à 2009) due à l'augmentation du nombre de patients atteints de cancer (mortalité constante, chronicisation de la maladie), à l'extension des indications de la chimiothérapie et au coût important des nouvelles molécules (Institut Gustave-Roussy, 2013).

2.3.2. Évaluations médico-économiques

Des évaluations médico-économiques vont être un outil d'aide à la décision précieux, en complément des évaluations scientifiques d'un médicament (clinique, toxicologique). Ces évaluations se basent sur une hiérarchie des propriétés budgétaires selon deux principes (INCa, 2016) : l'efficience (sous contrainte des ressources disponibles, maximiser la diminution de la mortalité et de la morbidité tout en maximisant l'augmentation du bien-être des personnes) et l'équité (mesurer des différences dans le bien-être des personnes et porter un jugement social sur ces différences).

Est-il justifié de faire bénéficier telle ou telle thérapeutique d'un financement collectif compte tenu de son coût et ses conséquences ? Est-il justifié d'accorder tel ou tel prix à un laboratoire pharmaceutique compte tenu de l'avancée thérapeutique dont son nouveau médicament fait preuve ? De telles questions sont abordées à l'aide d'index tel que le *« Incremental Cost-Effectiveness Ratio* » (ICER), ou rapport coût-efficacité, exprimé en coût par année de vie gagnée (« *quality-adjusted life year* » [QALY]). Le modèle de calcul de l'ICER est détaillé dans la figure 16 (d'après Institut Gustave Roussy, 2013).

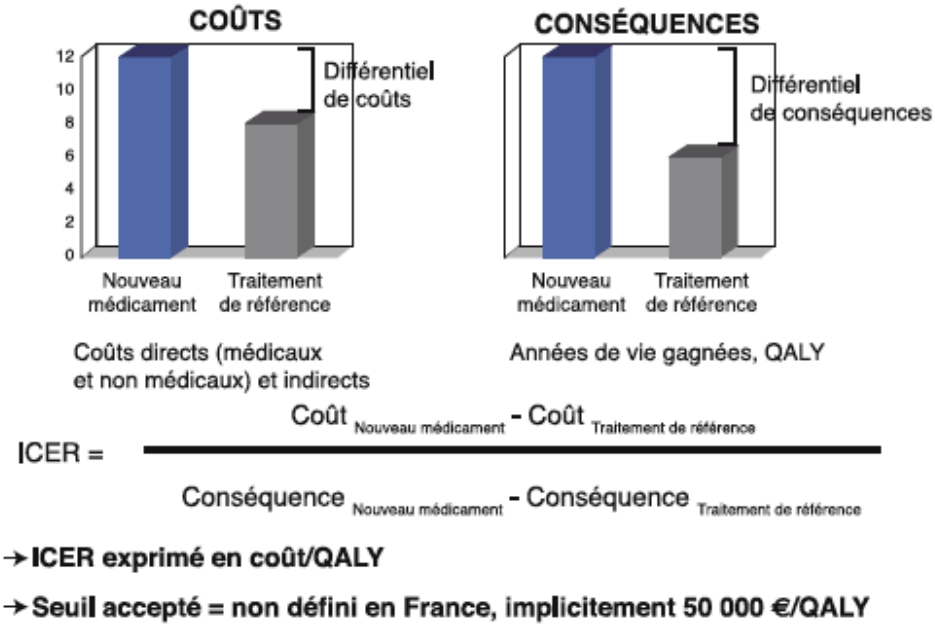


Figure 16 - Modèle de calcul de l'ICER

Bien que la médecine personnalisée puisse être une source de dépenses supplémentaires, due à une population cible restreinte et une diminution de la taille du marché amenant à une majoration du prix du médicament, elle représente également une source potentielle d'économies. En effet, en ne traitant que les patients qui répondront positivement au traitement et en évitant les traitements à tort de mauvais répondeurs, on obtient une diminution des coûts ainsi que de certaines toxicités et de leur prise en charge. De plus, une diminution des coûts de développement des médicaments pour les industriels est également imputable à l'identification d'un biomarqueur prédictif (Institut Gustave Roussy, 2013), conduisant à des essais cliniques portant sur un faible nombre de patients (meilleure efficacité) et de plus courte durée (grâce à l'utilisation possible de critères d'évaluation substitutifs, ou « *surrogate endpoints* »).

Il reste cependant difficile d'estimer l'impact économique à court terme des biomarqueurs en pratique clinique, d'où la nécessité d'évaluations médico-économiques avec estimation du rapport coût-conséquence ; l'objectif n'est pas de comparer le rapport coût-efficacité d'une thérapie ciblée au traitement standard, mais d'évaluer l'efficacité économique de la stratégie globale.

La deuxième ligne de traitement du cancer du poumon a été étudiée comme exemple médico-économique par l'Institut Gustave-Roussy. En effet, pour les CBNPC, un traitement standard par chimiothérapie cytotoxique est possible (docétaxel ou pemetrexed). De plus, l'erlotinib en seconde ligne induit dans cette population un bénéfice de deux mois de survie globale comparativement à un placebo, et l'ICER de l'erlotinib face au placebo est de 95 000 euros/QALY. On sait également que de meilleurs taux de réponse sont observés dans certaines populations (patients d'origine asiatique, femmes, non ou ex fumeurs, avec adénocarcinome) et chez les patients présentant une tumeur porteuse d'une mutation activatrice d'EGFR (Institut Gustave-Roussy, 2013).

L'étude médico-économique de cet exemple (figure 17, d'après Institut Gustave Roussy, 2013) a évalué trois stratégies : le traitement par erlotinib pour tous les patients, pour ceux présentant certaines caractéristiques phénotypiques, ou pour ceux présentant une mutation EGFR de la tumeur. La stratégie consistant à traiter tous les patients est par nature la moins efficace et la plus chère, tandis que les stratégies de sélections biologique et clinique présentent la même efficacité. Cependant, la stratégie biologique (patients présentant une mutation EGFR) est légèrement moins coûteuse.

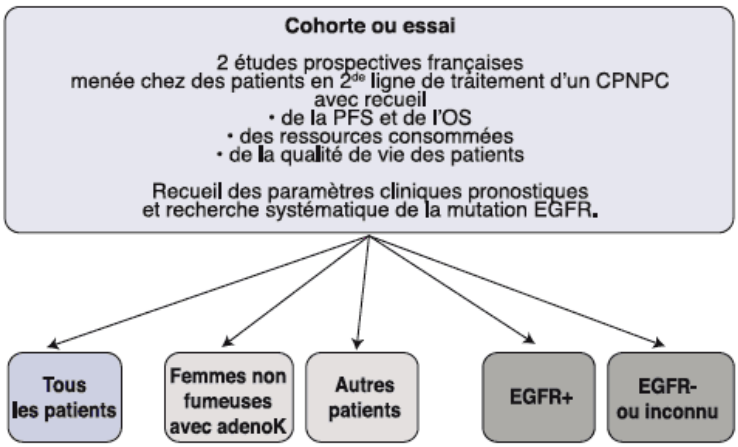


Figure 17 - Design et hypothèses testées d'une étude médico-économique de l'erlotinib en 2nd ligne de traitement des CBNPC

Deux facteurs des résultats des évaluations médico-économiques sur les thérapies ciblées sont déterminants : la prévalence de la mutation, qui augmente l'efficacité et le nombre de patients traités (et donc le coût de la molécule), et la sévérité de la maladie (une stratégie concernant des pathologies ou médicaments avec une morbidité et mortalité importantes et un impact sur la qualité de vie sera la plus

efficiente). Aussi, les conclusions du modèle pourront être influencées par le coût du test biologique et la variation du coût de la thérapie ciblée.

Les évaluations médico-économiques sont ainsi nécessaires pour mesurer les conséquences de l'utilisation de traitements innovants en cancérologie et sont un outil d'aide à la décision pour définir les populations cibles sur lesquelles un médicament sera efficient (rapport coût-efficacité). Une collaboration entre clinicien, économiste et décideur public est requise, ainsi que la disposition de données individuelles pour pouvoir prendre en compte la variabilité des réponses cliniques et des ressources utilisées (Institut Gustave Roussy, 2013). Bien sûr, la réalisation d'évaluations médico-économiques n'a de sens que si la valeur prédictive sur l'efficacité du traitement a été démontrée.

Depuis le 3 octobre 2013, les industriels du médicament et du dispositif médical doivent suivre le décret du 2 octobre 2012 dans le cadre de leur dépôt de demandes d'inscription de leurs produits (toutes pathologies confondues) sur les listes de produits remboursables (INCa, 2016). Ce décret prévoit que l'évaluation économique des produits de santé doit être réservée aux produits ayant une revendication (ou confirmation) d'une ASMR de niveau I, II ou III, et à condition que le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, compte tenu de son implication sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades (et le cas échéant de son prix).

Cette notion « d'impact significatif sur les dépenses d'Assurance Maladie » a été précisée par le Collège de la HAS (responsable des orientations stratégiques, de la programmation et de la mise en œuvre des missions assignées à la HAS) et le président du CEPS qui ont estimé qu'en l'absence de revendication spécifique d'un impact potentiel sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, une évaluation médico-économique sera requise dès que le chiffre d'affaires du produit sera supérieur ou égal à 20 millions d'euros annuels (INCa, 2016). De plus, le Collège se donne le droit d'apprécier l'opportunité d'une évaluation médico-économique pour des produits ayant un chiffre d'affaires inférieur à 20 millions d'euros annuels, par exemple lorsque les laboratoires pharmaceutiques revendiquent un impact particulier sur l'organisation des soins.

Fin 2015, ce sont 10 thérapies ciblées qui ont fait l'objet d'un avis publié du Collège de la HAS sur leur impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Cinq ont été estimé avoir un impact significatif (trametinib, ibrutinib, idelalisib, trastuzumab-emtansine, panitumumab), et cinq autres sans impact significatif (regorafenib, ceritinib, ramucirumab, olaparib, cabozantinib).

2.3.3. La liste en sus

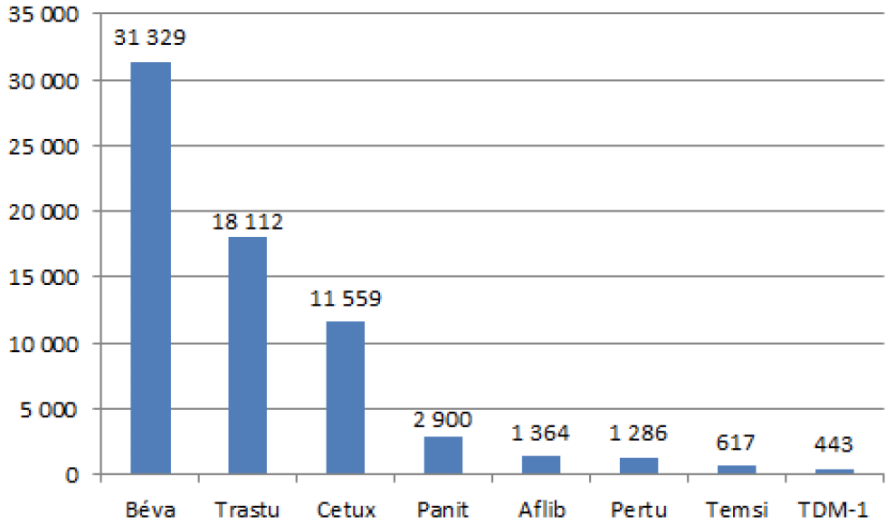
Depuis 2004 et la mise en application de la tarification à l'activité (T2A), le financement des établissements de santé est fondé sur le principe d'un forfait : le groupe homogène de séjour (GHS). Le tarif du GHS correspond au remboursement effectué par l'Assurance maladie pour la réalisation d'un séjour avec une prise en charge donnée. Ce montant remboursé couvre à la fois les frais liés aux soins apportés à la personne hospitalisée et ceux liés aux médicaments prescrits et reçus pendant l'hospitalisation.

Un dispositif dérogatoire[9] est prévu afin de garantir le financement des produits particulièrement onéreux dont l'introduction dans les tarifs des GHS n'est pas adaptée. Ces médicaments sont inscrits sur la « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » (liste en sus). Cette liste concerne exclusivement les patients hospitalisés en MCO ou HAD.

La liste en sus est actualisée tout au long de l'année avec des inscriptions, et une révision annuelle permet la radiation de certaines molécules (mise sur le marché d'un générique par exemple). Les molécules de thérapie ciblée inscrites sur la liste en sus à fin 2015 sont le bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, pertuzumab, temsirolimus et trastuzumab-emtansine. En 2014, la somme des « populations rejointes »[10] des thérapies ciblées inscrites sur la liste en sus était 67 160 (INCa, 2016). On constate que la thérapie ciblée la plus prescrite de la liste en sus est le bevacizumab (utilisé chez 31 329 personnes en 2014), tandis que le trastuzumab-emtansine est la moins prescrite (figure 18, d'après INCa, 2016).

[9] Article L.162-22-7 du code de la Sécurité sociale.

[10] Les données présentées des populations rejointes comptabilisent un même patient autant de fois qu'il a reçu de thérapies ciblées différentes sur la même année (les patients peuvent recevoir une ou plusieurs thérapies ciblées, en association ou de façon séquentielle).



Abréviations : Béva : bévacizuma ; Trastu : trastuzumab ; Cetux : cétuximab ; Panit : panitumumab ; Aflib : aflibercept ; Pertu : pertuzumab ; Temsi : temsirolimus ; TDM-1 : trastuzumab emtasine.

Figure 18 - Nombre de patients ayant reçu une thérapie ciblée de la liste en sus à l'hôpital en 2014

2.3.4. Coût des thérapies ciblées

Les « coûts » et « dépenses » utilisés dans cette section, sauf mention contraire, ont été calculés par l'INCa sur la base de données des fichiers FICHCOMP (secteur public) et RSFA (secteur privé) pour l'hôpital et des données publiées par l'Assurance Maladie pour l'ambulatoire.

2.3.4.1. Négociation du prix des thérapies ciblées

Seuls les médicaments dispensés en ambulatoire (officine et rétrocession) et les médicaments inscrits sur la liste en sus font l'objet d'une négociation de prix (tarif) entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique, et la grande majorité des thérapies ciblées ont fait l'objet d'une négociation de prix avec le CEPS. Fin 2015, 29 molécules de thérapie ciblée sur 40 disposent d'un prix administré, tandis que six thérapies ciblées sont en attente d'un prix négocié (cabozantinib, ponatinib, olaparib, ibrutinib, idelalisib, ceritinib), trois thérapies ciblées ne font pas l'objet d'un avis publié de la Commission de la Transparence (lenvatinib, trametinib, sonidegib), une thérapie ciblée a reçu un avis défavorable (nintedanib), et une autre n'est pas inscrite sur la liste en sus (ramucirumab).

Sur ces 29 molécules, 15 ont fait l'objet à fin 2015 d'au moins une diminution de prix par le CEPS en comparaison à leur tarif initial. Les thérapies ciblées ayant fait l'objet de plusieurs diminutions successives sont notamment les plus anciennes et celles inscrites sur la liste en sus. Ainsi, le bevacizumab a vu son tarif divisé par cinq, le cetuximab par quatre et le trastuzumab par trois. En moyenne, le taux de diminution a été de 9,5 % pour les thérapies ciblées dispensées en officine et de 16,8 % pour celles de la liste en sus hospitalière (INCa, 2016).

La commercialisation de molécules « *me too* » (médicaments dits suiveurs, ayant la même activité et indication thérapeutique, sans être absolument identiques) joue également un rôle sur la diminution des prix. En effet, la commercialisation en 2015 du dabrafenib, un anti-BRAF « me too », s'est accompagnée de la diminution du prix de 22,5 % du premier anti-BRAF disponible, le vemurafenib (INCa, 2016). Le coût mensuel d'acquisition[11] de ce dernier est passé de 8 300 euros (prix initial en 2013) à 6 436 euros (prix 2015).

Concernant la diminution possible du coût des thérapies ciblées par le passage au générique, l'imatinib est la seule molécule pour laquelle des médicaments génériques ont été autorisés (octroi d'AMM du premier générique le 8 janvier 2013), mais à fin 2015 aucun générique du Glivec® n'était commercialisé (INCa, 2016). A ce jour (sites web du Moniteur des Pharmacies et du Ministère des Solidarités et de la Santé), quelques génériques de l'imatinib sont commercialisés en France, mais seulement pour certaines indications.

2.3.4.2. Données de ventes des thérapies ciblées

Au total, les ventes des médicaments anticancéreux en 2014 ont généré 3,5 milliards d'euros (INCa, 2016), quel que soit le secteur (hôpital ou ville) et les modalités de financement (liste en sus, GHS, rétrocession ou officine). Parmi l'ensemble des ventes de médicaments anticancéreux, les thérapies ciblées sont la classe la plus

[11] Les coûts d'acquisition mensuels ont été estimés par l'INCa sur la base des tarifs (euros hors taxes) du conditionnement le plus gros et de la posologie standard recommandée par l'AMM. Les calculs de posologie ont été faits sur la base d'un individu ayant un poids de 70 kg et une surface corporelle de 1,73 m². Les estimations de coût d'acquisition ont été faites sur la base de tarifs et ne tiennent pas compte d'éventuelles remises du laboratoire pharmaceutique prévues par les négociations avec le CEPS.

vendue sur la période 2012-2014. En 2014, la vente des thérapies ciblées s'élève à 1,7 milliards d'euros, soit 47,3 % des ventes de tous les médicaments anticancéreux.

En comparant les classes de médicaments anticancéreux (figure 19, d'après INCa, 2016), on constate que les ventes d'hormonothérapies ont été réalisées quasi exclusivement en ville et les ventes d'immunothérapies quasi exclusivement à l'hôpital, tandis que les thérapies ciblées sont aussi bien vendues en ville qu'à l'hôpital (entre 40 et 50 % du nombre de boites de thérapies ciblées vendues en ville). Les chimiothérapies conventionnelles sont également vendues dans les deux secteurs mais de façon plus importante à l'hôpital.

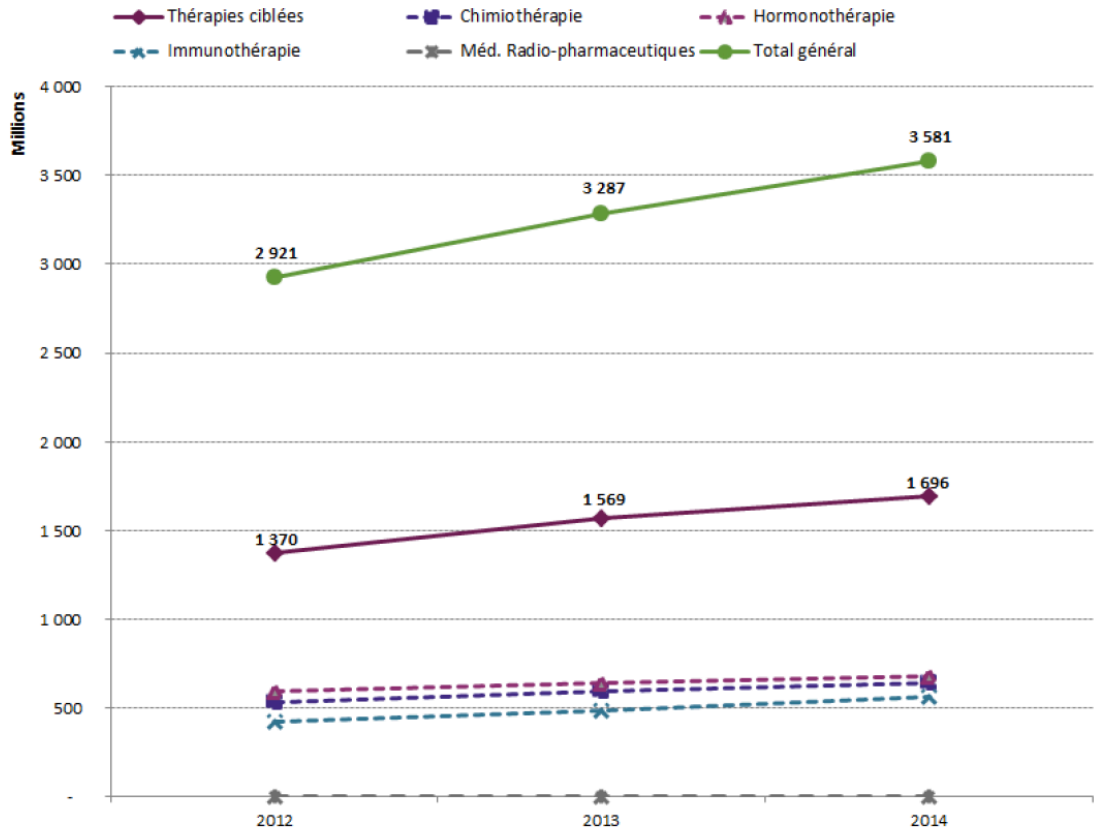


Figure 19 - Montant des ventes annuelles de médicaments anticancéreux en ville et à l'hôpital

Le coût mensuel moyen d'acquisition de traitement des thérapies ciblées est d'environ 3 200 euros. Ce coût relativement élevé est très sensiblement proche entre l'hôpital et la ville, en moyenne de 3 180 euros à l'hôpital et de 3 190 euros en ville. Le dabrafenib et vemurafenib (ville) ainsi que le trastuzumab-emtansine, médicaments pris au long cours jusqu'à progression de la maladie, sont les molécules les plus chères avec des coûts mensuels d'acquisition dépassant les 6 000 euros par mois de traitement (INCa, 2016).

2.3.4.3. Données de remboursements à l'hôpital

En milieu hospitalier (MCO et HAD) en 2014, ce sont 830,5 millions d'euros (827,9 millions en MCO et 2,6 millions en HAD) qui sont remboursés en sus des GHS liés à l'utilisation de thérapies ciblées (INCa, 2016), ce qui porte ces dernières à 51,2 % des dépenses remboursées pour les médicaments anticancéreux de la liste en sus (1,62 milliard d'euros).

Concernant la répartition entre secteurs, les thérapies ciblées représentent 48 % des dépenses de molécules anticancéreuse de la liste en sus en 2015 dans le public, contre 73,3 % des dépenses dans le secteur privé commercial (figure 20, d'après INCa, 2017).

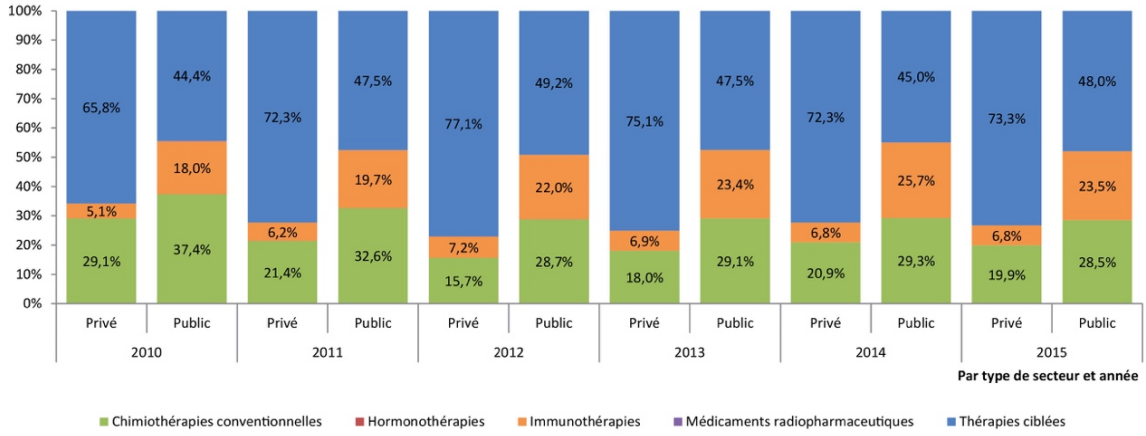


Figure 20 - Évolution de la répartition des dépenses liées aux molécules anticancéreuses de la liste en sus, par catégories de molécules et d'établissements, depuis 2010 en MCO

Les dépenses de molécules anticancéreuses de la liste en sus sont concentrées sur un nombre restreint de molécules, puisque ce sont seulement huit molécules qui représentent plus de 80 % des dépenses (dans le public comme dans le privé), ces dernières étant largement exprimées par la classe des thérapies ciblées (figure 21, d'après INCa, 2017). Entre les secteurs public et privé, on constate également la forte différence d'utilisation du rituximab (immunothérapie), pouvant traduire la plus faible activité d'hématologie en secteur privé.

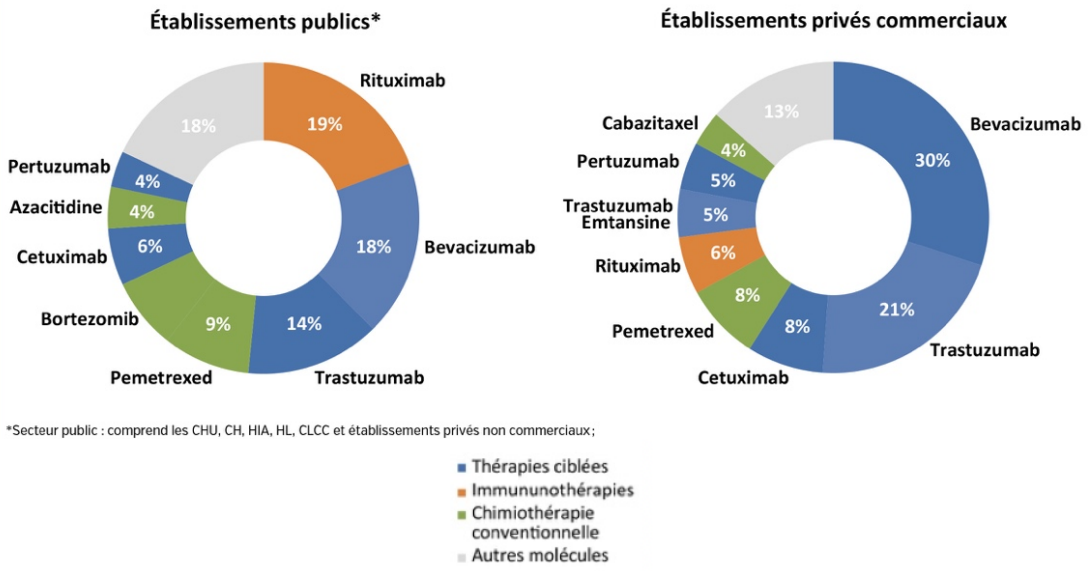
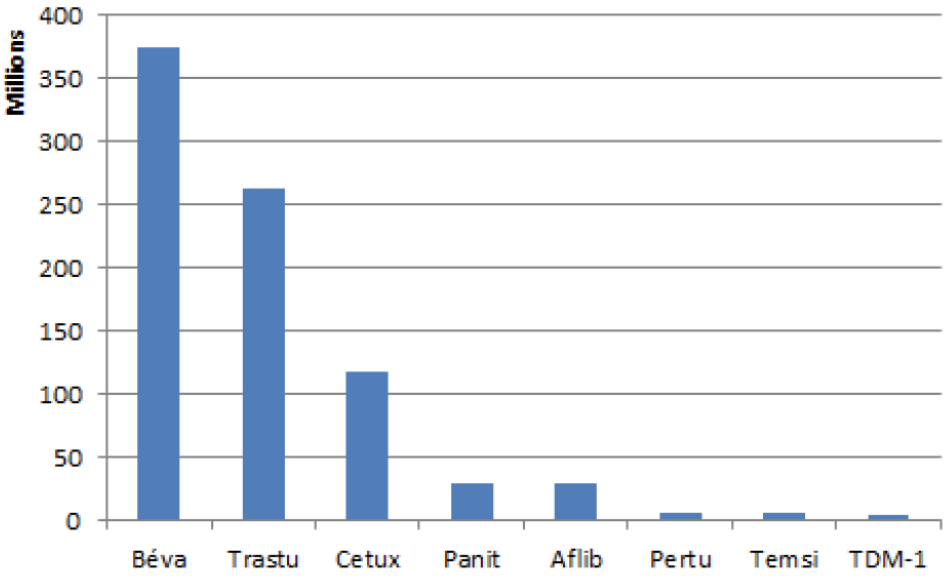


Figure 21 - Répartition des dépenses de molécules anticancéreuses de la liste en sus en 2015 en MCO

Les deux tiers de ces dépenses hospitalières liées aux thérapies ciblées sont concentrées sur deux molécules, le bevacizumab et le trastuzumab. En 2014, ils ont généré respectivement 374,1 millions d'euros et 263,4 millions d'euros de remboursements (figure 22, d'après INCa, 2016).



Abréviations : Beva : bévacizumab ; Trastu : trastuzumab ; Cetux : cétuximab ; Panit : panitumumab ; Aflib : Aflibercept ; Pertu : pertuzumab ; Temsi : temsirolimus ; TDM-1 : trastuzumab-emtansine

Figure 22 – Dépenses liées aux thérapies ciblées de la liste en sus en 2014 (MCO et HAD)

2.3.4.4. Données de remboursements en ville

Autre poste de dépenses liées à l'utilisation de thérapies ciblées, l'officine connait une croissance plus nette qu'à l'hôpital, avec 52,2 % d'augmentation des dépenses entre 2012 et 2015. En 2015, les thérapies ciblées délivrées en officine représentent 884,9 millions d'euros (ensemble des régimes de l'Assurance Maladie, France entière y compris les DOM TOM) soit 53,8 % des dépenses de molécules anticancéreuses remboursées par l'Assurance Maladie (figure 23, d'après INCa, 2017). De plus, ce sont les molécules administrées par voie orale qui représentent la majorité des remboursements de molécules anticancéreuses en officine en 2015, avec 80,5 % des dépenses.

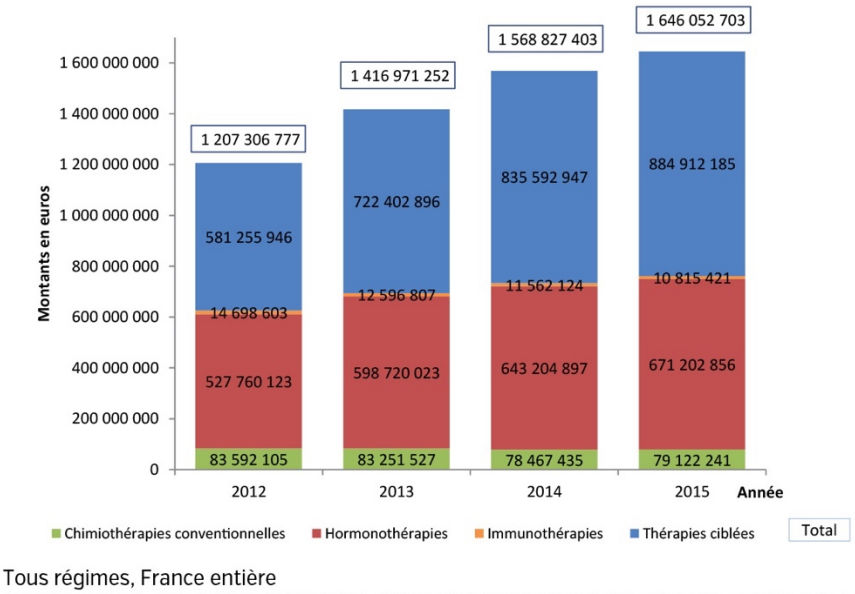


Figure 23 – Remboursements par l'Assurance Maladie des molécules anticancéreuses délivrées en officine depuis 2012 par catégories de molécules

La molécule anticancéreuse générant la plus grande dépense en ville est une thérapie ciblée, l'imatinib, avec 184,7 millions d'euros remboursés en 2014 (figure 24, d'après INCa, 2016). L'impact budgétaire de cette molécule est lié à un coût unitaire élevé et au nombre important de patients sous traitement du fait d'une longue durée de réponse.

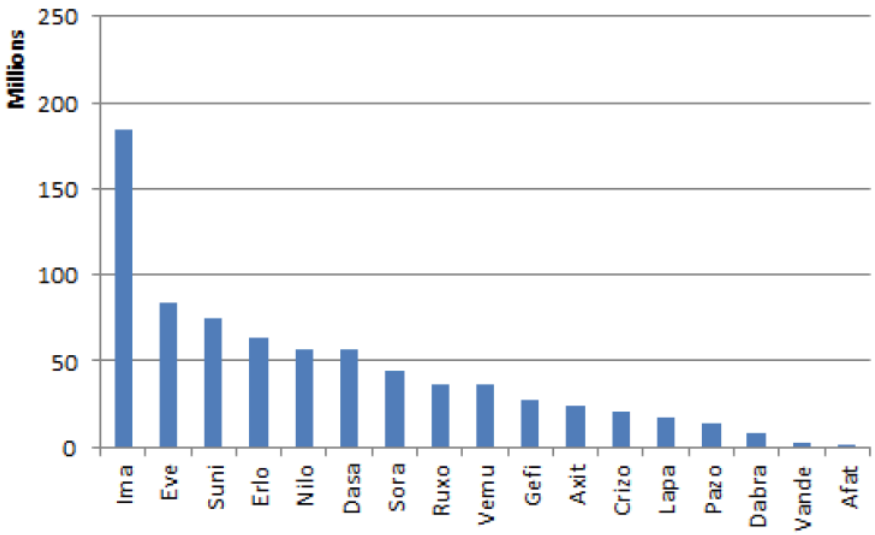


Figure 24 - Dépenses liées aux thérapies ciblées dispensées en officine en 2014[12]

La part de la rétrocession est faiblement impactée par les dépenses de remboursements de thérapies ciblées, en comparaison avec l'hôpital et l'officine, puisque ce sont seulement 12,5 millions d'euros (soit 5,9 % des dépenses remboursées pour les médicaments anticancéreux rétrocédés) qui y sont remboursés en 2014 pour l'utilisation de cette classe de molécules (INCa, 2016).

2.3.4.5. Tests génétiques moléculaires

Le budget annuel de l'INCa (87 millions d'euros de recettes en 2018, figure 25, d'après le site internet de l'INCa) est financé principalement par des dotations de l'État (ministères de la santé et de la recherche), mais l'INCa bénéficie également de contributions d'autres groupements d'intérêt public comme la Fondation ARC, la Ligue Nationale Contre le Cancer, et la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ; l'INCa alloue la majeure partie de son budget (60,2 millions d'euros en 2018, soit les deux-tiers du budget) sous forme de subventions à des partenaires (figure 26, d'après le site internet de l'INCa), comme le financement de projets sélectionnés après appel à projets, ou le financement de structures telles les cancéropoles, les SIRICs (sites de recherche intégrée sur le cancer), CLIP^2 (centres

[12] Abréviations : Ima : imatinib ; Eve : évérolimus ; Suni : sunitinib ; Erlo : erlotinib ; Nilo : nilotinib ; Dasa : dasatinib ; Sora : sorafénib ; Ruxo : ruxolitinib ; Vemu : vémurafénib ; Gefi : gefitinib ; Axit : axitinib ; Crizo : crizotinib ; Lapa : lapatinib ; Pazo : pazopanib ; Dabra : dabrafenib ; Vande : vandétanib ; Afat : afatinib.

labellisés INCa de phase précoce), les registres, etc. Les autres dépenses concernent principalement des campagnes d'information, des prestations d'études ou d'évaluations et d'enquêtes, ainsi que l'indemnisation des experts.

Le réseau des plateformes de génétique moléculaire des cancers est ainsi financé par l'INCa et le Ministère chargé de la Santé, et plus récemment en attirant des industriels via des partenariats public-privés (site web Pharmaceutiques).

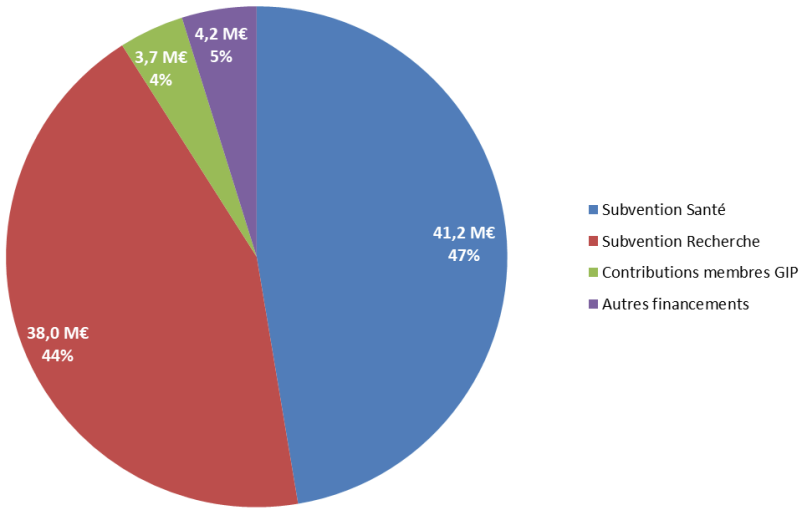


Figure 25 - Recettes de l'INCa en 2018

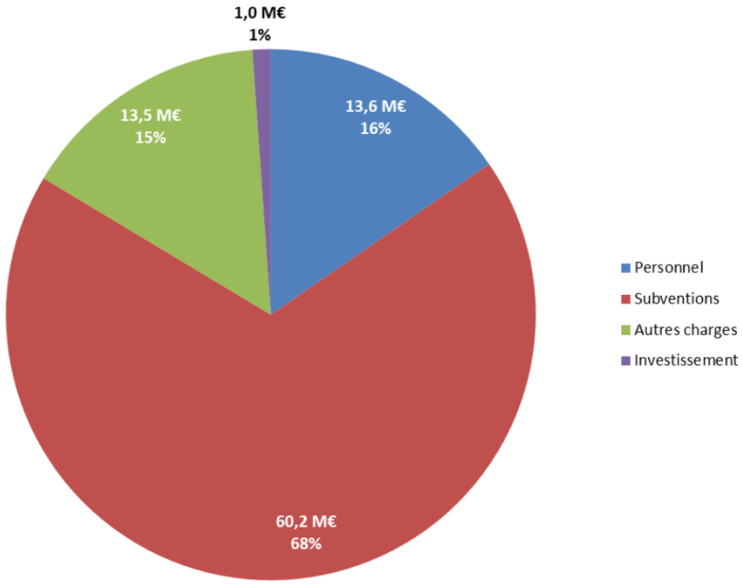


Figure 26 - Dépenses de l'INCa en 2018 par nature de dépense

Hormis le prix généralement élevé d'une molécule de thérapie ciblée, il faut inclure dans le calcul du coût les tests compagnons permettant de déterminer quelle molécule

innovante le patient va recevoir. Ces tests génomiques (identifiant un biomarqueur tumoral tel que HER2 ou KRAS), effectués par l'une des 28 plateformes de génétique moléculaire du cancer ou par des laboratoires privés (par exemple Cerba ou Biomnis), constituent donc un surcoût préalable indispensable à la prescription (pour les 22 molécules à fin 2015 dont la prescription est soumise à un biomarqueur).

La pertinence économique des tests génétiques (diagnostiques et thérapeutiques) est une composante importante de l'amélioration du rapport coût-efficacité d'une thérapie ciblée. En effet, le surcoût initial lié à la réalisation systématique d'un test préalablement à la prescription d'un médicament pourrait être plus que compensé par une baisse des coûts de prise en charge, si ce test aboutissait à un meilleur ciblage thérapeutique (évitant des prescriptions inutiles). Ceci suppose bien entendu que le coût du test reste faible comparativement à celui qu'induit le traitement.

Dans cette optique, une étude suisse (Blank P.R. *et al*, 2011) de 2011 a montré que le coût de la recherche de mutations (394 euros) était largement compensé par les économies associées à la restriction du cetuximab (Erbitux®) aux seuls patients sans mutation du gène KRAS (3 301 euros). De même, en considérant que le test KRAS permet d'éviter quatre semaines de traitement par cetuximab (Erbitux®) ou panitumumab (Vectibix®) aux 40 % des patients atteints de cancer colorectal métastatique et porteurs d'une mutation du gène KRAS (la mutation étant associée à une faible réponse aux inhibiteurs d'EGFR), une étude de 2009 menée aux États-Unis (Mancl, E. E. *et al*, 2009) a montré que des économies seraient réalisées si la recherche de mutations pouvait être effectuée pour moins de 3 460 dollars par patient.

Une étude similaire de 2011, relayée par l'INCa dans une publication de 2012 sur les tests génétiques moléculaires, a démontré la pertinence économique du test de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon, permettant d'indiquer le gefitinib (Iressa®) uniquement aux patients potentiellement répondeurs. La durée médiane de survie sans progression des patients non porteurs d'une mutation de l'EGFR et traités par cette molécule ayant été donnée entre 1,5 et 1,7 mois, le test EGFR évite ainsi une durée médiane de huit semaines d'administration du gefitinib (Iressa®) aux patients dont la tumeur ne porte pas de mutation de l'EGFR. En France, environ 15 000 des 16 834 patients atteints de cancer du poumon en 2010 ayant bénéficié d'un test EGFR n'étaient pas porteurs d'une mutation de l'EGFR et n'étaient donc pas éligibles à un

traitement par ITK ciblant cette mutation (INCa, 2012). Puisque huit semaines de traitement par gefitinib (Iressa®) coûtent 4 600 euros par patient en France, cela constitue une économie globale de 69 millions d'euros (15 000 patients fois 4 600 euros). En se reposant sur le nombre de tests EGFR effectués en 2011, les coûts épargnés sont encore plus élevés.

Le coût par année de vie gagnée dans le traitement du cancer du côlon métastatique par cetuximab (Erbitux®) a été estimé à 205 536 euros sans test KRAS (Norum *et al*, 2006), et à 62 653 euros avec tests KRAS et BRAF (Blank *et al*, 2011). Aux États-Unis, une étude de 2009 suggère que la stratification des patients selon le statut KRAS permettrait d'économiser 604 millions de dollars par an, uniquement en coûts directs de médicaments, alors que le test représenterait en lui-même une dépense totale de 13 millions de dollars (Shankaran V *et al*, 2009).

En France en 2014, le financement des 117 000 tests réalisés pour 70 000 patients par les plateformes de génétique moléculaire (détaillés au chapitre 1.4.3.) a représenté 24 millions d'euros (INCa, 2016), soit environ 200 euros par test en moyenne.

2.4. Accès aux thérapies ciblées innovantes

Au moins 90 % des personnes qui ont reçu une thérapie ciblée de la liste en sus en 2012 en ont bénéficié dans le cadre de l'AMM du médicament (INCa, 2014). Cependant, en cas d'échec thérapeutique ou d'indisponibilité de traitement pertinent sous AMM, une alternative sera recherchée pour le patient. Il existe ainsi différents moyens d'accès « précoce » aux médicaments innovants en France, analysés successivement ci-dessous :

- Les essais cliniques (notamment grâce aux CLIP^2 et au programme AcSé)
- Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)
- Les recommandations conditionnelles d'utilisation (RTU)
- Les AMM conditionnelles
- La prescription « hors AMM » (à partir de données de la littérature)

2.4.1. Les essais cliniques

Les essais cliniques, dont l'autorisation en France est assurée par l'ANSM[13], font bénéficier les patients de l'accès à des thérapeutiques innovantes, tout en sécurisant l'administration du médicament. Chaque mois, une quarantaine de demandes d'autorisation d'essais cliniques en cancérologie sont enregistrées par l'ANSM, la moitié institutionnelle, l'autre moitié industrielle.

Avant l'arrivée des thérapies ciblées, les molécules étaient testées dans une localisation tumorale donnée et sur une histologie spécifique. Depuis lors, de nouveaux types d'essais cliniques apparaissent, dénommés « *umbrella* » et « *basket* », afin de tenir compte des caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient pour décider du traitement. Les caractéristiques génomiques de la tumeur (après biopsie) l'emportent donc sur la localisation du cancer pour la décision thérapeutique, pour une anomalie moléculaire identifiée quelle que soit la localisation tumorale (essai *basket*, figure 27, d'après INCa, 2016), ou dans une localisation tumorale donnée quelles que soient les anomalies moléculaires identifiées (essai *umbrella*, figure 28, d'après INCa, 2016).

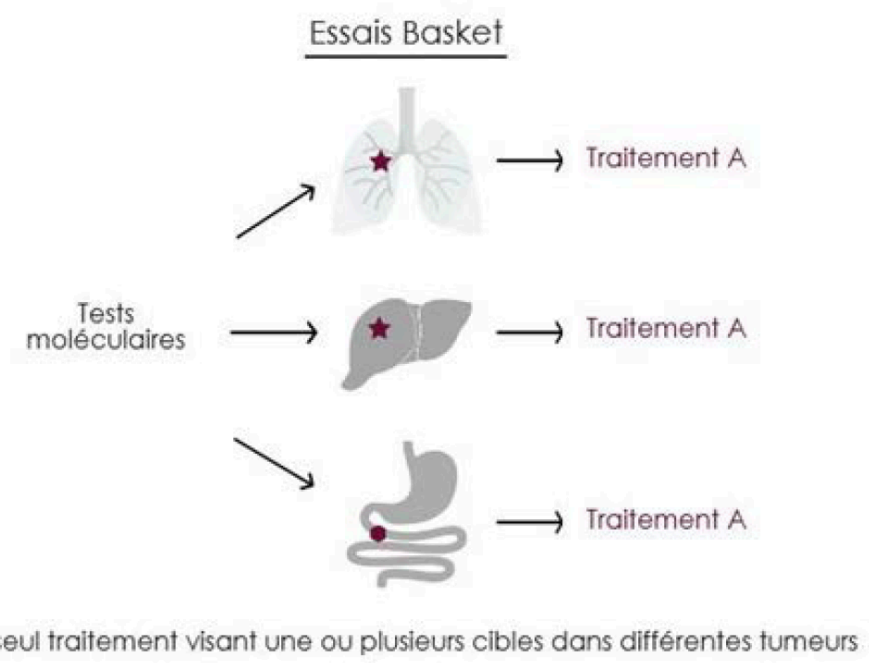


Figure 27 - Principe de l'essai clinique basket

[13] Dès 2019, l'autorisation des essais cliniques de médicaments se fera via le guichet unique de l'Agence Européenne du Médicament et nécessitera également l'autorisation du Comité de protection des personnes.

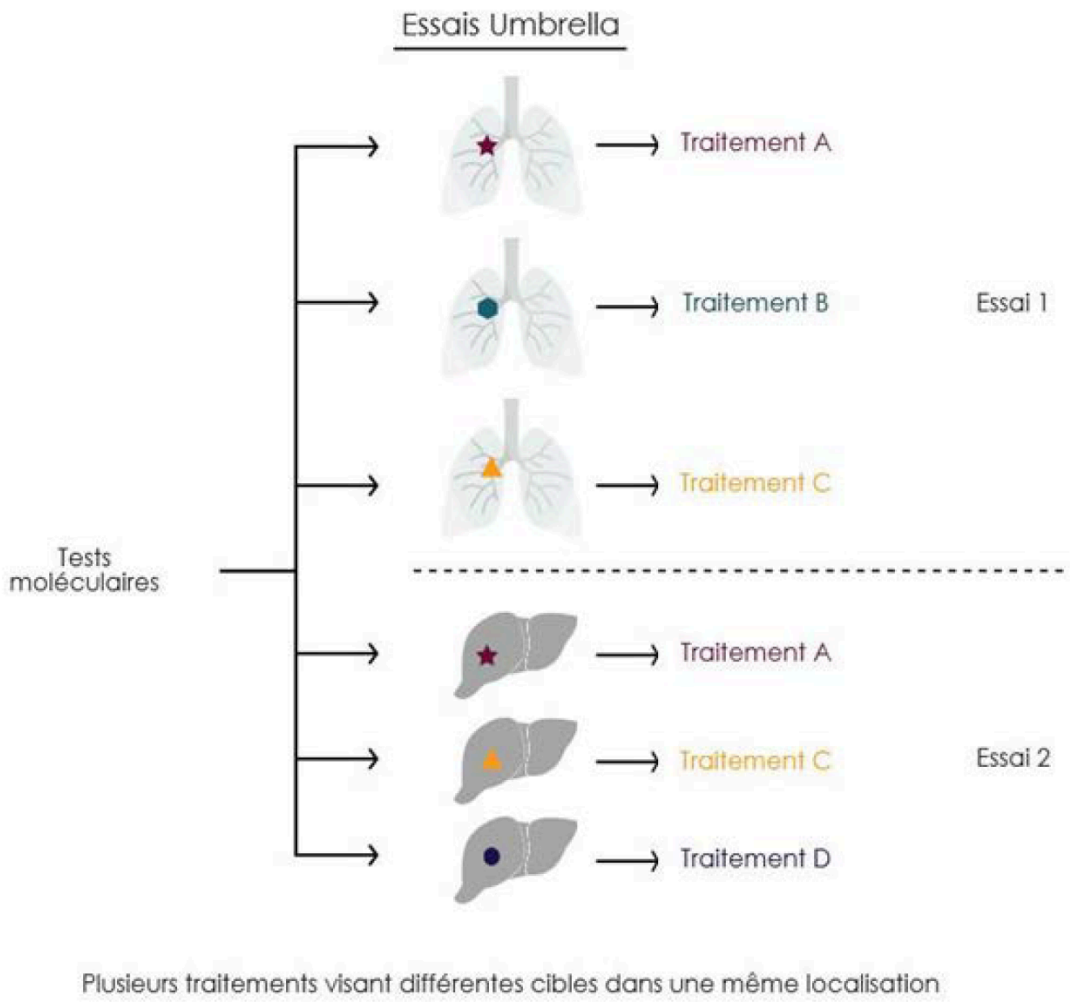


Figure 28 - Principe de l'essai clinique umbrella

Ainsi, une même molécule de thérapie ciblée peut être étudiée pour des cancers aux localisations différentes présentant la même anomalie moléculaire, ou plusieurs molécules de thérapies ciblées peuvent être étudiées dans une même localisation et proposées au patient en fonction des anomalies moléculaires identifiées.

Concernant l'accès aux thérapies ciblées, il est important de mentionner les centres labellisés INCa de phase précoce (les CLIP^2) ainsi que le programme AcSé (Accès sécurisé).

2.4.1.1. Les CLIP^2

L'INCa réalise une labellisation de centres dédiés à des essais cliniques de phase précoce (phase I et phase II), les CLIP² (centres labellisés INCa de phase précoce). Le

but est de permettre le développement précoce de nouvelles stratégies thérapeutiques et de faire accéder les patients à de nouveaux médicaments. Depuis 2010, l'INCa a labellisé et soutient 16 centres d'unités de recherche clinique de phase précoce (figure 29, d'après INCa, 2017) en oncologie pour une durée de quatre ans.

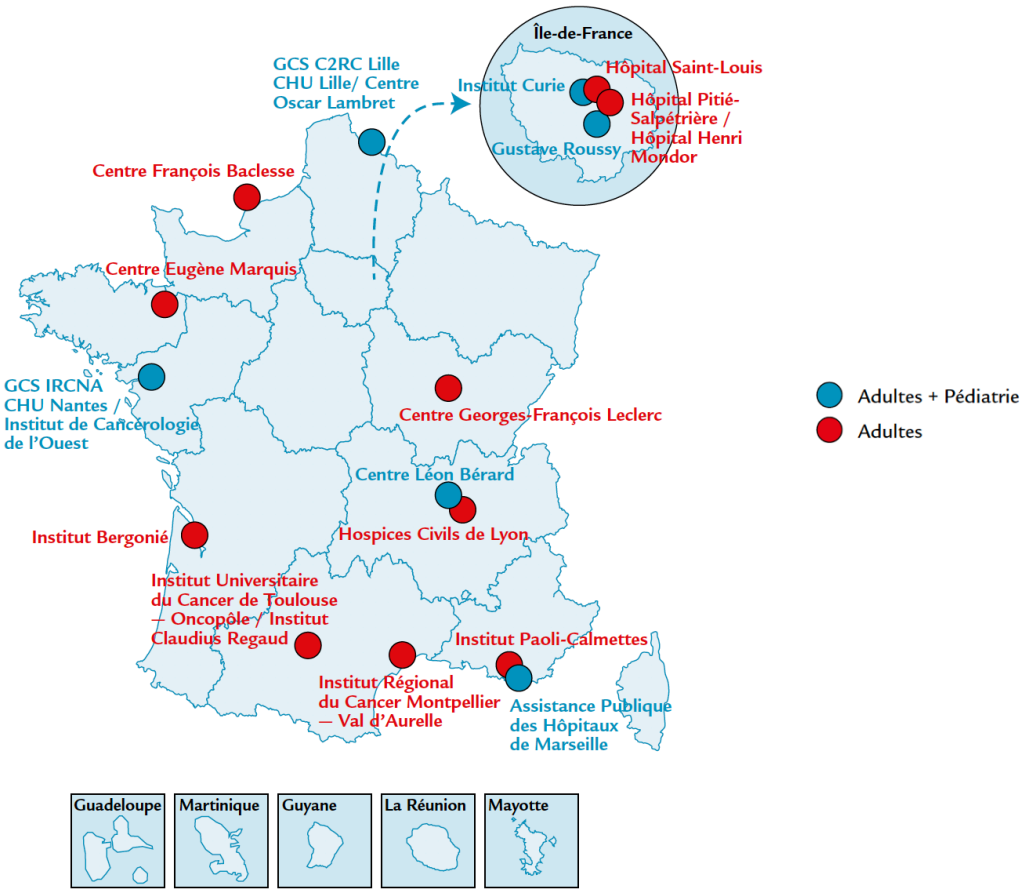


Figure 29 - Distribution géographique des CLIP²

Ces 16 centres travaillent en collaboration et répondent aux appels à projets d'essais cliniques précoces lancés par l'INCa. Il s'agit de proposer des projets d'essais cliniques académiques, évaluant des molécules en développement fournies par un laboratoire pharmaceutique, dans des indications non développées par ces laboratoires. Ces essais conçus et portés par les CLIP² aideront ainsi au développement précoce de nouvelles stratégies thérapeutiques à proposer à des patients en France, dans des indications qui autrement n'auraient probablement pas fait l'objet d'investigations. Favoriser l'accès aux thérapies ciblées et aux tests moléculaires permettra d'aller plus vite dans la connaissance des différents « sous-types » de cancers et d'apporter un bénéfice plus rapidement au bon patient. Ces essais cliniques précoces menés permettent d'évaluer l'efficacité et la sûreté des

nouvelles molécules, des nouvelles stratégies thérapeutiques et des nouvelles voies d'administration.

Les essais sur les médicaments représentent la très grande majorité de l'activité des CLIP², avec 93 % des inclusions réalisées dans ces essais sur la période 2009 – 2012 (INCa, 2014). Ces essais évaluent des traitements en monothérapie (44 %) et des combinaisons de plusieurs traitements, avec ou sans AMM (56 %).

Concernant les essais de monothérapie, on constate (figure 30, d'après INCa, 2014) que les thérapies ciblées sont les molécules les plus évaluées (66 %) et que cette part ne cesse d'augmenter, de même que le nombre de patients inclus dans des essais des CLIP², qui a presque triplé depuis sa création en passant de 963 patients en 2009 à 2770 en 2013 (annexes Va et Vb).

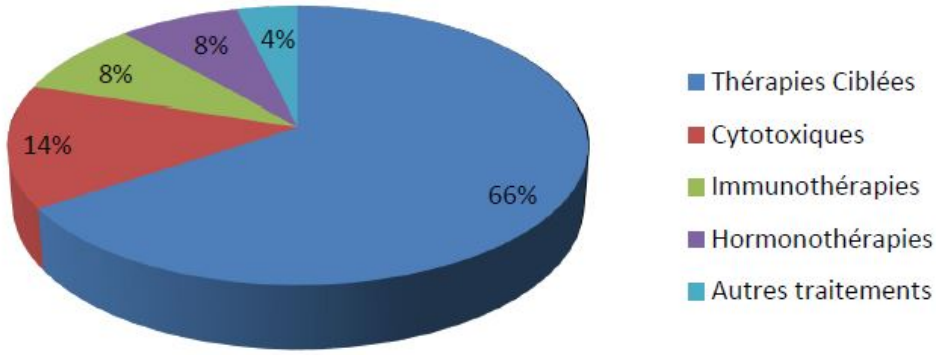


Figure 30 - Répartition des inclusions en fonction du type de traitement dans les essais en monothérapie entre 2009 et 2012

2.4.1.2. Le programme AcSé

Le programme AcSé (Accès Sécurisé aux thérapies ciblées innovantes) a été lancé par l'INCa en juin 2013 avec l'accord de l'ANSM.

Il vise à proposer et sécuriser l'accès hors AMM à des thérapies ciblées pour lesquelles une indication existe déjà dans un autre organe. Ces traitements sont étudiés grâce à des essais cliniques de phase 2 ouverts à des patients (adultes et enfants) atteints d'un cancer et en situation d'échec thérapeutique, et dont la tumeur présente une altération génétique ciblée par le médicament. AcSé permet donc une égalité d'accès des patients aux traitements innovants sur tout le territoire français,

que ces patients soient pris en charge dans le secteur public ou privé, et ce en l'absence d'AMM dans cette indication, d'essai clinique de développement, d'ATU de cohorte ou de RTU.

Le premier essai clinique du programme, AcSé crizotinib, a été lancé en juin 2013. Après avoir été disponible dans le cadre d'une ATU, le crizotinib (Xalkori®) a obtenu une AMM en procédure centralisée en octobre 2012 pour l'indication « […] traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et « *anaplastic lymphoma kinase* » (ALK)-positif et avancé ». Le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ayant pour cible la kinase ALK. Il est donc précisé dans son résumé des caractéristiques du produit (RCP) : « La recherche de la translocation ALK doit être effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCa pour sélectionner les patients pouvant être traités par crizotinib ». Par ailleurs, le crizotinib peut aussi cibler les mutations RON, ROS1 ou AXL.

Ce premier essai du programme AcSé a désormais démontré sa pertinence et sa faisabilité (plus de 150 centres recruteurs ouverts en France et, en moyenne, 300 tumeurs de patients testées chaque mois dans les plateformes de génétique moléculaire). Environ 180 patients ont été inclus dans l'essai AcSé crizotinib depuis 2013 (site web de l'INCa).

D'un point de vue économique, l'essai est réalisé sous la promotion d'UNICANCER et bénéficie d'un cofinancement par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et de l'INCa. Le laboratoire développant le crizotinib s'est engagé à fournir et distribuer gratuitement le médicament pendant toute la durée de l'essai clinique (INCa, 2014).

Un deuxième essai clinique, AcSé vemurafenib, a été lancé en octobre 2014. Le vemurafenib (Zelboraf®) a obtenu une AMM centralisée en décembre 2011 dans le traitement du mélanome avec mutation V600 du gène BRAF (site internet de l'INCa). Cet essai vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement sur, à terme, environ 500 patients atteints d'autres types de cancers également porteurs de cette mutation.

2.4.2. Les autorisations temporaires d'utilisation

Les autorisations temporaires d'utilisation[14], ou ATU, doivent permettre aux patients atteints de pathologies rares ou graves et en l'absence d'autre recours thérapeutique, de bénéficier de thérapies innovantes, sans attendre la délivrance de l'AMM. Il existe deux types d'ATU, l'une nominative et l'autre de cohorte.

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

L'ATU de cohorte (ATUc) concerne un groupe ou un sous-groupe de patients. Ceux-ci sont traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Fin 2015, c'est près de la moitié (19 sur 41) des thérapies ciblées sous AMM qui a été disponible de façon anticipée grâce au système des ATUc, système ayant débuté en moyenne 160 jours avant la date d'octroi de l'AMM européenne (INCa, 2016).

En 2010, l'ANSM a mis à disposition plus de 240 médicaments dans ce contexte et environ 15 000 patients ont été traités dans le cadre d'ATU nominatives. Le système des ATU permet ainsi une mise à disposition précoce des molécules pour un nombre élevé de molécules : parmi les médicaments ayant obtenu leur AMM initiale sur la période 2012–2013, 13 médicaments anticancéreux sur 19 (68 %) ont été mis à disposition de façon anticipée par le système des ATU (cohorte ou nominative) (INCa, 2014).

2.4.3. Les recommandations temporaires d'utilisation

Les recommandations temporaires d'utilisation[15], ou RTU, ont pour rôle de sécuriser, grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés, les prescriptions hors AMM en objectivant leur intérêt thérapeutique lorsque le bénéfice/risque est présumé favorable et en l'absence d'alternative thérapeutique.

[14] Article L5121-12 du CSP modifié par le décret n°2013-66 du 18 janvier 2013 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation des médicaments.
[15] Article L5121-12-1 du CSP modifié par la loi n°2014-892 du 8 août 2014).

La fermeture de la cohorte cancer du poumon ROS1 du programme AcSé crizotinib, suite au nombre maximal de patients atteint, a motivé le signalement d'un risque d'utilisation hors AMM du crizotinib chez les patients CPNPC localement avancé ou métastatique présentant un réarrangement de ROS1 et qui sont en impasse thérapeutique (INCa, 2016). Ce signalement (de l'INCa et du comité scientifique du programme AcSé crizotinib) a été dirigé vers l'ANSM pour l'élaboration d'une potentielle Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans cette situation. Sur la base des données de l'essai AcSé et des données d'autres études, l'ANSM a donné un avis favorable à la mise en place de cette RTU en septembre 2015.

2.4.4. Les AMM conditionnelles

Les AMM conditionnelles[16] peuvent être octroyées à un médicament dont le bénéfice/risque est présumé favorable bien que les données issues de son développement clinique ne soient pas encore suffisantes pour lui accorder une AMM définitive. Le laboratoire exploitant le médicament s'engage alors à poursuivre les études cliniques nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament. L'autorisation conditionnelle est réévaluée annuellement, jusqu'à ce que le développement clinique soit complet. Une autorisation conditionnelle ne peut être accordée qu'à un médicament qui répond à un « besoin médical non couvert » et pour lequel il est estimé que les patients doivent y avoir accès précocement.

Les AMM européennes ont systématiquement été octroyées après les AMM délivrées par la Food and Drug Administration (FDA) aux États Unis. Par rapport à la date d'AMM américaine, 75 % des indications d'anticancéreux ont été accordées après un délai d'au moins cinq mois (INCa, 2014), dont 50 % après un délai d'au moins sept mois et 25 % après un délai d'au moins 12 mois (annexe VI).

[16] Règlement CE n°507/2006 de la Commission du 29 mars 2006, relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement CE n°726-2004 du Parlement Européen, Journal Officiel de l'Union Européenne du 30 mars 2006, L92/6-L92/9.

2.5. Les thérapies ciblées à l'international

2.5.1. Europe

La recherche en cancérologie a vu sa structuration et sa pratique se modifier de manière accélérée au cours des dix dernières années, plaçant la France parmi les pays les plus avancés en la matière, notamment grâce aux 28 plateformes de génétique moléculaire du cancer. Une étude présentée au congrès annuel de 2009 de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), relayée par l'économiste de santé de l'INSERM Patricia Marino (Marino P., 2015), place la France première parmi ses voisins directs européens dans l'accès à l'innovation en oncologie, devant l'Espagne, l'Allemagne, l'Italie et le Royaume Uni.

A l'échelle européenne, la France se situe dans la moyenne au niveau des dépenses de santé dans la prise en charge du cancer, avec 8 % des remboursements de l'Assurance Maladie en 2010 et 11 % en 2015 ; le cancer représente 5 à 10 % des dépenses de santé en 2010 en Europe (Institut Gustave Roussy, 2014).

Au Royaume-Uni, l'accès aux traitements récents est significativement plus restreint qu'en France. En effet depuis 2011 ce n'est plus comme en France au médecin, en accord avec le patient, de choisir si celui-ci bénéficiera d'un traitement, mais à une autorité régionale. Cette autorité se voit allouer en début d'année un montant fixe (non renouvelable) destiné aux soins du cancer. Chaque autorité régionale évalue alors au cas par cas quel malade peut continuer à recevoir son traitement, en se basant sur différents critères (type et stade de la maladie, coût du traitement, toxicité…).

2.5.2. États-Unis

Aux États-Unis, le paiement des assurances de santé par patient cancéreux au cours de la première année de traitement a augmenté de 14 000 dollars entre 2001 et 2011, conduisant ainsi les thérapies ciblées à représenter 63 % des dépenses de chimiothérapies en 2011 (*Science Life*, 2015). D'après le « *Journal of Clinical Oncology* », leur utilisation grandissante pourrait être responsable de 5 % de coût supplémentaire par an dès 2010 pour les soins liés au cancer, amenant à une

augmentation globale de 66 % entre 2010 et 2020. Un tableau indiquant le prix des principales thérapies ciblées aux États-Unis est présenté en annexe VII.

Un point intéressant expliquant en partie l'envolée des prix des thérapies ciblées aux États-Unis est que la loi fédérale ne permet pas à Medicare (principale assurance santé gouvernementale du pays, pour les plus de 65 ans) de négocier les prix à la baisse avec les laboratoires pharmaceutiques, pratique pourtant légale et constatée au Canada, au Moyen-Orient et dans la majorité des pays Européens dont la France. En effet, pour cette population âgée, seuls les assureurs privés, sous contrat avec Medicare, peuvent négocier directement avec les industries pharmaceutiques. D'après le *New York Times*, des études ont depuis démontré qu'en pratique cela conduit à des prix plus élevés qu'avec des négociations directement entre l'industrie et le gouvernement, comme par exemple avec la seconde assurance gouvernementale du pays (ciblant uniquement les personnes assurées aux très faibles revenus), Medicaid, qui bénéficie de rabais bien plus importants que Medicare sur le prix des médicaments.

L'exemple le plus flagrant est celui de l'imatinib, disponible aux États-Unis dès 2001 au prix de 30 000 dollars par an (traitement poursuivi jusqu'à progression de la maladie, pouvant ainsi atteindre une prise sur plusieurs années). Étant l'une des thérapies ciblées les plus impressionnante en termes d'efficacité, le laboratoire exploitant a graduellement augmenté son prix de vente, atteignant entre 80 000 et 92 000 dollars annuels en 2012 (*The American Society of Hematology*, 2013).

Cependant, des stratégies visant à inciter les fabricants de médicaments à diminuer leurs prix de vente par eux-mêmes se font connaitre, au-delà des positions de certains politiques, par exemple depuis l'intéressante réaction de l'industrie pharmaceutique à la suite d'une publication en 2012. En effet, quelques médecins oncologues New Yorkais du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, leaders d'opinion en cancérologie, ont publié en 2012 un éditorial (annexe VIII) annonçant leur décision de ne pas prescrire de Zaltrap® (alors nouvellement approuvé par la FDA) aux patients du centre de lutte contre le cancer où ils exerçaient, après avoir comparé son coût et son efficacité face à l'Avastin® dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Ayant déterminé que les deux molécules avaient une efficacité similaire mais que le Zaltrap® était exactement deux fois plus cher, ils ont annoncé qu'ils excluraient ce

dernier de leurs prescriptions. Dans la semaine suivant la publication, le laboratoire exploitant du Zaltrap® a diminué son prix de vente de 50 % (Hagop M. Kantarjian *et al*, 2013).

2.5.3. Le consortium international de génomique du cancer

En 2008, le consortium international de génomique du cancer (ICGC) a été créé afin de rassembler les chercheurs du monde entier pour séquencer et analyser les modifications génomiques, transcriptomiques et épigénomiques de manière approfondie dans 50 types (ou sous-types) de tumeurs à importance clinique et sociétale.

Le programme permet la mise à disposition de données de l'ensemble de la communauté scientifique, rapidement et avec un minimum de restrictions, dans le but d'accélérer la recherche sur les causes du cancer et de lutter contre cette maladie. En décembre 2015, le consortium a reçu des engagements de la part d'organismes de financement en Europe, Asie, Australie, Amérique du Nord et du Sud, pour 85 projets (figure 31, d'après INCa, 2017).

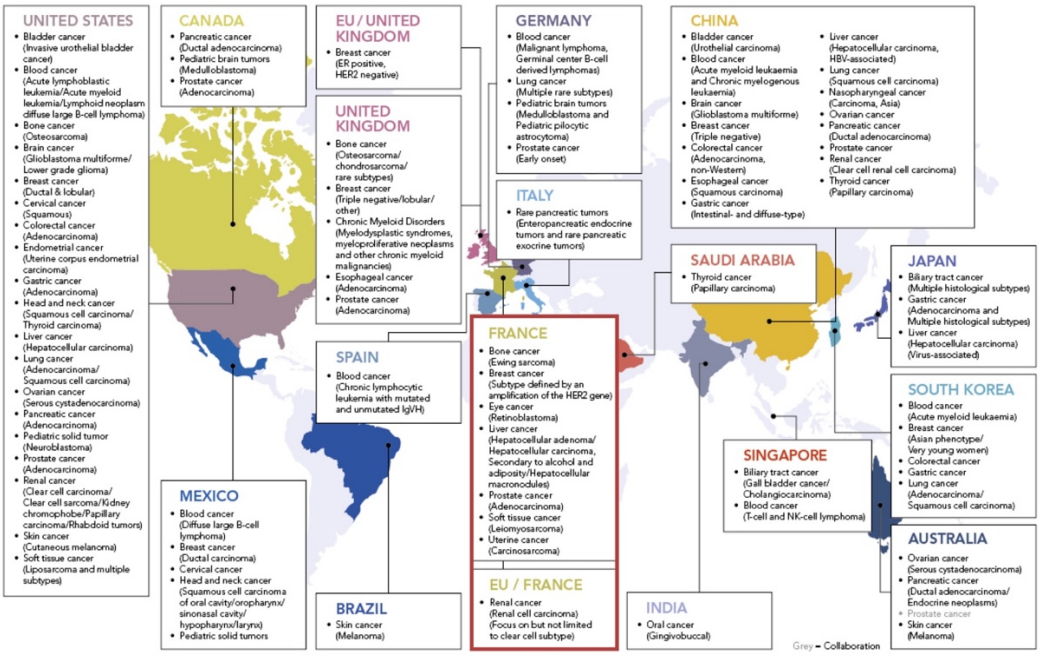


Figure 31 - Carte des projets ICGC à décembre 2015

2.6. Perspectives des thérapies ciblées dans la lutte contre le cancer

2.6.1. Révolution de la génomique

La révolution de la génomique est indéniablement l'une des réponses, notamment grâce à l'essor du séquençage à (très) haut débit (*Next Generation Sequencing*, ou NGS) qui permet déjà une étude bien plus fine des variations de l'ADN tumoral, même sur des biopsies de petite taille, en un temps plus court. À titre d'exemple, le NGS permet le séquençage complet d'un génome humain en quelques semaines. Le coût élevé, notamment dû à l'investissement dans l'appareillage et les coûts collatéraux (personnel plus qualifié, système de stockage de données considérable ou « *big data* »), est justifié selon plusieurs études démontrant son bénéfice d'un point de vue coût-efficacité (Ilie M. *et al*, 2014 ; Gallego C.J. *et al*, 2015). Ainsi le NGS (première génération apparue sur le marché en 2007) pourrait en routine répondre à l'augmentation régulière du nombre de tests à réaliser pour chaque patient en permettant de multiplexer les analyses, dans une approche « tout en un ».

En 2013, sur les 16 laboratoires mettant en œuvre des tests génétiques dans le cadre d'une suspicion de syndrome seins-ovaires, 15 étaient équipés d'un ou plusieurs séquenceurs haut débit. Trois laboratoires ont par ailleurs utilisé le NGS en routine tout au long de l'année 2013 (CLCC de Caen sur un panel de 28 gènes, ainsi que les laboratoires de la Pitié-Salpêtrière [APHP] et de l'Institut Curie qui se sont focalisés uniquement sur les gènes BRCA). Le NGS a été progressivement implémenté au sein du laboratoire du CHU de Rouen au cours de l'année 2013 (INCa, 2014).

À l'horizon 2025, on peut s'autoriser à imaginer, comme le chercheur Patrick Mehlen (directeur de la Fondation Synergie Lyon Cancer) en fait le pari (web documentaire), voir le patient avoir son génome tumoral séquencé rapidement en routine et se voir proposer la (ou les) thérapie(s) ciblée(s) choisie(s) parmi la panoplie de molécules disponibles. En 2015, le LEEM indiquait que plus de 980 molécules anticancéreuses étaient en développement (phases précoces à phase III, toutes classes pharmacologiques confondues) par les industriels du médicament, nous rapprochant de plus en plus d'une vraie médecine personnalisée, avec un médicament pour chaque patient. Dans la même perspective, la chronicisation du cancer pourrait à terme, d'un certain point de vue, rapprocher cette maladie d'autres ALD comme l'hypertension

artérielle ou le diabète, en la maintenant à un stade infraclinique avec un traitement potentiellement peu gênant, administré à vie.

2.6.2. Perspectives de prise en charge par l'Assurance Maladie

Dans cette optique de chronicisation de certaines formes de cancer, l'Assurance Maladie est la première concernée par l'essor des thérapies ciblées et leur prise en charge, et fait face à différents obstacles tel le débat autour du prix d'une vie ou les dérives de l'industrie pharmaceutique.

À part les belles réussites de l'imatinib (Glivec®) et du trastuzumab (Herceptin®), augmentant la survie très significativement des patients atteints de LMC pour le premier et diminuant de 50 % le risque de récidive après un cancer du sein avec amplification de HER2 pour le deuxième (Piccart-Gebhart, 2005), les autres thérapies ciblées actuellement commercialisées n'apportent qu'un gain de survie limité (quelques mois de survie supplémentaires par comparaison au traitement classique). Cependant, malgré un ratio coût-efficacité souvent élevé, ces molécules innovantes sont parfois le dernier espoir pour certains patients. Le débat autour du prix d'une vie se pose alors.

D'une part, beaucoup d'améliorations sont espérées de ces molécules, notamment au niveau du rapport coût-efficacité. Même s'il est en effet délicat en France de chiffrer le coût d'une année de vie supplémentaire et s'il n'y a aucun texte de loi le définissant, il existe des valeurs de référence (annexes IXa, IXb), différentes selon les institutions et les pays, sur le seuil de dépenses maximales de santé, allant par exemple de 20 000 à 50 000£/QALY au Royaume-Uni (qui d'après *The Guardian* est un important promoteur de l'utilisation du QALY grâce au *National Institute for Clinical Excellence*), ou de 25 000 à 120 000 $ aux États-Unis (HAS, 2014). Au-delà du seuil, le clinicien est censé avoir en tête d'éviter l'acharnement thérapeutique, qui est alors considéré comme injustifié du point de vue de la collectivité (utilisation plus pertinente des sommes pour d'autres malades).

En France, la HAS a publié une valeur de l'année de vie sauvée (HAS, 2014), estimée par le rapport du Commissariat général à la stratégie et à la prospective (CGSP), à 115 000 euros. Les auteurs de cette étude préconisent le recours à une valeur unique,

dont le montant évolue dans le temps en fonction du PIB par tête, et le CGSP, jugeant souhaitable l'introduction du QALY pour les projets dont « l'impact sur la santé est important », recommande que « des travaux de recherche soient entrepris pour construire une référence française ».

En 2016, un appel national aux cancérologues de France était par ailleurs lancé par les docteurs Dominique Maraninchi (Professeur de cancérologie à la Faculté de Médecine de Marseille et Président de l'INCa en 2006) et Jean-Paul Vernant (Professeur et hématologue praticien à la Pitié-Salpêtrière, auteur du troisième plan cancer) sur la situation alarmante des prix des nouveaux médicaments contre le cancer (annexe X).

D'autre part, les dérives de l'industrie pharmaceutique ne sont pas compatibles avec un fonctionnement sain de l'Assurance Maladie. L'établissement des prix de vente étant un véritable secret industriel, il est difficile de savoir quelle part est réellement un retour sur investissement, une avance pour un investissement futur, ou tout simplement du profit. Des exemples tels les récents cas de condamnation de grands laboratoires pour avoir payé des laboratoires de génériques pour qu'ils retardent la mise sur le marché de leurs génériques à la suite d'une perte de brevet d'un blockbuster, connus sous le nom d'accords « *pay-per-delay* » (TaylorWessing, 2013 ; EUobserver, 2014), ne font que renforcer cette incompatibilité et la méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique (pratique surveillée de près par l'Autorité de la Concurrence en France, la Commission Européenne et la *Federal Trade Commission* aux États-Unis).

Discussion et Conclusion

Aujourd'hui, on ne soigne pas encore le cancer de façon totale et systématique, mais on estime sa guérison à un cas sur deux. Les thérapies ciblées contribuent beaucoup à ces progrès et sont depuis une dizaine d'années les pionnières d'une médecine stratifiée, de précision (également dite médecine personnalisée). Malgré leur coût élevé, elles restent une des principales alternatives dans la lutte contre le cancer grâce à une qualité de vie améliorée pour les patients ainsi qu'à une survie supplémentaire, parfois faible et discutée (survie augmentée en moyenne d'un à deux mois seulement), parfois très importante comparée au traitement de référence passé (survie à dix ans passant de 20 à 85 % avec l'imatinib dans les LMC).

Grâce aux différents programmes mis en place (les plateformes de génétique moléculaire des cancers, les ATU, le programme AcSé, les CLIP^2…) et financés notamment par l'INCa et l'Assurance Maladie, l'accès aux médicaments innovants de cancérologie en France se fait d'une manière égalitaire, sans discrimination autre que la biologie tumorale comme critère d'éligibilité, accueillant aussi bien les patients pris en charge dans le public que dans le privé, et sur tout le territoire.

Cependant, le nombre important de patients potentiels pouvant accéder à ces thérapeutiques coûteuses rend la prise en charge par la collectivité de plus en plus lourde, et divers scénarios d'évolution pourraient modifier les conditions actuelles de l'accès à ces médicaments en France.

Un premier scénario correspondrait à une limitation des dépenses totales liées à ces thérapies, à l'instar du Royaume-Uni. Cela supposerait la définition d'un tel rôle de limitation par les instances gouvernementales de santé, ainsi que l'établissement d'un QALY faisant consensus, permettant de chiffrer le coût d'une année de vie supplémentaire pour l'ensemble des établissements de santé en France.

Le scénario d'une médecine « ouvertement » à deux vitesses (pouvant du reste être couplé à cette limitation des dépenses totales prises en charge par la collectivité) pourrait également voir le jour, au moins pour les thérapies les plus coûteuses, avec d'un côté les personnes pouvant se payer les derniers anticancéreux hors de prix et alors dé-remboursés, et de l'autre les personnes plus modestes n'ayant accès qu'aux

anticancéreux remboursés à 100 % moins innovants, même si leur génétique tumorale leur permettrait de bénéficier des dernières thérapies ciblées.

Un scénario plus optimiste pourrait envisager une panoplie de thérapies ciblées très importante disponible dans les dix prochaines années (pour rappel, le LEEM estime à plus de 980 les molécules anticancéreuses en développement) ; la disponibilité d'un nombre croissant de molécules pourrait ainsi conduire à une concurrence accrue entre laboratoires pharmaceutiques et donc à des prix négociables et abordables pour l'Assurance Maladie. En dehors des molécules, les progrès technologiques pourraient également diminuer grandement le prix des tests compagnons et autres outils de diagnostic, par exemple avec un potentiel coût de séquençage haut débit de l'ADN en routine très faible. D'une manière générale, les progrès de la génomique et les avancées technologiques dans la machinerie médicale devraient en théorie conduire à une diminution (ou du moins à une stabilisation) du prix de ces traitements anti-cancéreux. Cependant, une telle évolution pourrait être contrecarrée, dans le contexte d'un marché dynamique, par certaines dérives de l'industrie pharmaceutique (par exemple « *pay-per-delay* »), qui ne semble pas fixer ses prix selon ses coûts mais selon la valeur potentielle maximale des produits (importante flexibilité sur leur marge), ne laissant donc espérer que peu ou aucune diminution de dépenses pour l'Assurance Maladie. La réussite d'un tel scénario impliquerait donc un engagement plus fort de l'industrie pharmaceutique dans la responsabilité sociale.

Ce scénario optimiste passerait probablement par un débat public spécifique à ces nouvelles thérapies (à l'image, dans un autre domaine, des débats publics récents sur la prise en charge de plus en plus problématique des personnes âgées dépendantes). Il est intéressant de constater que les débats politiques électoraux les plus médiatisés, lorsqu'ils abordent la santé, portent principalement sur des sujets grand public comme l'euthanasie, et que, même si le fameux « trou de la sécurité sociale » est connu de tous, des sujets comme l'immigration, l'insécurité et le chômage demeurent mis en avant, occultant parfois les débats sur les dépenses de santé, notamment de fin de vie (8 % des dépenses totales de l'Assurance Maladie concernent uniquement la dernière année de vie, d'après une note de 2010 du Haut Conseil de l'Assurance Maladie).

Ces débats pourraient toutefois être amenés à se développer, avec la croissance du coût du traitement du cancer (consultations, médicaments, tests compagnons,

chirurgies, etc.), auquel s'ajoutent également d'autres paramètres à fort impact économique, tel que la diminution du retour à l'emploi (pour rappel, deux ans après le diagnostic, le taux d'emploi des malades atteints de cancer en 2012 est de 61 % contre 75 % pour la population générale).

En tout état de cause, la chronicisation de la maladie devrait amener à repenser la prise en charge de ces médicaments innovants. Une meilleure coopération des industriels de la santé, une modification des allocations de la santé (par exemple la discrimination des thérapies innovantes anticancéreuses vis-à-vis des autres médicaments), ou une prise en charge spécifique des médicaments de fin de vie ou n'amenant un gain de survie que limité (afin d'éviter une médecine à deux vitesses), sont des éléments de réponse possibles à une question complexe, que des débats parlementaires, gouvernementaux ou d'experts pourraient mettre en lumière aux yeux du grand public.

Dans le même état d'esprit, une évolution supplémentaire potentielle serait une régulation plus forte des aspects économiques de l'industrie du médicament, avec la mise en place d'organismes indépendants de régulation en charge d'auditer et de détecter les possibles « surprofits », notamment via la transparence sur la revendication du prix initial (coût de production, coût de recherche et développement, retour sur investissements, prise en compte du pouvoir d'achat du pays, etc.), comme il en existe déjà pour certains secteurs de biens essentiels telles l'énergie[17] ou les télécommunications[18].

Par leur coût extrêmement élevé, les thérapies ciblées constituent un défi inédit dans l'histoire du médicament, qui pourrait amener à des changements significatifs des modes de prise en charge. L'avenir reste largement ouvert de ce point de vue, d'autant plus que même si l'innovation pharmacologique dans la lutte contre le cancer se concentre aujourd'hui sur les thérapies ciblées, un important effort de recherche est en cours sur de nouvelles alternatives prometteuses, tels l'immunothérapie, la thérapie génique et les vaccins personnalisés contre le cancer, alternatives qui sont déjà et seront vraisemblablement confrontées à la même problématique économique que les thérapies ciblées.

[17] CRE : Commission de Régulation de l'Énergie
[18] ARCEP : Autorité de Régulation des Communications Électroniques et des Postes.

Face à ces scénarios très ouverts, espérons que les acteurs de la santé et les politiques publiques sauront faire émerger des réponses adaptées à ce défi.

Annexes

Annexe I : Liste des 41 thérapies ciblées disposant d'une AMM et de leurs indications enregistrées fin 2015

Extrait de : *Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision*, INCa, juillet 2016, 64-71.

Molécule	Spécialité	Voie d'admin-istration	Liste en sus	Indications thérapeutiques	Date d' enregistrement
Les indications soulignées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015					
Afatinib	Giotrif®	PO	-	Giotrif est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR	25/09/2013
Aflibercept	Zaltrap®	IV	Oui	Zaltrap en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI) est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine	01/02/2013
Axitinib	Inlyta®	PO	-	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine	03/09/2012
Bevacizumab	Avastin®	IV	Oui	Avastin est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan	12/01/2005
				Avastin en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique	27/03/2007
				Avastin, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	21/08/2007
				Avastin, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique	14/12/2007
				Avastin (bevacizumab) en association à une chimiothérapie à	25/01/2008

				base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique	
				Avastin en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine	29/06/2011
				Avastin, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif	19/12/2011
				Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF	24/10/2012
				Bevacizumab, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF	31/07/2014
				Bevacizumab, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique	30/03/2015
Bosutinib	Bosulif®	PO	-	Bosulif est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités	27/03/2013

				par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés	
Cabozantinib	Cometriq®	PO	-	Cometriq est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte. Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel	21/03/2014
Ceritinib	Zykadia®	PO	-	Zykadia est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	06/05/2015
Cetuximab	Erbitux®	IV	Oui	Erbitux, en association avec l'irinotécan, est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan	29/06/2004
				Dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée	29/03/2006
				Cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan	17/07/2008
				Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie	
				Traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique	24/11/2008
				Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou le protocole de	23/06/2011

				traitement FOLFOX4	
				Cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association au FOLFOX, en 1ère ligne	13/01/2012
				Cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan	
				Cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan	18/12/2013
				Cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association au FOLFOX, en 1ère ligne	
				Cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan	
Cobimetinib	Cotellic®	PO	-	Cotellic est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	20/11/2015
Crizotinib	Xalkori®	PO	-	Xalkori est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé	23/10/2012
				Xalkori est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé	23/11/2015
Dabrafenib	Tafinlar®	PO	-	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	26/08/2013
				Le dabrafenib est indiqué en monothérapie ou en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	25/08/2015
Dasatinib	Sprycel®	PO	-	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance	20/11/2006

				ou intolérance à un traitement antérieur	
				LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate	
				Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée	06/12/2010
Denosumab	Xgeva®	SC	-	Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère	25/09/2014
Erlotinib	Tarceva®	PO	-	Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie	19/09/2005
				Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique	24/01/2007
				Tarceva est également indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine	27/04/2010
				Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR	24/08/2011
Everolimus	Afinitor®	PO	-	Traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF	03/08/2009
				Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte	24/08/2011
				Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase	23/07/2012
Gefitinib	Iressa®	PO	-	Chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK	24/06/2009
Ibrutinib	Imbruvica®	PO	-	Imbruvica est indiqué pour le	21/10/2014

				traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée	
				Imbruvica est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire	
				Imbruvica est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne de traitement chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée	13/08/2015
Idelalisib	Zydelig®	PO	-	Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) : ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.	18/09/2014
				Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures	
Imatinib	Glivec®	PO	-	Patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique	07/11/2001
				Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques	25/05/2002
				Patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention	19/12/2002
				Patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie (mdl pour inclure population pédiatrique)	13/09/2006
				Patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie	

				Traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical	
				Patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)	28/11/2006
				Patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR alpha	
				Traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastrointestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités	29/04/2009
				Patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie	27/06/2013
Lapatinib	Tyverb®	PO	-	Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique	10/06/2008
				Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase	05/05/210
				Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2), en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une	14/08/2013

				chimiothérapie	
Lenvatinib	Lenvima®	PO	-	Traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif	28/05/2015
Nilotinib	Tasigna®	PO	-	Traitement de la leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie positif en phase chronique et accélérée chez l'adulte avec résistance ou intolérance à un traitement antérieur par imatinib	19/11/2007
				Chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée	20/12/2010
Nintedanib	Vargatef®	PO	-	Vargatef en association au docétaxel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie	21/11/2014
Olaparib	Lynparza®	PO	-	Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine	16/12/2014
Panitumumab	Vectibix®	IV	Oui	Traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan	03/12/2007
				Traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) en première ligne en association avec un protocole FOLFOX	10/11/2011
				Traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan)	
				Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal	25/07/2013

				métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne en association avec un protocole FOLFOX	
				Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan)	
				Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan	
				Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ou FOLFIRI	31/03/2015
Pazopanib	Votrient®	PO	-	Traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie	14/06/2010
				Traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS	03/08/2012
Pertuzumab	Perjeta®	IV	Oui	Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique	04/03/2013
				Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récidive	28/07/2015
Ponatinib	Iclusig®	PO	-	Leucémie myéloïde chronique	01/07/2013

				(LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I	
				Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I	
Ramucirumab	Cyramza®	IV	Non	Cyramza, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine	19/12/2014
				Cyramza en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine et pour lesquels un traitement en association avec le paclitaxel n'est pas approprié	
Regorafenib	Stivarga®	PO	-	Stivarga est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti- VEGF et un traitement par anti -EGFR	26/08/2013
				Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements	28/07/2014
Ruxolitinib	Jakavi®	PO	-	Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle	23/08/2012
				Jakavi est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée	11/03/2015

Sonidegib	Odomzo®	PO	-	Odomzo est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie	14/08/2015
Sorafenib	Nexavar®	PO	-	Traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés	19/07/2006
				Traitement du carcinome hépatocellulaire	29/10/2007
				Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif	23/05/2014
Sunitinib	Sutent®	PO	-	Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance	19/07/2006
				Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2	
				Traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte	11/01/2007
				Traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte	29/11/2010
Temsirolimus	Torisel®	IV	Oui	Torisel est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients adultes présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique	19/11/2007
				Torisel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire	14/10/2009
Trametinib	Mekinist®	PO	-	Le trametinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le trametinib n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF	30/06/2014
				Le trametinib est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le trametinib en monothérapie n'a pas démontré	25/08/2015

				d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF	
Trastuzumab	Herceptin®	IV/SC	Oui	Dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas	28/08/2000
				Dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé	
				Dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	28/04/2005
				Dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)	22/05/2006
				Dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab	24/07/2007
				Dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique	19/01/2010
				Dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel	20/04/2011
				Dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine	
				Dans le traitement du cancer du sein	

				précoce HER2 positif en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre	
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	IV	Oui	Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique, ou, avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin	15/11/2013
Vandetanib	Caprelsa®	PO	-	Traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel	17/02/2012
Vemurafenib	Zelboraf®	PO	-	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	17/02/2012
Vismodegib	Erivedge®	PO	-	Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de : carcinome basocellulaire métastatique symptomatique, ou, carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées	12/07/2013

Annexe II : SMR et ASMR des thérapies ciblées à fin 2015.

Extrait de : *Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision*, INCa, juillet 2016, 74-79.

Molécule	Spécialité	Indications	SMR	ASMR
Dasatinib	Sprycel®	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur	Important	I
Imatinib	Glivec®	Patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique	Important	I
		Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques	Important	I
		Patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.	Important	I
		Patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie (mdl pour inclure population pédiatrique)	Important	I
		Patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie	Important	I
Trastuzumab	Herceptin®	Traitement du cancer du sein précoce HER2 positif après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)	Important	I
Nilotinib	Tasigna®	Traitement de la leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie positif en phase chronique et accélérée chez l'adulte avec résistance ou intolérance à un traitement antérieur par imatinib	Important	I & II
Bevacizumab	Avastin®	Avastin est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan	Important	II
Dasatinib	Sprycel®	LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate	Important	II
Imatinib	Glivec®	Patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie	Important	II
Sorafenib	Nexavar®	Traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés	Important	II
Sunitinib	Sutent®	Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance	Important	II
		Traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte (modification du libellé d'indication pour inclure la 1ere ligne depuis le 11/01/2007)	Important	II
Temsirolimus	Torisel®	Torisel est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients adultes présentant au moins 3 des 6 facteurs	Important	II

		de risque pronostique		
Trastuzumab	Herceptin®	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	Important	II
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique, ou, avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin	Important	II
Cetuximab	Erbitux®	Traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée	Important	III
		Traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique	Important	III
Crizotinib	Xalkori®	Xalkori est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé	Important	III
Ibrutinib	Imbruvica®	Imbruvica est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée	Important	III
Idelalisib	Zydelig®	Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) : ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou, comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée	Important	III
Imatinib	Glivec®	Patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)	Important	III
		Patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR alpha	Important	III
		Traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités	Important	III
Lapatinib	Tyverb®	Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique	Important	III
Pertuzumab	Perjeta®	Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif,	Important	III

		n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique		
Ruxolitinib	Jakavi®	Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle	Important	III
Sunitinib	Sutent®	Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2	Important	III
Vemurafenib	Zelboraf®	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	Important	III
Ponatinib	Iclusig®	Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présente une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui exprime la mutation T315I	Important	III & IV
		Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I	Important	III & V
Axitinib	Inlyta®	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine	Important	IV
Bevacizumab	Avastin®	Avastin, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique	Important	IV
		Avastin (bevacizumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. (Modification du libellé le 25/01/2008)	Important	IV
		Avastin, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif	Important	IV
Cabozantinib	Cometriq®	Cometriq est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte. Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel	Important	IV
Ceritinib	Zykadia®	Zykadia est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	Important	IV
Cetuximab	Erbitux®	Cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan	Important	IV
Erlotinib	Tarceva®	Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Important	IV

		chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR		
Everolimus	Afinitor®	Traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF	Important	IV
		Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte	Important	IV
Ibrutinib	Imbruvica®	Imbruvica est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire	Important	IV
Idelalisib	Zydelig®	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures	Important	IV
Imatinib	Glivec®	Traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical	Important	IV
Lenvatinib	Lenvima®	Traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif	Important	IV
Nilotinib	Tasigna®	Chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée	Important	IV
Olaparib	Lynparza®	Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine	Important	IV
Pazopanib	Votrient®	Traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS	Important	IV
Regorafenib	Stivarga®	Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements	Important	IV
Ruxolitinib	Jakavi®	Jakavi est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée	Important	IV
Sorafenib	Nexavar®	Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif	Important	IV
Temsirolimus	Torisel®	Torisel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire	Important	IV
Trastuzumab	Herceptin®	Traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-	Important	IV

		fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique		
Vandetanib	Caprelsa®	Traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel	Important	IV
Vismodegib	Erivedge®	Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de : carcinome basocellulaire métastatique symptomatique, ou, carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées	Important	IV
Denosumab	Xgeva®	Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère	Modéré	IV
Everolimus	Afinitor®	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase	Modéré (ex-faible)	IV (ex-V)
Sorafenib	Nexavar®	Traitement du carcinome hépatocellulaire	Important (indication restreinte)	IV & n/a
Erlotinib	Tarceva®	Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie	Important	IV &V
Gefitinib	Iressa®	Chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK	Important	IV & V
Pazopanib	Votrient®	Traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie	Faible & Insuffisant	V
Afatinib	Giotrif®	Giotrif est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR	Important	V
Aflibercept	Zaltrap®	Zaltrap en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI) est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine	Important	V
Bevacizumab	Avastin®	Avastin, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	Important	V
		Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui	Important	V

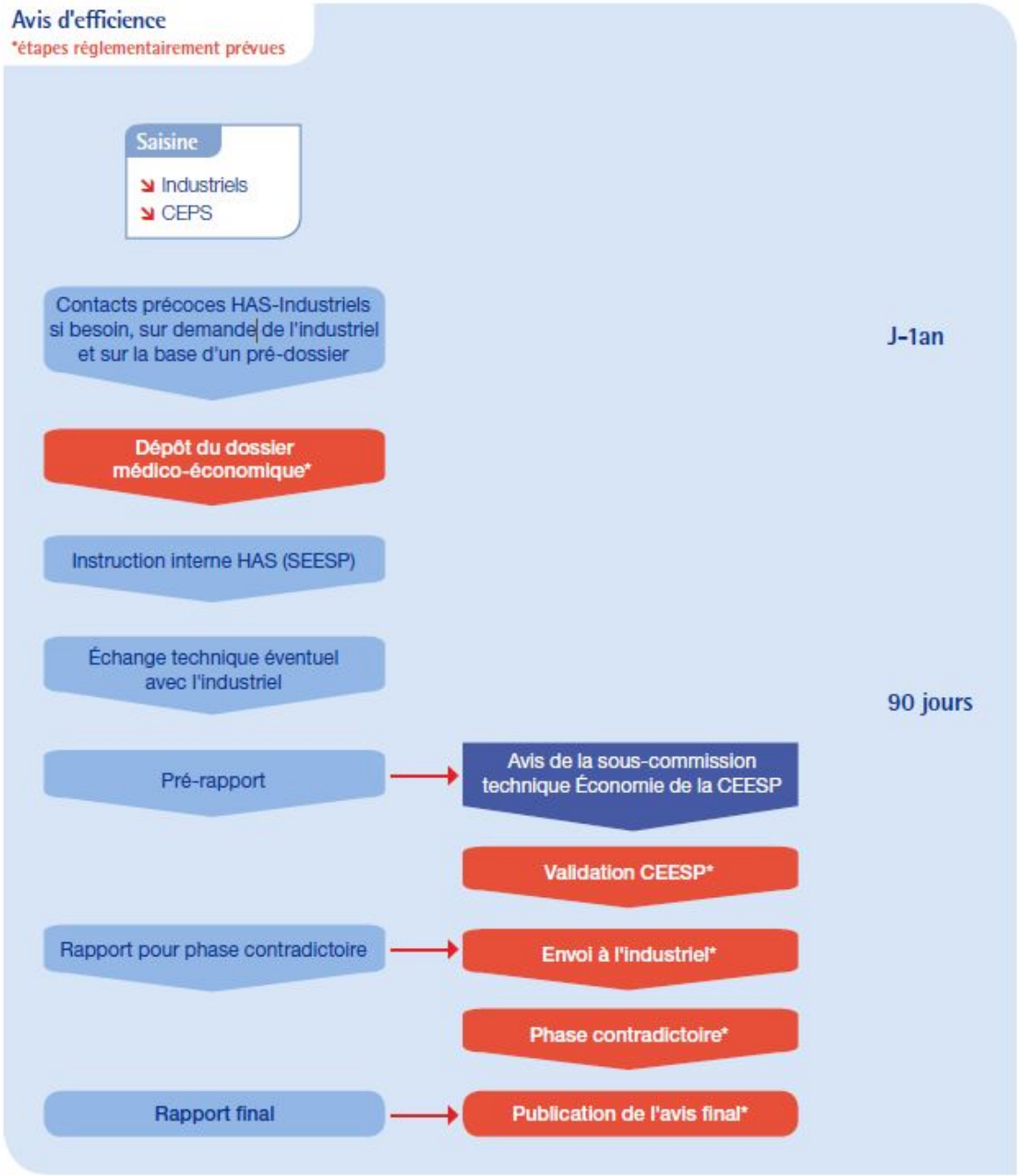
		n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF		
		Bevacizumab, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF	Important	V
Bosutinib	Bosulif®	Bosulif est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés	Important	V
Cetuximab	Erbitux®	Erbitux, en association avec l'irinotécan, est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan	Important	V
		Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie (modification du libellé le 17/07/2008)	Important	V
Dabrafenib	Tafinlar®	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	Important	V
Lapatinib	Tyverb®	Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase	Important	V
Panitumumab	Vectibix®	Traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan	Important	V
		Traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) en première ligne en association avec un protocole FOLFOX	Important	V
		Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne en association avec un protocole FOLFOX	Important	V
		Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan)	Important	V
		Vectibix est indiqué pour le traitement des patients	Important	V

		adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan		
		Traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan)	Important	V
Trastuzumab	Herceptin®	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab	Important	V
Lapatinib	Tyverb®	Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2), en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie	Modéré	V
Ramucirumab	Cyramza®	Cyramza, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine	Modéré	V
Sunitinib	Sutent®	Traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte	Modéré	V
Bevacizumab	Avastin®	Avastin en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique	Faible (ex important)	V (ex-III)
Regorafenib	Stivarga®	Stivarga est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti- VEGF et un traitement par anti -EGFR	Faible & Insuffisant	V & n/a
Trastuzumab	Herceptin®	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas	Important	Non évaluable
		Traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé	Important	Non évaluable
		Traitement du cancer du sein précoce HER2 positif en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre	Important	Non évaluable

Dasatinib	Sprycel®	Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée	Insuffisant	n/a
Erlotinib	Tarceva®	Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique	Insuffisant	n/a
		Tarceva est également indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine	Insuffisant	n/a
Nintedanib	Vargatef®	Vargatef en association au docétaxel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie	Insuffisant	n/a
Ramucirumab	Cyramza®	Cyramza en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine et pour lesquels un traitement en association avec le paclitaxel n'est pas approprié	Insuffisant	n/a

Annexe III : Avis d'efficience en primo-inscription de la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP)

Extrait de : HAS. Qu'est-ce que la CEESP. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/quest-ce_que_la_ceesp-brochure2clics_2012-11-22_10-13-34_631.pdf. Consulté le 19 avril 2018.



Annexe IV : Critères pour recevoir l'autorisation de traiter les malades atteints de cancer

Extrait de : *Le traitement du cancer dans les établissements de santé en France en 2010*, INCa, juin 2010, 2-4.

Les traitements concernés par cette autorisation cancer sont :

- la chirurgie des cancers ;
- la radiothérapie externe ;
- et la chimiothérapie et traitements médicaux du cancer.

Chaque établissement de santé peut obtenir une autorisation pour une ou plusieurs de ces modalités de traitement.

QUELLES SONT LES CONDITIONS À REMPLIR POUR RECEVOIR CETTE AUTORISATION ?

Pour être autorisés à pratiquer les traitements du cancer, les établissements de santé doivent remplir trois types de conditions :

1. **Réaliser une activité annuelle minimale dans la discipline thérapeutique pour laquelle ils sollicitent une autorisation.**

LES SEUILS D'ACTIVITÉ MINIMALE

TRAITEMENT	PATHOLOGIES	ACTIVITÉ MINIMALE (par an/en moyenne sur les trois dernières années)
CHIRURGIE DES CANCERS (POUR LES 6 SPÉCIALITÉS SOUMISES À SEUIL)	MAMMAIRE	30 interventions
	DIGESTIVE	30 interventions
	UROLOGIQUE	30 interventions
	THORACIQUE	30 interventions
	GYNÉCOLOGIQUE	20 interventions
	ORL ET MAXILLO-FACIALE	20 interventions
RADIOTHÉRAPIE EXTERNE		600 patients
CHIMIOTHÉRAPIE		80 patients dont au moins 50 en ambulatoire

Arrêté du 29 mars 2007 fixant les seuils d'activité minimale annuelle applicables à l'activité de soins de traitement du cancer

2. **Faire accéder leurs patients à 6 critères de qualité transversale, quel que soit le cancer pour lequel ils sont soignés.**

Les mesures transversales de qualité

Les 6 conditions transversales de qualité fondées sur l'objectif d'une prise en charge globale dès le diagnostic initial, garantissent aux patients le bénéfice des mesures suivantes :

1. le dispositif d'annonce ;
2. la concertation pluridisciplinaire ;
3. le respect des référentiels de bonne pratique ;
4. la remise d'un programme personnalisé de soins ;
5. l'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement des malades ;
6. l'accès aux innovations et à la recherche clinique.

D'autres garanties transversales doivent également être mises en œuvre par l'établissement : la participation à un réseau régional de cancérologie, la garantie de la continuité des soins, et l'assurance de la qualification des médecins.

3. Remplir les critères d'agrément définis par l'INCa spécifiquement pour chacune de ces modalités de traitement du cancer

CRITÈRES D'AGRÉMENT EN CHIRURGIE DES CANCERS
Synthèse

Critères généraux applicables à toute chirurgie en cancérologie :

- Qualification des chirurgiens dans la spécialité d'intervention et justification d'une activité régulière
- Présentation du dossier patient en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence (physique ou par visioconférence) de l'un des chirurgiens qui participent au traitement
- Contenu minimum attendu du dossier patient
- Organisation permettant de réaliser des examens extemporanés
- En cas de besoin, accès organisé à une tumorothèque
- Plan de formation pour le personnel soignant
- Démarche qualité (réunions régulières de morbi-mortalité)
- Autoévaluation des pratiques à partir d'indicateurs (Art. R 6123-95), relatifs notamment à l'activité par chirurgien

Critères spécifiques à chacune des spécialités soumises à seuils :

- Chirurgie carcinologique mammaire
  - Accès sur place ou par convention aux techniques de plastie mammaire et aux techniques permettant la détection du ganglion sentinelle
  - Radiographie de la pièce opératoire réalisée sur place
  - Accès sur place ou par convention aux techniques de repérage mammaire et à un service de médecine nucléaire
- Chirurgie carcinologique digestive
  - Pour les cancers de l'œsophage, du foie, du pancréas et du rectum sous péritonéal, passage obligé en RCP préopératoire qui discute/valide l'indication opératoire, en présence du chirurgien qui opèrera le patient et apprécie l'adéquation du plateau technique à l'intervention prévue et à la continuité des soins
  - Accès organisé à l'endoscopie digestive opératoire et à la radiologie interventionnelle
- Chirurgie carcinologique urologique
  - Accès sur place ou par convention à la radiologie interventionnelle urologique
- Chirurgie carcinologique thoracique
  - Accès sur place ou par convention à une unité d'endoscopie trachéobronchique, à la chirurgie thoracoscopique et à l'imagerie par IRM et TEP
- Chirurgie carcinologique gynécologique
  - Pour les cancers de l'ovaire, passage obligé en RCP préopératoire qui discute et valide l'indication opératoire en présence du chirurgien qui opèrera le patient ; apprécie l'adéquation du plateau technique à l'intervention prévue et à la continuité des soins
  - Accès organisé à la cœliochirurgie
- Chirurgie carcinologique ORL et cervico-faciale et chirurgie maxillo-faciale
  - Accès sur place ou par convention à l'endoscopie (pour la chirurgie maxillo-faciale à un laboratoire de prothèse maxillo-faciale)

Version complète des critères d'agrément disponible sur www.e-cancer.fr

CRITÈRES D'AGRÉMENT EN RADIOTHÉRAPIE EXTERNE
Synthèse

- Décision d'irradiation qui s'appuie sur une RCP à laquelle assiste un oncologue radiothérapeute.
- En cas d'urgence, le dossier du patient peut être présenté en RCP après le traitement.
- Contenu attendu du dossier patient avant mise en traitement.
- Présence d'un radiothérapeute et d'un radiophysicien dans le centre pendant les traitements.
- Le centre de radiothérapie tient à jour la liste des personnels formés à l'utilisation de ses appareils en radiothérapie.
- Réalisation des traitements par deux manipulateurs.
- Compte rendu de fin de radiothérapie (avec une évaluation de la morbidité aigüe NCI et surveillance à réaliser).
- Plans de formation pluriannuels à l'utilisation des équipements.
- Autoévaluation annuelle des pratiques.

Critères techniques de sécurité en radiothérapie

- Préparation du traitement par utilisation d'un scanner.
- Données des faisceaux utilisées dans les logiciels de calcul et de planification des doses, validées dans le centre (niveau accélérateur).
- Double vérification du temps de traitement pour chaque patient par deux systèmes de calcul indépendants.
- Paramètres de traitement enregistrés et vérifiés par système informatique dédié.
- Vérification des faisceaux avant la 1ère utilisation pour chaque patient.
- Dosimétrie in vivo effectuée à la 1ère ou 2ème séance.
- Utilisation de tous les faisceaux planifiés lors de chaque séance de traitement.
- Vérification au moins hebdomadaire par imagerie portale du positionnement du patient.
- Suivi des patients traités avec au minimum une consultation annuelle pendant 5 ans.

CRITÈRES D'AGRÉMENT EN CHIMIOTHÉRAPIE
Synthèse

- Définition précise de la chimiothérapie anticancéreuse : La pratique de la chimiothérapie anticancéreuse correspond aux traitements médicaux utilisant l'ensemble des médicaments anticancéreux et des biothérapies, quel que soit leur mode d'administration par voie générale, y compris la voie orale. Sont également concernés les traitements administrés par voies intrathécale, intrapéritonéale, intra-artérielle et intrapleurale.

Critères qualité en chimiothérapie

- Compétence médicale du prescripteur (art. D. 6124-134) à temps plein dans l'établissement.
- Indication de chimiothérapie posée en RCP en présence d'un médecin répondant aux titres et qualifications requis (art. D. 6124-134).
- Contenu minimum attendu du dossier patient.
- Contenu minimum attendu du Programme Personnalisé de Soins (PPS).
- Accès organisé à la mise en place des dispositifs intraveineux en longue durée (DIVLD).
- Plan de formation des personnels soignants.
- Démarche qualité (réunions de morbi-mortalité sur événements sentinelles).
- Auto-évaluation annuelle des pratiques (suivi qualité - art. R 6123-95).
- Indications de traitement pour les patients atteints de sarcomes et de tumeurs germinales discutées en RCP avec présence d'un oncologue médical.

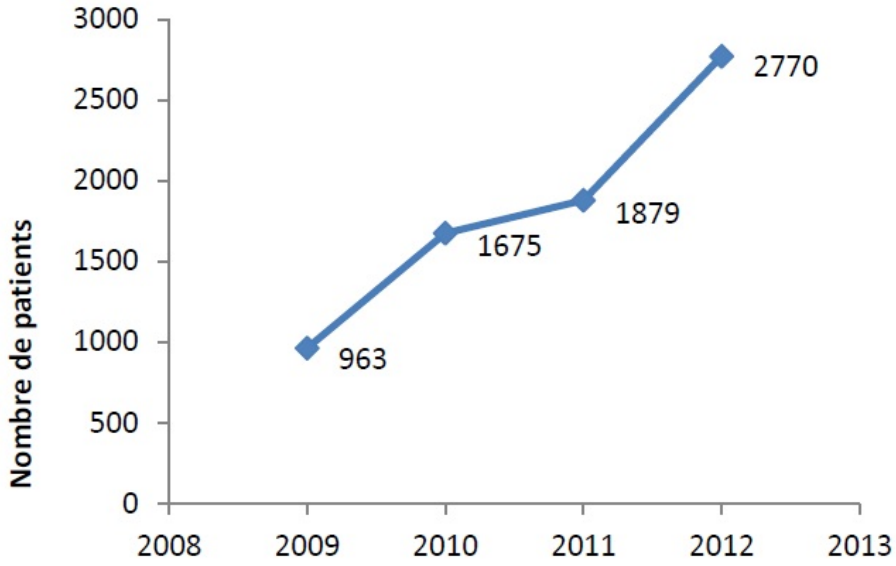
Critères sécurité en chimiothérapie

- Sécurité de la préparation des anticancéreux.
- Procédures formalisées pour réaliser une chimiothérapie en urgence.
- Présence des protocoles de chimiothérapie au niveau de la pharmacie et traçabilité de la chaîne (préparation-dispensation-transport).
- Formalisation précise des modalités d'application et d'administration des médicaments anticancéreux (incluant surveillance et complications).
- Traçabilité complète de l'ensemble dans le dossier patient.

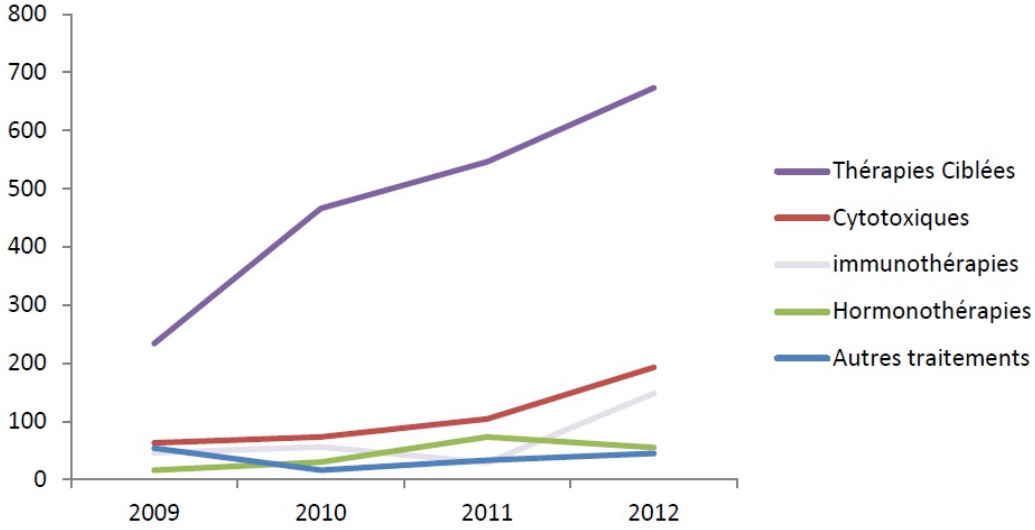
Version complète des critères d'agrément disponible sur www.e-cancer.fr

Annexe Va & Vb : Extrait de : *Situation de la chimiothérapie des cancers - Rapport 2013*, INCa, avril 2014, 78-79.

Annexe Va : Évolution du nombre de patients inclus dans des essais des CLIP^2 entre 2009 et 2012



Annexe Vb : Évolution des inclusions dans des essais des CLIP^2 en fonction du type de traitement dans les essais en monothérapies entre 2009 et 2012



Annexe VI : Accès au marché des thérapies ciblées ayant obtenu une AMM ou une extension d'indication en 2012-2013

Extrait de : *Situation de la chimiothérapie des cancers - Rapport 2013*, INCa, avril 2014, 85.

Nom commercial	AMM / Extension d'indication (EI)	Date de l'AMM européenne	Date de l'AMM américaine	ATU	AMM conditionnelle
Zelboraf®	AMM	17/02/2012	17/08/2011	oui (ATUc)	non
Xalkori®	AMM	23/10/2012	26/08/2011	oui (ATUc)	oui
Stivarga®	AMM	26/08/2013	27/09/2012	oui (ATUc)	non
Caprelsa®	AMM	17/02/2012	06/04/2011	oui	oui
Inlyta®	AMM	03/09/2012	27/01/2012	oui	non
Iclusig®	AMM	01/07/2013	14/12/2012	oui	non
Erivedge®	AMM	12/07/2013	30/01/2012	oui	oui
Tafinlar®	AMM	26/08/2013	29/05/2013	oui	non
Zaltrap®	AMM	01/02/2013	03/08/2012	non	non
Perjeta®	AMM	04/03/2013	08/06/2012	non	non
Bosulif®	AMM	27/03/2013	04/09/2012	non	oui
Giotrif®	AMM	25/09/2013	12/07/2013	non	non
Afinitor®	EI	23/07/2012	20/07/2012	n/a	-
Avastin®	EI	24/10/2012	non autorisé	n/a	-
Glivec®	EI	27/06/2013	non autorisé	n/a	-
Tyverb®	EI	14/08/2013	non autorisé	n/a	-
Votrient®	EI	03/08/2012	26/04/2012	n/a	-

Annexe VII : Coût des thérapies ciblées aux États-Unis en 2013

Extrait de : Hagop M. Kantarjian, Tito Fojo, Michael Mathisen, Leonard A. Zwelling (2013). Cancer Drugs in the United States: Justum Pretium-The Just Price. *Journal Of Clinical Oncology*, 31 (28), 3601.

Molécule	Indication approuvée par la FDA	Prix mensuel ou par cycle en dollars
Imatinib	LMC	6 982
Dasatinib	LMC	9 817
Nilotinib	LMC	9 163
Bosutinib	LMC	9 817
Sorafenib	Carcinome rénal Carcinome hépatocellulaire	10 555
Sunitinib	Carcinome rénal GIST	11 957
Everolimus	Carcinome rénal Cancer du sein	8 984
Temsirolimus	Carcinome rénal	6 335
Pazopanib	Carcinome rénal	7 778
Bevacizumab	Carcinome rénal Cancer du côlon Cancer du poumon	11 684
Erlotinib	Cancer du pancréas Cancer du poumon non à petites cellules	5 756
Cetuximab	Cancer du côlon Cancer tête/cou	24 092
Lapatinib	Cancer du sein	5 120
Trastuzumab	Cancer du sein	5 295
Crizotinib	Cancer du poumon non à petites cellules	11 946
Vemurafenib	Mélanome	12 282
Ruxolitinib	Myélofibrose	8 400

Annexe VIII : Éditorial de 2012 de médecins New Yorkais sur la comparaison du rapport coût-efficacité entre le Zaltrap et l'Avastin

D'après : Peter B. Bach, Leonard B. Saltz, Robert E. Wittes, In Cancer Care, Cost Matters, The New York Times, https://www.nytimes.com/2012/10/15/opinion/a-hospital-says-no-to-an-11000-a-month-cancer-drug.html, consulté le 19 avril 2018.

The New York Times | https://nyti.ms/OA0x88

Opinion | OP-ED CONTRIBUTOR

In Cancer Care, Cost Matters

By PETER B. BACH, LEONARD B. SALTZ and ROBERT E. WITTES OCT. 14, 2012

AT Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, we recently made a decision that should have been a no-brainer: we are not going to give a phenomenally expensive new cancer drug to our patients.

The reasons are simple: The drug, Zaltrap, has proved to be no better than a similar medicine we already have for advanced colorectal cancer, while its price — at $11,063 on average for a month of treatment — is more than twice as high.

In most industries something that offers no advantage over its competitors and yet sells for twice the price would never even get on the market. But that is not how things work for drugs. The Food and Drug Administration approves drugs if they are shown to be "safe and effective." It does not consider what the relative costs might be once the new medicine is marketed.

By law, Medicare must cover every cancer drug the F.D.A. approves. (A 2003 law, moreover, mandates payment at the price the manufacturers charge, plus a 6 percent cushion.) In most states private insurers are held to this same standard. Physician guideline-setting organizations likewise focus on whether or not a treatment is effective, and rarely factor in cost in their determinations.

Ignoring the cost of care, though, is no longer tenable. Soaring spending has presented the medical community with a new obligation. When choosing treatments for a patient, we have to consider the financial strains they may cause alongside the benefits they might deliver.

This is particularly the case with cancer, where the cost of drugs, and of care over all, has risen precipitously. The typical new cancer drug coming on the market a decade ago cost about $4,500 per month (in 2012 dollars); since 2010 the median

price has been around $10,000. Two of the new cancer drugs cost more than $35,000 each per month of treatment.

The burden of this cost is borne, increasingly, by patients themselves — and the effects can be devastating. In 2006, one-quarter of cancer patients reported that they had used up all or most of their savings paying for care; a study last year reported that 2 percent of cancer patients were driven into bankruptcy by their illness and its treatment. One in 10 cancer patients now reports spending more than $18,000 out of pocket on care.

Which brings us back to our decision on Zaltrap. In patients with advancing, metastatic colorectal cancer, the new drug, approved by the F.D.A. in August and jointly marketed by Sanofi and Regeneron, offers the same survival benefit as Genentech's Avastin, which works through a similar molecular mechanism. When compared with the standard chemotherapy regimen alone, adding either medicine has been shown to prolong patient lives by a median of 1.4 months. Major clinical practice guidelines, like those from the National Comprehensive Cancer Network, agree that Zaltrap is no better than Avastin in this setting. (Full disclosure: Two of us, Dr. Bach and Dr. Saltz, have been paid consulting fees by Genentech.)

But Avastin costs roughly $5,000 a month: very expensive in its own right, yet less than half of Zaltrap's price tag. And while the side effects in both drugs are roughly equal, doses of Avastin generally take less time to administer than those of Zaltrap, which makes Avastin more convenient for patients.

Consider that colorectal cancer is typically diagnosed in older individuals and the cost issue becomes starker still. Many patients are on Medicare and living on fixed incomes. And because Medicare requires patients to co-pay for cancer drugs, 20 percent of the cost of drugs like Zaltrap and Avastin is passed on — absorbed either by supplemental insurance or by the patients themselves.

To put these percentages in perspective, an older colorectal cancer patient without extra insurance would have to pay more than $2,200 out of pocket for a month's treatment with Zaltrap. That's greater than the monthly income for half of Medicare participants.

Once you take all this into account it may seem surprising that the decision to exclude Zaltrap from our hospital's formulary was a hard one to make. But

because our medical culture equates "new" with "better" so unequivocally, a decision like this one can seem out of place at a leading cancer hospital

Political rhetoric today is similarly slanted. Our refusal to adopt this remarkably expensive therapy risks being labeled "rationing," not rational.

This political climate also helps explain why the Affordable Care Act precludes Medicare from changing its coverage or payment amounts based on cost comparisons like the one we have outlined, even when two drugs appear to work equally well. And it is probably why neither presidential candidate has addressed runaway cancer drug prices.

But if no one else will act, leading cancer centers and other research hospitals should. The future of our health care system, and of cancer care, depends on our using our limited resources wisely.

The current level of spending on health care, estimated to be $2.8 trillion this year, is already too high. The growth rate in health spending is unsustainable.

Of course, we know our decision about Zaltrap will not meaningfully address these larger problems. Projected United States sales of Zaltrap in 2013 are less than $150 million, or 0.005 percent of all dollars spent on health care. Our use would account for a very small percentage of even that number.

But it is a step in the right direction — one of many we need to take.

The writers are doctors at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Peter B. Bach is the director of the Center for Health Policy and Outcomes, Leonard B. Saltz is chief of the gastrointestinal oncology service and chairman of the pharmacy and therapeutics committee, and Robert E. Wittes is the physician in chief.

A version of this op-ed appears in print on October 15, 2012, on Page A25 of the New York edition with the headline: In Cancer Care, Cost Matters.

© 2018 The New York Times Company

Annexe IXa & IXb : Extrait de : *Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé*, HAS, décembre 2014, 17-18.

Annexe IXa : Exemples de valeurs de référence établis ou proposés par des institutions

Pays	Valeurs	Méthode
Grande-Bretagne NICE, 2004	**(en QALY)** (1) Forte probabilité de recommandation : RDCR < GBP 20 000 (2) Recommandation si argumentation : GBP 20 000 < RDCR < GBP 30 000 (3) Forte probabilité de non-recommandation (sauf arguments solides) : GBP 30 000 > RDCR	Pas de fondement explicite
Grande-Bretagne NICE, 2014	**(en QALY)** (1) Forte probabilité de recommandation : RDCR < GBP 20 000 (2) Recommandation si argumentation : GBP 20 000 < RDCR < GBP 50 000	Pas de fondement explicite
Oregon (États-Unis) OHSC, 2005	**(en AVG ou QALY)** (1) Dominante : élément irréfutable en faveur de l'adoption (2) RDCR < USD 25 000 : élément fort en faveur de l'adoption (3) USD 25 000 < RDCR < USD 125 000 : élément modéré en faveur de l'adoption (4) RDCR > USD 125 000 : élément faible en faveur de l'adoption (5) Dominée : élément en faveur du rejet	Pas de fondement explicite
Pays-Bas CPHHC, 2006	**(en QALY)** Inférieur à Euro 80 000 : élément en faveur de l'adoption	Valeur arbitraire reposant sur plusieurs références[13]
OMS. 2001	**(en DALY[14])** (1) Très rentable : RDCR < PIB/tête (2) Rentable : RDCR < 3 fois le PIB/tête	**Pas de fondement explicite**

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence (National Institute for Health and Care Excellence 2013)
OHSC : Oregon Health Sciences Center (OHA 2011)
CPHHC : Council for Public Health and Health Care (College voor zorgverzekerinen 2010)
OMS. : Organisation mondiale de la santé (World Health Organisation 2001)

[13] Cette valeur repose sur plusieurs estimations (*College voor zorgverzekerinen* 2010) : le coût annuel d'un patient en long séjour (Euro 60 000) ; les études internationales (entre Euro 12 000 et Euro 73 000) ; la norme de l'OMS. (Euro 90 000) ; l'étude de Devlin et Parkin (Devlin 2004) sur les décisions du NICE (Euro 79 000) ; la méta-analyse de Day (Day 1999) sur la valeur de la vie statistique (Euro 71 000 pour une année).

[14] Le DALY (*Disability-Adjusted Life Years*, ou année de vie ajustée sur l'incapacité) est un indicateur qui a été élaboré au début des années 1990 en vue de quantifier le fardeau des maladies. Le DALY est la somme des années de vie perdues par mortalité prématurée et des années de vie en bonne santé perdues en raison d'une incapacité/maladie.

Annexe IXb : Exemples de valeurs de référence issues de travaux de recherche académique

Pays Auteurs, date	Valeurs	Méthode
États-Unis **Kaplan, 1982**	(1) < USD 20 000/QALY : acceptée (2) USD 20 000 < RDCR < USD 100 000 : controversée mais justifiable (3) > USD 100 000/QALY : refus probable	Valeurs arbitraires reposant sur une revue des évaluations économiques disponibles
Grosse, 2008	< USD 40 000/QALY : efficiente > USD 200 000/QALY : non efficiente	Actualisation 2008
États-Unis **1992** **Hirsh, 2000** **Ubel, 2003** **Lee, 2009**	Communément cité en référence dans les travaux américains USD 50 000 USD 95 000 USD 121 000 USD 129 000	*RDCR de la dialyse* Actualisation 2000 Actualisation 2003 Actualisation 2009
États-Unis **Braithwaite, 2008**	*Borne basse* : USD 183 000 / AVG USD 109 000 / QALY	*Disposition à payer*, déduite de l'évolution des taux de mortalité et des coûts (1950-2003)
	Borne haute : USD 264 000 / AVG USD 297 000 / QALY	*Refus de payer*, déduite du □santé perdu si refus d'assurance vs □coût assurance
Canada **Laupacis, 1992**	Plusieurs zones d'interprétation (en QALY) (1) Dominante (2) < CAD 20 000 (3) CAD 20 000 < RDCR < CAD 100 000 (4) > CAD 100 000 (5) Dominée	Valeurs arbitraires reposant sur une revue des évaluations économiques disponibles et des recommandations existantes
Rocchi, 2008	(1) Dominante (2) < CAD 24 000 (3) CAD 24 000 < RDCR < CAD 122 000 (4) > CAD 122 000 (5) Dominée	Actualisation 2008
Canada **Laupacis, 2002**	Au seuil de CAD50 000, une intervention devrait être considérée comme relativement peu attractive.	Position personnelle, sans fondement explicite
Grande-Bretagne **York University, 2013**	Estimation centrale (en QALY) GBP 12 936 (Euro 15 597)	Étude économétrique, sur données de dépense et de mortalité
Grande-Bretagne **Mason, 2009**	Valeur monétaire d'un QALY Selon la méthode : entre GBP 30 745 et GBP 70 896	Modélisations à partir de la VVS
Europe **Robinson, 2013**	DAP moyenne pour un QALY entre USD 18 247 et USD 34 097	Approche chaînée (étude EuroVaQ)

Annexe X : Appel des docteurs Maraninchi et Vernant aux oncologues de France sur le prix des nouveaux médicaments anticancéreux

D'après : Dominique Maraninchi, Appel « Maitriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer : une urgence sanitaire et économique », le 8 mars 2016, Courtoisie du docteur Pierre Michel du CHU de Rouen (email).

MICHEL, Pierre

De:	MARANINCHI Dominique <dominique.maraninchi@univ-amu.fr>
Envoyé:	mardi 8 mars 2016 10:38
À:	pierre-jean.souquet@chu-lyon.fr; virginie.westeel@univ-fcomte.fr; jacques.cadranel@aphp.fr; philippe.giraud@aphp.fr; gerard.zalcman@aphp.fr; michele.faller@chru-strasbourg.fr; arnaud.scherpereel@chru.lille.fr; elisabeth.quoix@chru-strasbourg.fr; christophe.hennequin@aphp.fr; francoise.mornex@chu-lyon.fr; marie.wisley@aphp.fr; martine.antoine@aphp.fr; pathomas@aphm.fr; MICHEL, Pierre; come.lepage@u-bourgogne.fr; obouche@chu-reims.fr; j.marc.phelip@chu-st-etienne.fr; thoms.aparicio@aphp.fr
Cc:	Jean-Paul Vernant
Objet:	Fwd: Appel
Pièces jointes:	Revoir les prix exorbitants des nouveaux médicaments anti-revuAF (3).docx; ATT00001.htm

Cher (e) collègue, cher (e) ami (e),
Nous avons rédigé ce texte afin d'alerter sur le danger que représente le prix des innovations thérapeutiques destinées au traitement du cancer.
Depuis 2 ans les collègues américains de tous bords politiques ont multiplié pétitions et articles témoignant de leur inquiétude à ce sujet.
Nos patients ne seront pas éternellement protégés par notre système de santé solidaire si l'inflation de prix se poursuit.
Nous vous proposons de signer cet appel destiné à être publié dans la presse nationale et éventuellement anglo-saxonne dans un second temps.
Très amicalement

D MARANINCHI ex INCa — JP VERNANT ex Plan Cancer

PS : avoir des liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique n'empêche nullement de signer cet appel à l'exemple des cancérologues américains

APPEL

Maitriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer : une urgence sanitaire et économique

De nombreuses innovations thérapeutiques apparaissent dans le domaine du cancer. Certaines offrent aux malades des espoirs de survie plus longue, et d'une meilleure qualité de vie. Pourtant, le coût d'abord croissant et maintenant exorbitant de ces innovations risque fort de compromettre ces espoirs.

A travers des pétitions et des articles, des médecins américains spécialistes du cancer ont exprimé leurs inquiétudes devant les prix de ces innovations, s'émouvant de les voir passer de 10 000 à plus de 120 000 dollars par patient et par an, en une quinzaine d'années. De fait, des dizaines de millions d'Américains qui ne bénéficient ni d'une aide de l'Etat ni d'une assurance santé personnelle, ne peuvent déjà plus profiter de ces progrès thérapeutiques. Quant à ceux qui sont pourtant détenteurs d'une assurance santé, ils peuvent néanmoins avoir à s'acquitter d' un « reste à charge » de 25 000 à 30 000 dollars par an, soit la moitié du revenu moyen des ménages aux Etats-Unis. Le régime de santé solidaire dont nous bénéficions en France met pour l'instant les patients à l'abri. Mais pour combien de temps ? Et jusqu'à quel niveau d'inflation des prix ?

Longtemps, l'industrie pharmaceutique a calculé le prix d'un médicament en fonction de l'investissement qu'elle avait consacré à la recherche et au développement (R&D) de celui-ci. Or, aujourd'hui, de façon paradoxale, les prix des nouveaux produits explosent alors que le coût de leur R&D a diminué. En effet, alors que les anciens traitements du cancer étaient souvent issus de longs et difficiles screening plus ou moins systématiques, les nouvelles molécules commercialisées par les industriels visent des cibles définies *a priori,* et le plus souvent fournies par la recherche académique. Par ailleurs ces nouveaux traitements bénéficient d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) très rapides, donc leur temps de développement est beaucoup plus court qu'auparavant. Ainsi, la charge de la R&D ne suffit pas à justifier les prix très élevés de ces nouveaux traitements. D'ailleurs, les comptes de l'industrie pharmaceutique eux-mêmes confirment cette faible charge, où en moyenne 15% du chiffre d'affaire de la branche est allouée à la R&D contre plus de 25 % pour les dépenses de marketing, et des marges bénéficiaires annoncées excédant 15%.

Mais, se défend l'industrie pharmaceutique, ces prix sont à la hauteur de l'efficacité des traitements et de l'amélioration des services rendus, un investissement pour de moindres dépenses, en quelque sorte. Outre que beaucoup de ces innovations ne présentent pas un bénéfice qui justifie de telles assertions, on peut se demander si, même quand l'efficacité est majeure, cela autorise en soi de tels excès. Le prix des antituberculeux apparus au milieu du XXème siècle n'a heureusement pas été défini en fonction des années de sanatorium et des morts évitées…
En réalité, les prix des nouveaux traitements du cancer sont déterminés par l'idée que les industriels se font de ce que les marchés sont capables de supporter. Cela explique les écarts de prix très importants observés d'un pays à l'autre et permet également de comprendre pourquoi l'Imatinib (Glivec), traitant de façon très efficace la Leucémie Myéloïde Chronique ait vu son prix passer aux Etats-Unis en 15 ans de 30 000 à 90 000 dollars par an, sans que le service médical rendu ait été amélioré.
Au Royaume-Uni des traitements pourtant efficaces sont aujourd'hui dé-remboursés à cause des dépenses qu'ils engendrent.

Face à l'inflation des prix pratiqués par des laboratoires pharmaceutiques enclins à optimiser leurs gains, des menaces réelles pèsent sur l'équité d'accès des patients aux traitements innovants des cancers, comme sur la pérennité de notre système de santé solidaire.

Ces menaces sont suffisamment graves pour que les cancérologues et les hématologues manifestent leur préoccupation extrême auprès des pouvoirs publics et proposent notamment :

- de définir un juste prix pour les médicaments du cancer, basé sur les sommes investies par les industriels pour la R&D du produit (en tenant compte des apports fournis par la recherche

académique) auquel s'ajouterait un retour sur investissement raisonnable, éventuellement défini *a priori,*

- de rendre le système d'arbitrage des prix plus démocratique et transparent, en y associant de façon structurelle des représentants des patients et des professionnels,
- de ne plus accepter les extensions de durée des brevets que la rapidité du développement des nouvelles thérapeutiques ne justifie pas,
- d'autoriser, comme cela existe déjà pour les traitements du SIDA et des infections opportunistes, l'utilisation de licences obligatoires pour les pays en développement, qui leur permettent la production de génériques avant même que les brevets ne tombent dans le domaine public.

Bibliographie

Articles

Blank, P. R., Moch, H., Szucs, T. D., Schwenkglenks, M. (2011). KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clinical Cancer Research*, 17, 6338–6346

Dielenseger P. *et al* (2014). L'afatinib, un inhibiteur de la famille ErbB. *Bulletin Infirmier du Cancer*, 14 (2), 45

Gallego C.J. *et al* (2015). Next-Generation Sequencing Panels for the Diagnosis of Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 33 (18), 2084-2091

Hagop M. Kantarjian, Tito Fojo, Michael Mathisen, Leonard A. Zwelling (2013). Cancer Drugs in the United States: Justum Pretium-The Just Price. *Journal Of Clinical Oncology*, 31 (28), 3601

Ilie M *et al* (2014). Les méthodes de séquençage de « nouvelle génération » (NGS) et le cancer broncho-pulmonaire : principales technologies, applications et limites actuelles en pathologie. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 458, 51-58

Kantarjian H, O'Brien S (2012). Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*, 119 (9), 1981–1987

Mancl E. E., Kolesar, J. M., Vermeulen, L. C. (2009). Clinical and economic value of screening for Kras mutations as predictors of response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 66, 2105–2112

Marino P. *et al* (2012). Tests diagnostiques et thérapies ciblées en cancérologie - Enjeux économiques. *Médecine/sciences*, 28 (hors-série n° 1), 19-23

Norum J. *et al* (2006). Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *J Chemother*, 18 (5), 532-537

Piccart-Gebhart *et al* (2005). Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353 (16), 1659-72

The American Society of Hematology (2013). The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*, 121 (22), 4439-4442

Livres

Assurance Maladie, *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018*, Cnamts. Juillet 2017, 5-9

HAS*, Guide Méthodologique - Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation*, HAS. Février 2014, 8-9

HAS*, Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé*, HAS. Décembre 2014, 17-19

INCa*, Le traitement du cancer dans les établissements de santé en France en 2010*, INCa. Juin 2010

INCa*, Les cancers en France, Les Données,* INCa, édition 2014. Janvier 2015

INCa*, Les cancers en France, Les Données,* INCa, édition 2015. Avril 2016

INCa*, Les cancers en France, Les Données,* INCa, édition 2016. Avril 2017

INCa, *Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en 2012*, INCa. Décembre 2012, 35-37

INCa*, Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision*, INCa. Juillet 2016

INCa*, Organisation Des Soins En Cancérologie /Éléments clés*, INCa. Juillet 2016, 7-12

INCa, *Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013*, INCa. Novembre 2014, 16

INCa, *Rapport scientifique /2016*, INCa. Octobre 2017, 61-62, 104

INCa*, Situation de la chimiothérapie des cancers - Rapport 2013*, INCa. Avril 2014

INCa, *Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2013 - Consultations et laboratoires, collection Appui à la décision*, INCa. Décembre 2014, 22-23

Institut Gustave Roussy, *XXVIIe Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer - Book 2012*, John Libbey. Avril 2013

Institut Gustave Roussy, *XXVIIIe Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer - Book 2013*, John Libbey. Mai 2014, 23-29

Thèse

Massat C. Prévalence Des Interactions Médicamenteuses Avec Les Anticancéreux Oraux : Exemple Des Thérapies Ciblées Du Cancer Du Rein. Pharmacie, Université Toulouse III Paul Sabatier, 2015

Sources internet

Assurance Maladie. Vieillissement, longévité et assurance maladie. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/hcaam_note_220410.pdf. Consulté le 19 avril 2018

Easton J (Science Life). Costs mount for targeted cancer therapies. https://sciencelife.uchospitals.edu/2015/05/19/costs-mount-for-targeted-cancer-therapies/. Consulté le 19 avril 2018.

Fox B (EUobserver). EU fines pharma-giants €427mn in 'pay for delay' case. https://euobserver.com/news/124917. Consulté le 19 avril 2018

HAS. Qu'est-ce que la CEESP. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/quest-ce_que_la_ceesp-brochure2clics_2012-11-22_10-13-34_631.pdf. Consulté le 19 avril 2018

INCa. Budget. http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Budget. Consulté le 19 avril 2018

INCa. Le programme AcSé. http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-programme-AcSe. Consulté le 19 avril 2018.

INCa. Qu'est-ce qu'un cancer. http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer. Consulté le 19 avril 2018

INCa, Inserm, ARC. Recherche sur les cancers : tout s'accélère (web documentaire). http://www.recherche-tout-saccelere.fr. Consulté le 19 avril 2018

Le Moniteur des Pharmacies. Génériques de Glivec. https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/generiques-de-glivec-pas-dans-les-tumeurs-stromales-gastro-intestinales.html. Consulté le 19 avril 2018

LEEM. Quel est l'engagement des industriels du médicament contre le cancer ? http://www.leem.org/quel-est-l-engagement-des-industriels-du-medicament-contre-cancer-1. Consulté le 19 avril 2018

Ligue Contre le Cancer. Thérapie ciblée : une révolution médicale ? https://www.ligue-cancer.net/article/28456_therapie-ciblee-une-revolution-medicale. Consulté le 19 avril 2018

Marino P. Traitements innovants en cancérologie : enjeux économiques (7ème colloque Cancéropôle PACA – 18 février 2015). http://docplayer.fr/43564471-Traitements-innovants-en-cancerologie-enjeux-economiques.html. Consulté le 19 avril 2018

Ministère des Solidarités et de la Santé. Liste des médicaments du groupe générique : imatinib. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichеGroupeGene.php?idGrp=1323. Consulté le 19 avril 2018

Pear R (New York Times). Medicaid pays less than Medicare for many prescription drugs, US report finds. https://www.nytimes.com/2011/08/16/us/16drug.html. Consulté le 19 avril 2018

Peter B. Bach, Leonard B. Saltz, Robert E. Wittes, In Cancer Care, Cost Matters, The New York Times, https://www.nytimes.com/2012/10/15/opinion/a-hospital-says-no-to-an-11000-a-month-cancer-drug.html. Consulté le 19 avril 2018

Pharmaceutiques. Pfizer soutient les plateformes génétiques de l'INCa. http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1343.html. Consulté le 19 avril 2018

THECITOX. Guide pratique du groupe de travail Bas Normand pour la prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées (édition 2016). https://www.baclesse.fr/images/fichiers/thecitox-2016-V11.pdf. Consulté le 19 avril 2018

The Guardian. Alan Williams - A visionary economist, he transformed the way that healthcare decisions are taken. https://www.theguardian.com/news/2005/jun/09/guardianobituaries.health. Consulté le 19 avril 2018

Tpe radiothérapie. Développement et types de gènes. http://radiotherapietpe.e-monsite.com/pages/iii-developpement-et-types-de-genes.html. Consulté le 19 avril 2018

Wolfgang A. Rehmann (TaylorWessing). "Pay for delay" agreements. https://united-kingdom.taylorwessing.com/synapse/ti_paydelay.html. Consulté le 19 avril 2018

Congrès

Shankaran V *et al*. Economic implications of KRAS testing in metastatic colorectal cancer. Gastrointestinal Cancers Symposium. 15-17 janvier 2009, San Francisco, CA.

Autre

(email) Dominique Maraninchi, Appel « Maitriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer : une urgence sanitaire et économique », le 8 mars 2016, Courtoisie du docteur Pierre Michel du CHU de Rouen

UNIVERSITÉ DE ROUEN

UNIVERSITE de ROUEN
Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

BALARD Pierre

État des lieux et perspectives de prise en charge des thérapies ciblées en oncologie en France.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 138 p.

RESUME

Depuis une dizaine d'années, les innovations en cancérologie constituent une réelle révolution dans la médecine de précision, notamment grâce aux thérapies ciblées. Ces traitements, oraux ou injectables, ont la particularité de ne s'attaquer qu'aux cellules cancéreuses, selon leurs caractéristiques génétiques, à la différence des chimiothérapies classiques généralement agressives pour l'ensemble des cellules de l'organisme. Malgré une qualité de vie supérieure lors du traitement anticancéreux, les molécules de thérapies ciblées n'apportent pas toutes un gain de survie important, ne sont pas dénuées d'effets indésirables et sont surtout d'un coût bien supérieur aux chimiothérapies conventionnelles (prix de vente ainsi que coût de tests diagnostiques). De plus, elles peuvent être associées à d'autres traitements (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) et ne sont utilisées en première intention que dans 50 % des cas.

Cette thèse présente les aspects scientifiques des principales thérapies moléculaires ciblées prescrites en France jusqu'à 2015 : les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et les anticorps monoclonaux (AcM).

En dépit d'un accès égalitaire aux essais cliniques pour les thérapies anticancéreuses innovantes (notamment grâce aux centres CLIP^2, ou au programme AcSé), la chronicisation de la maladie doit amener à repenser la prise en charge de ces médicaments innovants, pesant lourd dans la balance de l'Assurance Maladie.

MOTS CLES : Cancer – Thérapie ciblée – Médico-économie – Assurance Maladie – Tyrosine kinase – Anticorps – Accès au médicament

---

JURY

Président : **Mme Concé-Chemtob Marie-Catherine, MCU**

Membres : **Mr Lamoureux Fabien, PH**
Mr Latouche Jean-Baptiste, MCU-PH
Mr Vérité Philippe, Professeur

DATE DE SOUTENANCE : 08 juin 2018