

DÉCEMBRE 2008

Situation de la chimiothérapie des cancers en 2007

COLLECTION
Rapports & synthèses

ÉVOLUTION DE LA PRATIQUE
SUIVI ET ANALYSE DE
L'UTILISATION DES MOLÉCULES
ANTI-CANCÉREUSES HORS GHS
RÉFLEXIONS ET PROPOSITIONS
POUR LE FUTUR

Préambule

Ce document recense et analyse les évolutions récentes de la pratique de la chimiothérapie « intra-veineuse » des cancers dans les établissements de soins en France.

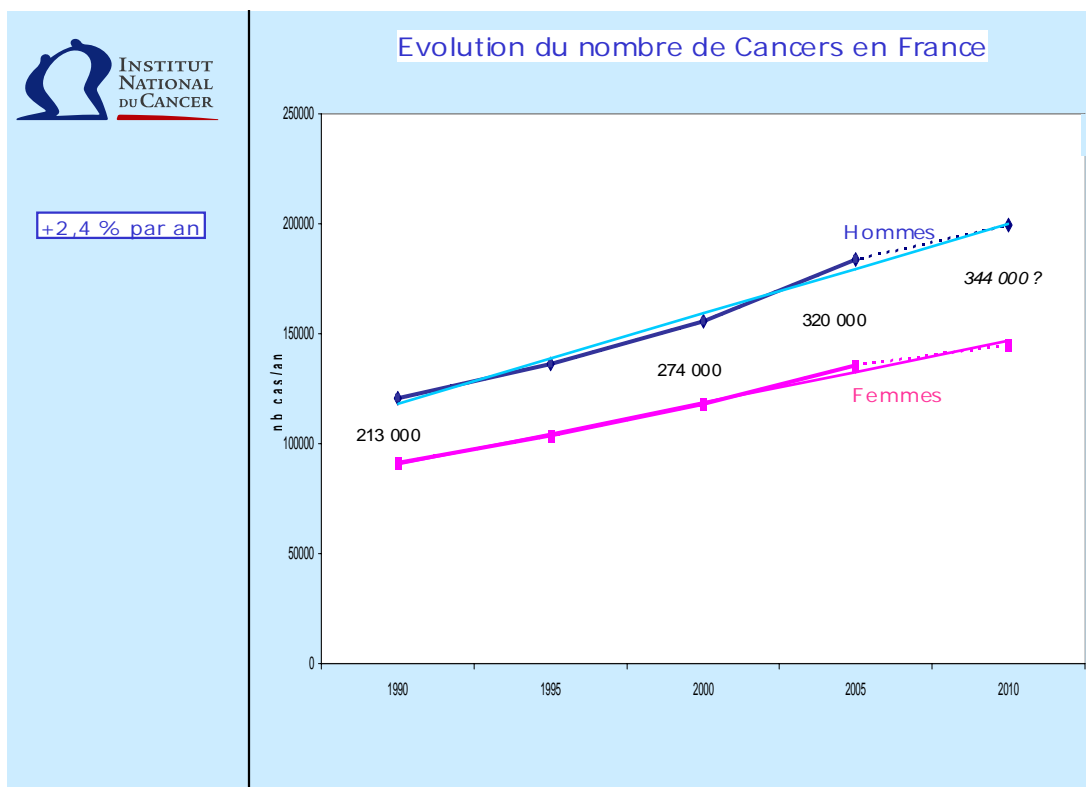
Il ne couvre évidemment pas l'ensemble des pratiques de chimiothérapie et notamment la chimiothérapie orale, qui concerne certes les établissements de soins mais aussi et surtout les traitements réalisés au domicile des patients, eux aussi heureusement en pleine expansion....

Il repose sur l'analyse de la situation en 2007 et intègre à l'observation des pratiques actuelles une mise en perspective des dispositions destinées à garantir qualité, sécurité, rapidité et équité d'accès à ces thérapeutiques innovantes pour l'ensemble des patients traités dans les établissements de soins.

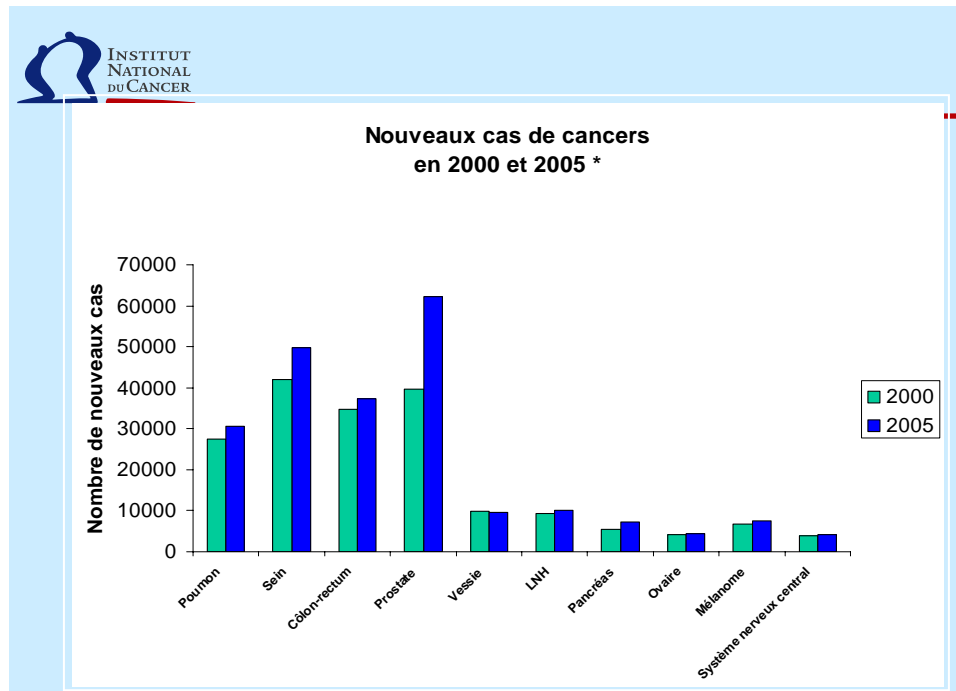
Il est destiné à favoriser une vision partagée de la situation de cette pratique de soins dans le contexte de l'évolution des besoins, des pratiques, et de l'espoir légitime porté par le flux d'innovations offertes aux patients traités pour ces affections.

I. Le nombre de malades traités pour un cancer augmente chaque année

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



Au sein des pathologies cancéreuses, 4 cancers concernent à eux seuls 50% des patients (cancers du sein, du poumon, colorectaux et de la prostate) : 3 de ces 4 cancers (à l'exception de la prostate) bénéficient d'une utilisation croissante des traitements par chimiothérapie, par rapport aux dernières années.



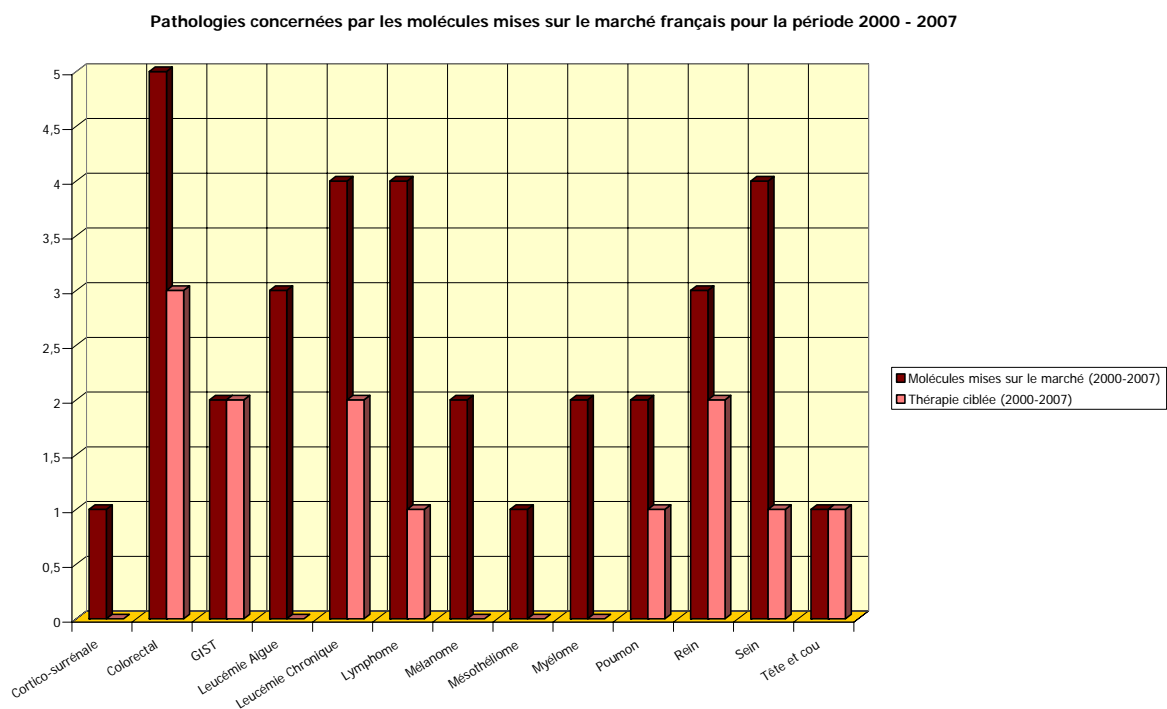
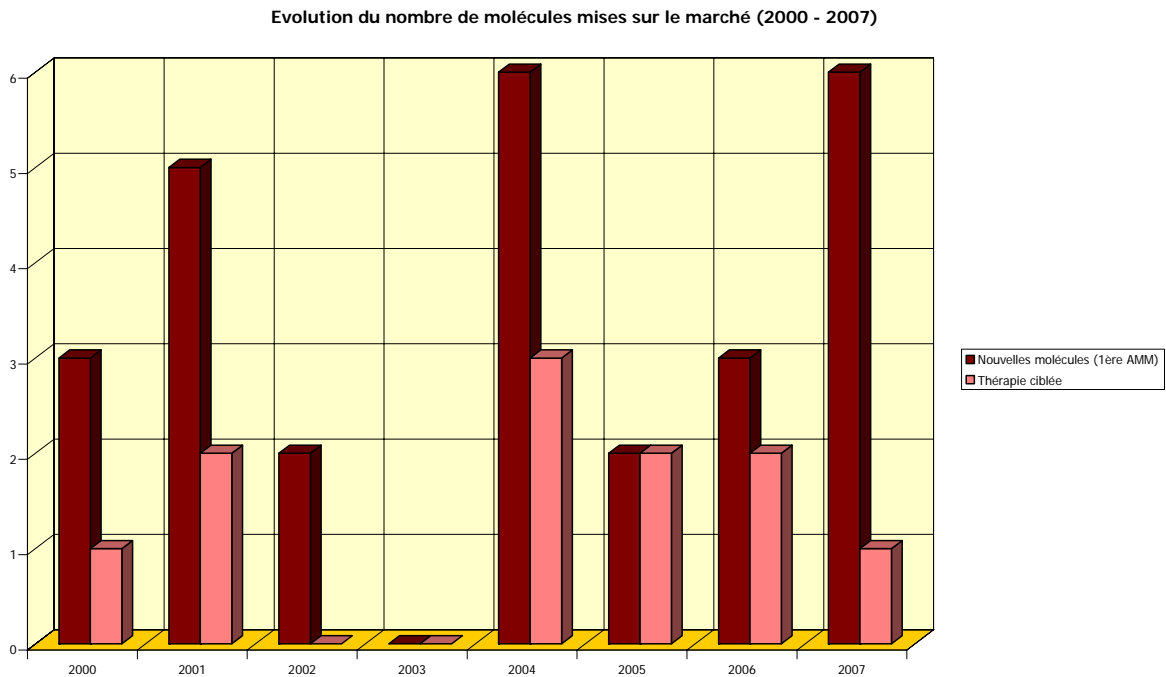
Elle est liée d'une part à la démonstration du bénéfice médical bien démontré dans plusieurs sous groupes de ces patients (traitements adjuvants notamment). Elle est liée d'autre part à l'apparition de nouvelles molécules actives dans ces pathologies et bénéficiant d'AMM¹ ou d'extensions d'indications.

Parmi les autres pathologies cancéreuses « moins fréquentes », beaucoup sont traitées par chimiothérapie et parfois exclusivement (comme les néoplasies hématologiques, leucémies et lymphomes) : plusieurs de ces localisations cancéreuses ont bénéficié ces dernières années de nouvelles AMM ou d'extensions d'AMM ayant un effet majeur sur la pratique et le coût de la chimiothérapie.

¹ Citons l'Herceptine, l'Erbix, l'Avastin, les autres inhibiteurs de l'angiogénèse, les inhibiteurs d'EGFR

Les figures suivantes illustrent le flux important des nouvelles AMM de ces dernières années et la part croissante prise par les « thérapies ciblées ».

Ces nouvelles thérapeutiques concernent l'ensemble des pathologies cancéreuses et sont les premiers fruits du grand effort de recherche et développement de ces dernières années pour répondre aux besoins sanitaires encore mal couverts pour de trop nombreuses pathologies cancéreuses.



Le tableau suivant mentionne les nouvelles molécules faisant l'objet d'une 1^{ère} AMM pour la seule année 2007

Liste des nouvelles molécules mises sur le marché en 2007

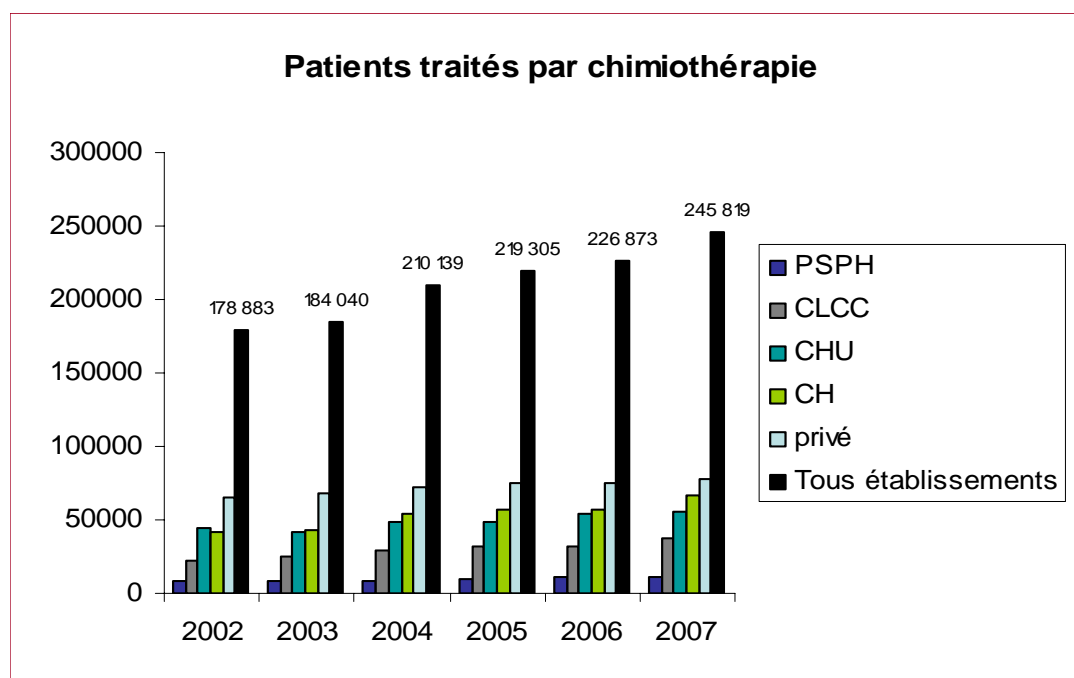
| Spécialités | DCI | Date 1 ^{ère} AMM | Indication | ASMR | Inscription sur la liste en sus |
|-------------|--------------|---------------------------|-------------------|------|---------------------------------|
| Revlimid® | Lénalidomide | 14/06/2007 | Hématologie | III | Oui |
| Atriance® | Nélarabine | 22/08/2007 | Hématologie | II | Oui |
| Yondelis® | Trabectedin | 17/09/2007 | Sarcome tissu mou | V | Non |
| Tasigna® | Nilotinib | 19/11/2007 | Hématologie | II | Non |
| Torisel® | Temsirolimus | 19/11/2007 | Rein | II | Oui |
| Vectibix® | Panitunumab | 03/12/2007 | Colorectal | V | Oui |

Cinq molécules sur six ont été jugées comme apportant une amélioration du service attendu importante ou modérée (ASMR) par la commission de transparence.
L'arrivée de ces nouvelles molécules répond donc à un besoin thérapeutique/médical encore insuffisamment couvert.

La moitié des molécules nouvellement mises sur le marché en 2007 concernent l'onco-hématologie.

II. La pratique de la chimiothérapie s'étend dans l'ensemble des établissements de santé

La conséquence des observations précédentes est une **croissance nette du nombre de patients et du nombre de séances de chimiothérapie** réalisée dans les établissements de santé ces dernières années.



Source : ATIH PMSI

La valorisation des séances et séjours pour chimiothérapie (**787 795 411€**) représente de fait une part importante (**11,6%**) et croissante des coûts d'hospitalisation pour cancer en France pour tous les secteurs sanitaires.

| | 2006 | | 2007 | |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| | Nb séances et séjours | Valorisation Montant total | Nb séances et séjours | Valorisation Montant total |
| CHIMIOThERAPIE | 1 848 442 | 754 109 328,9 € | 1 898 902 | 787 795 411,7 € |
| RADIOThERAPIE | 1 663 101 | 373 639 683,9 € | 1 650 529 | 380 418 519,2 € |
| CHIRURGIE CANCER | 899 775 | 2 806 106 069,8 € | 840 797 | 2 867 290 122,5 € |
| AUTRES SEJOURS POUR CANCER | 1 089 548 | 2 604 649 453,6 € | 1 046 942 | 2 758 034 032,5 € |
| TOTAL | 5 500 866 | 6 538 504 536,2 € | 5 437 170 | 6 793 538 085,9 € |

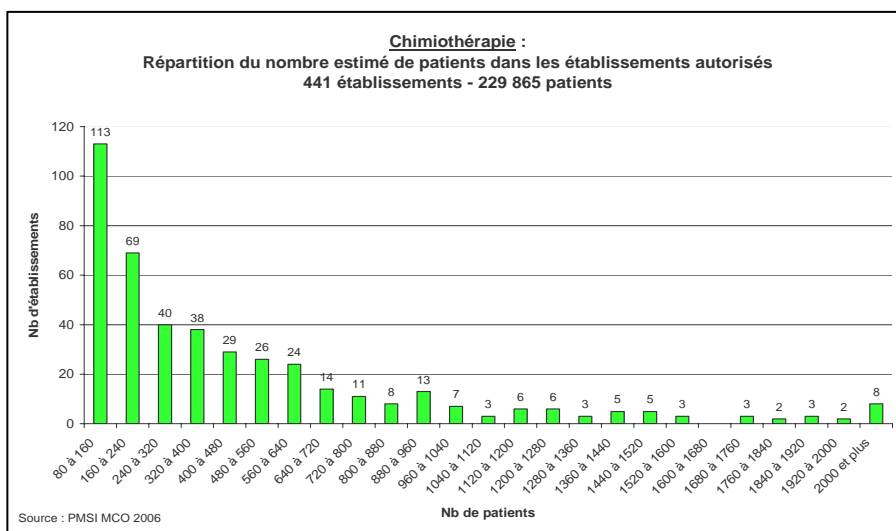
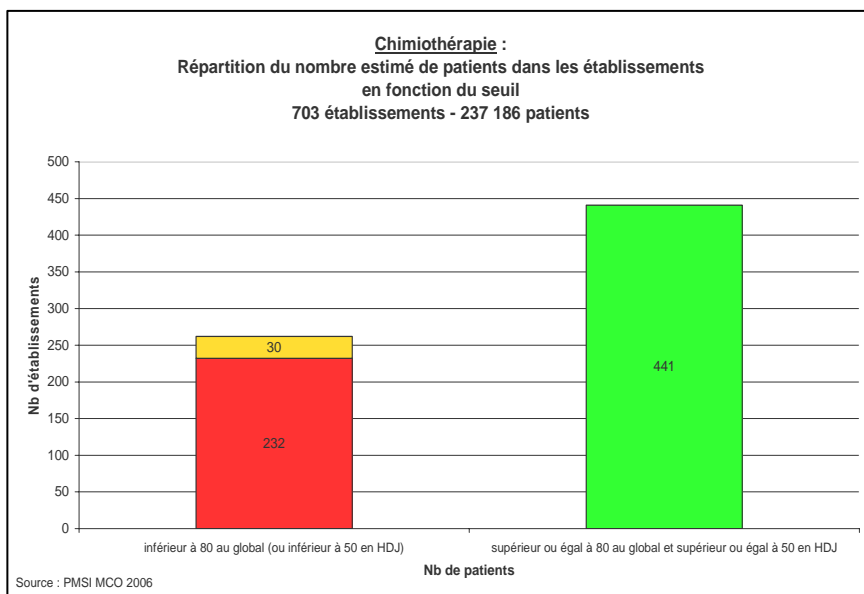
Source : ATIH PMSI

III. Le régime d'autorisations auxquelles sont soumis les établissements de santé pour le traitement des cancers va concentrer l'activité de chimiothérapie dans moins d'hôpitaux et cliniques (dès 2008 et jusqu'à 2011)

L'obligation de respecter des seuils minimum d'activité (> 80 patients par an dont > 50 en séances ambulatoires) va concentrer l'activité de chimiothérapie des cancers dans environ 441 hôpitaux et cliniques (au lieu de 703 à l'heure actuelle).

Ces établissements « autorisés » devront de plus respecter des critères d'agrément garantissant la qualité de la pratique.

(Publiés le 16 juin 2008 et disponibles sur www.e-cancer.fr)



Ce regroupement et la mise en œuvre de critères définis vont améliorer la qualité de la pratique et faciliter son « suivi » par les acteurs et les tutelles.

IV. Le remboursement des molécules « onéreuses », « hors facturation des Groupes Homogènes de séjours » (GHS), dans les Hôpitaux publics et PSPH, a transformé l'accès à la chimiothérapie dans ces établissements et a permis de leur donner un régime plus équitable et comparable à celui des cliniques privées.

Cette mesure est considérée comme un acquis majeur du Plan cancer 2003-2007 en termes d'accès et d'équité, ces établissements risquant pour des raisons économiques de moins prendre en charge des patients qui leur coûteraient trop cher.

Or si ces dernières années de grands progrès ont été acquis et démontrés dans les traitements médicaux de nombreux cancers via l'utilisation de nouvelles molécules, le coût de ces molécules est fréquemment élevé (ce coût peut atteindre par exemple 1000€ par séance pour un nombre moyen de séances de 6 !).

La facturation des GHS dans la tarification à l'activité (T2A) a donc dissocié le coût de la séance de chimiothérapie proprement dite et le coût de la molécule utilisée qui pouvait être beaucoup plus élevé que le coût de la séance elle-même.

Cette facturation des molécules onéreuses « en sus des GHS » ne concerne pas que les cancers, mais ces pathologies y occupent une part importante du fait du nombre important de molécules mises sur le marché dans ces pathologies très fréquentes : leur coût a été de ***847 002 968 € en 2007 sur un montant total de 1 446 004 362 € de dépenses de molécules onéreuses dans les établissements publics et PSPH.***

Montant total des sommes allouées aux anticancéreux par année sur l'ensemble des établissements publics et PSPH

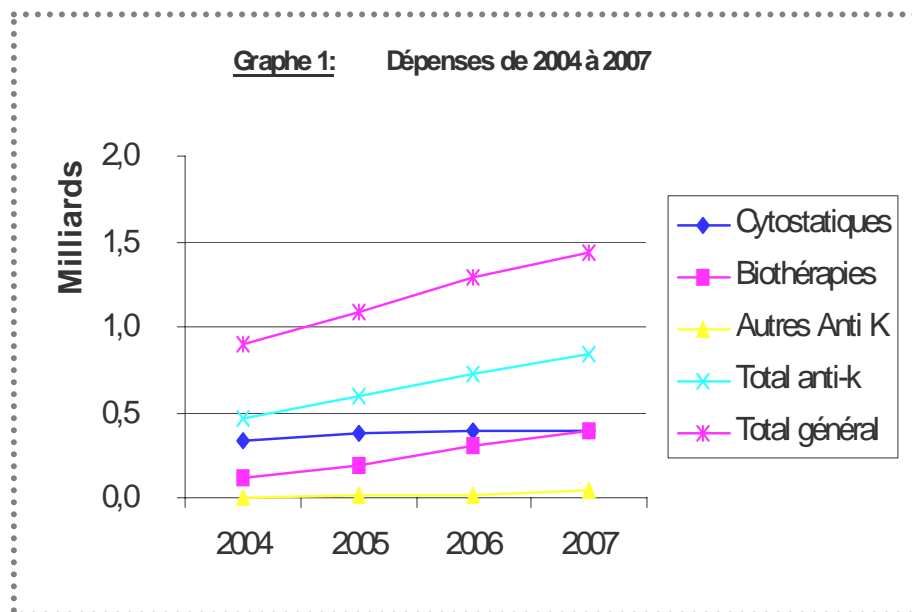
| | Année 2004 | | Année 2005 | | Année 2006 | | Année 2007 | |
|--|---------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|
| | Euros | % | Euros | % | Euros | % | Euros | % |
| Cytostatiques | 340 183 869,1 | 72,2% | 382 505 576,7 | 62,9% | 398 362 999,2 | 54,1% | 405 164 990,6 | 47,8% |
| Biothérapies | 123 421 504,8 | 26,2% | 201 353 360,1 | 33,1% | 316 255 406,9 | 42,9% | 394 231 216,9 | 46,5% |
| Autres Anti - cancéreux | 9 401 621,2 | 2,0% | 24 640 667,1 | 4,0% | 35 523 263,2 | 3,0% | 47 606 761,1 | 5,6% |
| Total anti-cancéreux | 473 006 995,1 | 100,0% | 608 499 603,8 | 100,0% | 750 141 669,3 | 100,0% | 847 002 968,6 | 100,0% |
| Total général molécules onéreuses | 906 465 943,1 | | 1 090 325 908,8 | | 1 299 239 093,8 | | 1 446 004 362,8 | |

Source : ATIH PMSI

La part des anticancéreux sur le total des molécules innovantes représente en moyenne pour les établissements publics et PSPH plus de 55%.

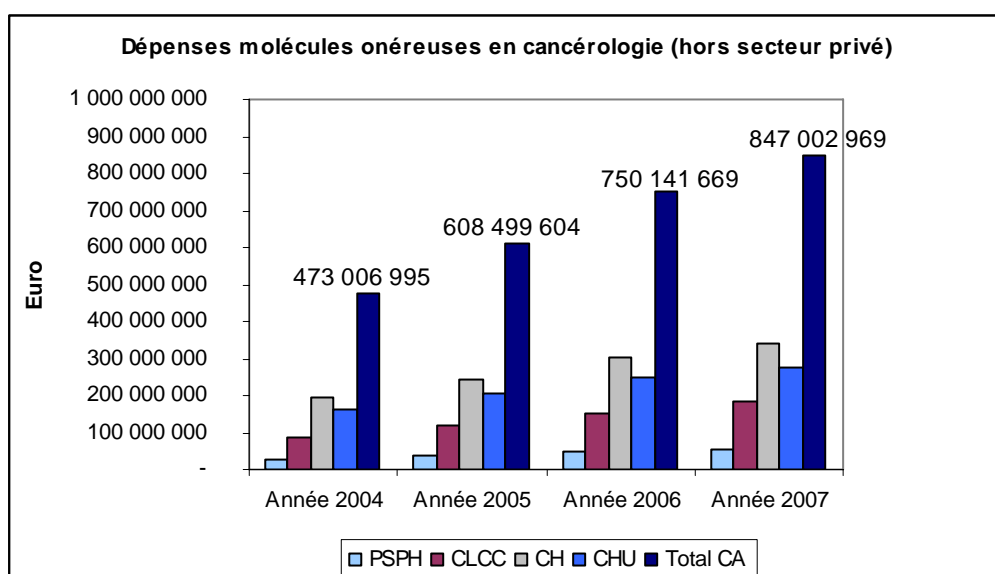
Les dépenses en anticancéreux les plus élevées concernent la classe des cytostatiques entre 2004 et 2006 mais à partir de 2007 leur coût tend à s'équilibrer avec celui des produits de biothérapies (47.8% contre 46.5% sur la part totale en anticancéreux).

La croissance des coûts induits par ces « molécules onéreuses » est très importante pour les molécules anti- cancéreuses comme pour les autres molécules onéreuses utilisées hors cancers.



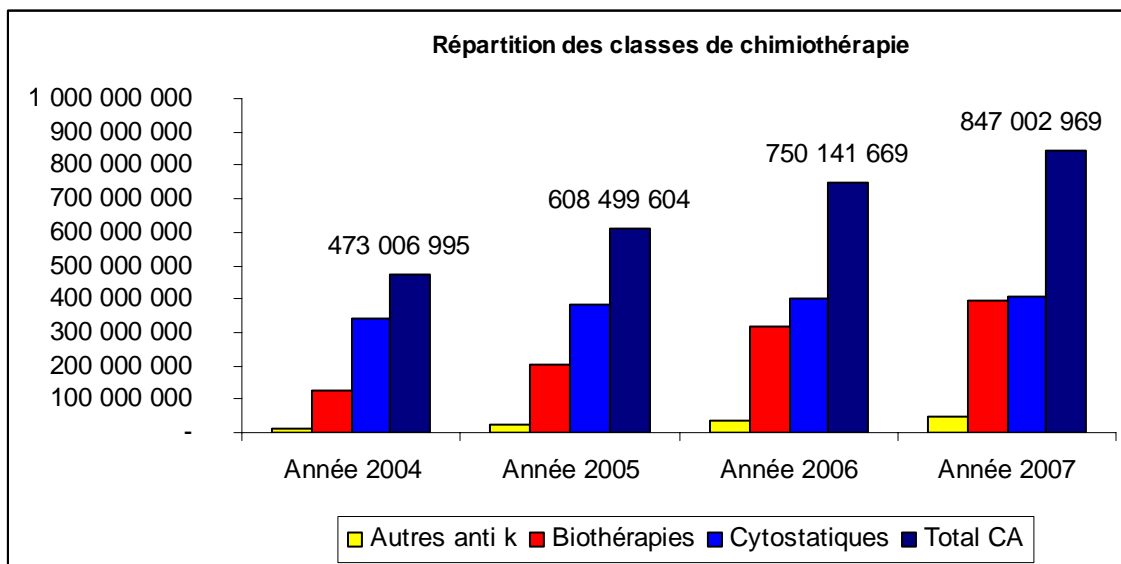
Source : ATIH PMSI

L'usage des « molécules onéreuses anti- cancéreuses » a ainsi cru dans l'ensemble des secteurs d'hospitalisation concernés, avec un chiffre d'affaire décroissant des CH, CHU, CLCC aux PSPH, et proportionnelle au nombre de patients traités dans ces secteurs hospitaliers (cf. ci-dessous).

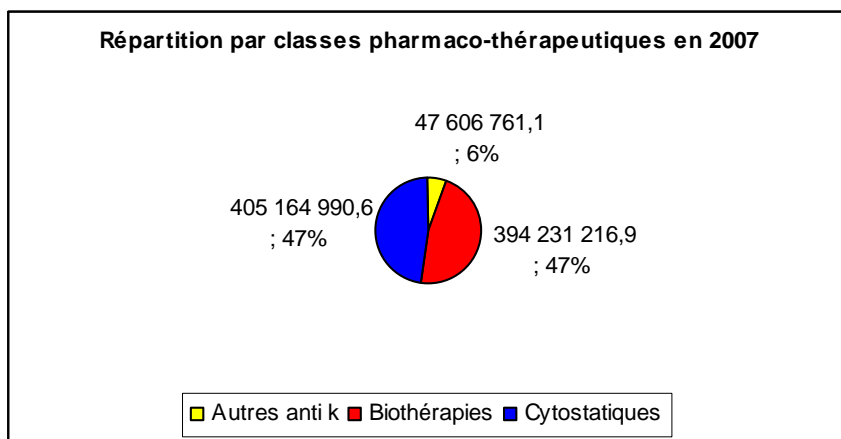


Source : ATIH PMSI

V. L'évolution de la croissance des molécules onéreuses en cancérologie souligne un usage croissant de « nouvelles classes d'anticancéreux, dites de biothérapie », au profit des « classes traditionnelles dites cytostatiques »



Source : ATIH PMSI



Source : ATIH PMSI

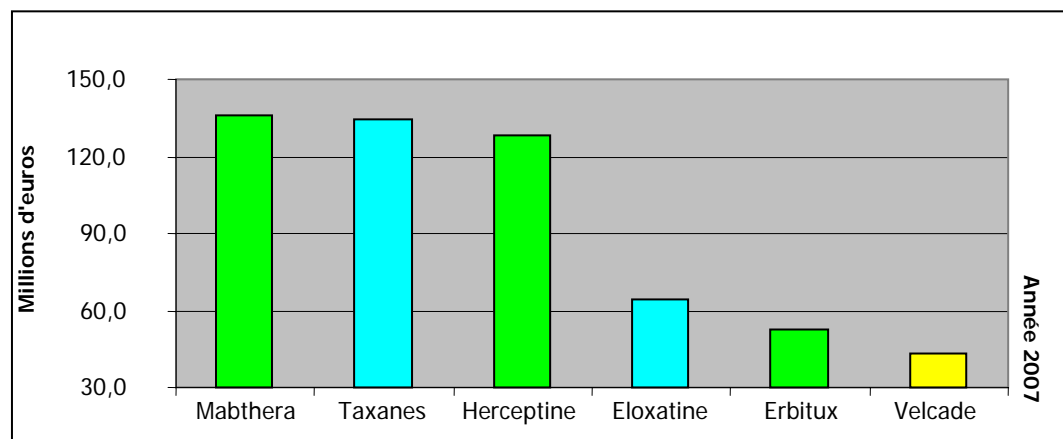
VI. Les coûts des molécules anticancéreuses sont concentrés sur très peu de molécules dites « traçantes ».

Six molécules ou classe (taxane) à elles seules représentent 66% des consommations en anticancéreux.

Ainsi, 3 cytostatiques (Taxol, Taxotere et Eloxatine) et le Velcade représentent 28.6% des coûts et 3 biothérapies (Mabthera, Herceptin et Erbitux) représentent 37.4% du coût total des anticancéreux remboursés hors GHS.

Classement des molécules anticancéreuses les plus consommées en 2007

| | | Dépenses (Euro) | % |
|-----------------------------------|------------|----------------------|-------------|
| Cytostatiques | Taxanes | 134 796 769,4 | 33,3% |
| | Eloxatine | 64 426 162,5 | 15,9% |
| | Autres | 205 942 058,7 | 50,8% |
| Total Cytostatiques | | 405 164 990,6 | 100% |
| Biothérapies | Mabthera | 135 958 345 | 34,5% |
| | Herceptine | 128 119 132 | 32,5% |
| | Erbitux | 52 583 735,7 | 13,3% |
| | Autres | 77 570 004,2 | 19,7% |
| Total Biothérapies | | 394 231 216,9 | 100% |
| Autres anticancéreux | Velcade | 43 302 564 | 91% |
| | Autres | 4 304 197,1 | 9% |
| Total autres anticancéreux | | 47 606 761,1 | 100% |
| TOTAL ANTICANCEREUX | | 847 002 968,6 | |



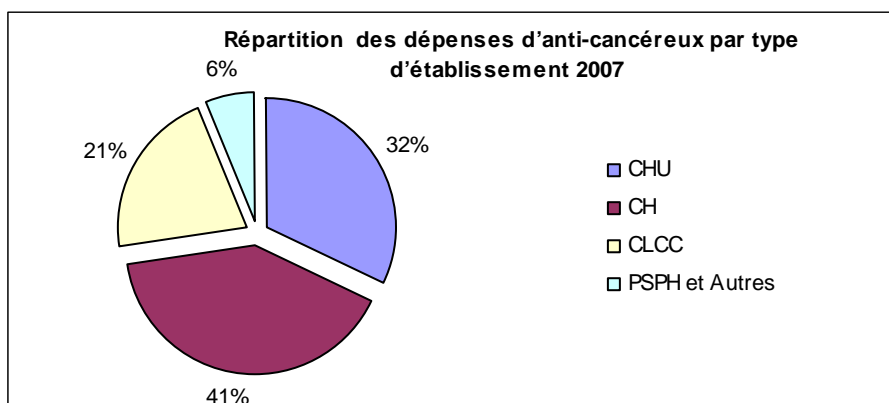
Source : ATIH PMSI

Ces « molécules traçantes » et leur évolution sont à relier à des **« pathologies traçantes »** dans lesquelles elles sont utilisées dans le cadre des AMM récemment obtenues ou étendues.

Ainsi :

- Le Mabthera est utilisé essentiellement dans les **lymphomes non hodgkiniens** ;
- Les Taxanes dans la chimiothérapie **des cancers du sein**, dont une extension récente en situation adjuvante, et dans la chimiothérapie des cancers du poumon ;
- L'Herceptine exclusivement dans le traitement de sous groupes de **cancers du sein** (20%) sur exprimant HeR 2 ;
- L'Eloxatine essentiellement dans la chimiothérapie des **cancers digestifs** ;
- L'Erbitux dans les **cancers ORL et digestifs** (croissance majeure attendue en 2008 du fait d'extensions d'indications) ;
- Le Velcade dans **les myélomes**

La répartition des dépenses d'anticancéreux par type d'établissement est présentée dans le graphe ci-dessous pour l'année 2007.



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

- Mabthera dans les lymphomes essentiellement dans les CHU ;
- Taxanes dans les cancers du sein et du poumon essentiellement dans les CRLCC et les CH
- Herceptine dans les cancers du sein essentiellement dans les CRLCC ;
- Eloxatine dans les cancers digestifs essentiellement dans les CH et CHU ;
- Erbitux dans les CH et CHU
- Velcade dans les CHU et CH

VII. L'usage des « molécules anticancéreuses onéreuses hors GHS » peut et doit être restreint à un « bon usage » garanti par l'établissement de santé et défini au niveau national par un « référentiel de bon usage (RBU) »².

Ces RBUs sont définis et publiés conjointement par l'Institut National du Cancer et l'Afssaps après avis de l'HAS.

Ils constituent un mécanisme de régulation réglementaire permettant un accès plus rapide aux médicaments innovants.

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

Ils définissent par pathologie et par molécule de la liste hors GHS les conditions d'utilisation de bon usage selon deux rubriques :

- l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
- le Protocole Temporaire de Traitement (PTT) : ce protocole autorise l'emploi hors AMM de la molécule citée sur la foi de preuves de bénéfices recueillies par une analyse de la littérature académique.

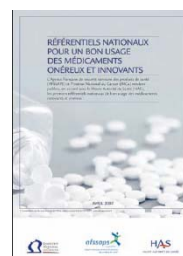
Le PTT est par nature temporaire (révision annuelle pour une durée de 4 ans maximum).

Il est manifestement utile dans l'attente d'une AMM quand la relation bénéfice risque est claire et que l'accès doit être rapidement étendu pour éviter des pertes de chances aux malades dans l'intérêt de la santé publique (cf. cas en 2005 de l'Herceptine en situation adjuvante dans le cancer du sein, rendue accessible 4 mois après la publication de résultats très favorables et 9 mois avant le dépôt du dossier d'AMM).

Il est manifestement utile de même quand la firme ne dépose pas de dossier d'indication du fait d'un positionnement considéré comme « orphelin » par la firme.

Les PTTs sont ou seront disponibles pour les pathologies suivantes³ (qui correspondent totalement aux molécules et pathologies traçantes) :

- **cancers digestifs**
- **cancers pulmonaires**
- **cancers du sein**
- **néoplasies hématologiques**
- **cancers gynécologiques**
- **cancers urologiques**



Disponibles sur www.e-cancer.fr

² Voir annexe I

³ Voir annexe II

VIII. Réflexions et propositions pour le futur

L'accès en France aux molécules innovantes en cancérologie dans des conditions de bon usage est donc vaste à travers **4 dispositifs réglementaires** :

- la fourniture d'une molécule non mise sur le marché par la firme dans le cadre d'un **essai clinique**
- la fourniture d'une molécule non mise sur le marché dans le cadre d'une **Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU)**
- l'utilisation d'une molécule dans le cadre de **l'AMM**
- l'utilisation d'une molécule dans le cadre d'un **PTT**

Grâce à ce dispositif la France a été considéré comme le 1^{er} pays pour l'accès aux médicaments innovants en cancérologie lors d'une analyse indépendante publiée en 2007 par le Karolinska Institute.

*Le « bon usage des médicaments » est donc généralement défini par une utilisation de ces produits « conforme » à ces dispositifs réglementaires « d'accès étendu ».*⁴

L'appréciation de cette utilisation pourrait raisonnablement être réalisée dans le cadre d'enquêtes sur échantillons de dossiers médico-pharmaceutiques (comme la vérification des GHS).

Le « ciblage sur les molécules traçantes » éventuellement adapté sur les « pathologies traçantes » de l'établissement (définies par le PMSI) pourrait faciliter la vérification du Bon Usage.

⁴ Ces dispositions sont détaillées dans le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 modifié par le décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008.

Elles prennent en compte de plus la possibilité d'accès à ces molécules dans l'intérêt individuel d'un patient particulier: « à défaut, et par exception en l'absence d'alternative pour le patient, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a poussé à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture »

ANNEXES

Note sur les Référentiels de Bon Usage **Objectifs, Définition, Méthode**

Objectifs

Les référentiels de bon usage permettent d'améliorer l'équité d'accès aux médicaments onéreux et innovants sur l'ensemble du territoire.

Ils constituent un mécanisme de régulation réglementaire permettant un accès plus rapide aux médicaments innovants.

L'accès en France aux molécules innovantes en cancérologie dans les conditions de bon usage et d'équité d'accès aux soins est couvert à travers 4 dispositifs réglementaires :

- l'essai clinique autorisé
- l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)
- l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
- Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT)

Définition

Les référentiels nationaux de bon usage des médicaments de la liste « hors GHS » s'inscrivent dans le cadre du décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 modifié par le décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments des produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale.

Le contrat de bon usage, prévu par ce décret, est un contrat signé entre ARH, l'établissement de santé et le médecin conseil régional du régime général de l'assurance maladie et dans lequel ce dernier prend des engagements généraux concernant l'amélioration du circuit du médicament et de la qualité des soins, mais aussi des engagements spécifiques concernant le bon usage des médicaments et dispositifs médicaux appartenant à la liste « hors GHS ».

Afin de maîtriser l'évolution des dépenses au titre des molécules onéreuses à l'hôpital, l'article 36 de PLFSS 2009 (adopté par le Sénat le 27 novembre 2008) permet de fixer un taux directeur d'évolution des dépenses des spécialités pharmaceutiques de la liste en sus. Ce taux sera fixé notamment d'après une analyse nationale inter-régions et inter-établissements de l'évolution des dépenses de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques de la liste en sus. Le mécanisme renforcera le champ des contrats de bon usage sur la base des référentiels de bon usage publiés par l'INCa, l'Afssaps et la HAS. Un plan d'action peut être conclu pour une durée de un an entre l'établissement et l'Assurance Maladie visant à maîtriser les dépenses par l'amélioration des pratiques hospitalières.

L'INCa est en charge des médicaments anticancéreux de la liste « hors GHS » en cancérologie.

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

En effet, ils:

- Rappellent les indications de l'AMM,
- Définissent les situations de prescriptions hors AMM temporairement acceptables et admises dans le cadre des seuls protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), prévus par le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage.
- Arrêtent les situations hors AMM définies comme non-acceptables en raison d'un rapport bénéfices-risques défavorable.

Les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) correspondent à des situations hors AMM pour lesquelles le rapport bénéfices-risques est considéré comme favorable en fonction des données scientifiques disponibles au moment de leur élaboration. Les PTT ne se substituent pas à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais ont pour objectif de permettre un accès plus rapide en amont d'un dépôt et/ou d'une obtention probable d'AMM. Il s'agit donc de protocoles temporaires, évolutifs en fonction des nouvelles indications de l'AMM et de l'évolution des données scientifiques. Ils doivent être réévalués de façon régulière.

Dans l'attente d'une AMM quand la relation bénéfice risque est claire ils permettent d'éviter des pertes de chances aux malades dans l'intérêt de la santé publique.

Méthode

Une méthodologie commune a été établie en 2006 par les trois institutions que sont l'INCa, l'AFSSAPS et la HAS

Les produits concernés sont répartis ainsi :

- médicaments anti-cancéreux : Inca,
- autres médicaments : Afssaps,
- dispositifs médicaux : HAS.

Chacune de ces institutions est pilote sur ses produits et coordonne les travaux scientifiques s'y rapportant. Les deux autres institutions, partenaires, sont concertées régulièrement au cours de la procédure d'élaboration de chacun des protocoles thérapeutiques et interviennent lors de l'examen institutionnel final.

Une fois validés, les référentiels et protocoles thérapeutiques temporaires sont publiés sur les sites des trois institutions. Après publication, ils constituent une référence pour

l'évaluation du respect des engagements spécifiques relatifs à l'usage des produits « hors GHS » des contrats de bon usage.

La méthodologie commune définit une classification des conditions de prescription, pour chaque molécule ou dispositif médical de la liste « hors GHS » examiné, en trois catégories de situations :

- Indications de l'AMM pour les spécialités pharmaceutiques ou indications de la liste LPP pour les dispositifs médicaux.
- Situations temporairement acceptables ou protocoles thérapeutiques temporaires (PTT)
- Situations non acceptables, rapport bénéfice /risque défavorable

En ce qui concerne les procédures d'élaboration des référentiels de bon usage en cancérologie, l'INCa :

- Travaille par thématique (grands organes : colorectal, poumon, sein...)
- S'appuie sur le Groupe Médico-Pharmaceutique ou GMP, groupe de travail d'experts composé de façon paritaire de médecins et de pharmaciens, a été constitué initialement pour l'élaboration de la méthodologie commune. Ce groupe participe actuellement à l'élaboration des référentiels. Il est organisé en sous-groupes de travail par thématique avec, pour chacun, un coordinateur.
- Collige et analyse les référentiels dits « locaux » c'est-à-dire élaborés par des sociétés savantes, des Omedits, des réseaux de cancérologie, des instances d'établissements (Comité de la Juste Prescription AP-HP, CEDIT...).
- Effectue avec les experts des sous-groupes de travail une recherche documentaire et bibliographie
- Interroge l'Afssaps sur le statut réglementaire des médicaments (état de l'AMM)
- Elabore le référentiel selon les principes de l'evidence-based medicine
- Coordonne la relecture via un comité de lecture de la thématique traitée avec une cotation des propositions présentées dans le document à l'aide d'une grille spécifique élaborée selon la méthode d'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé de la HAS. Ces commentaires sont analysés et intégrés le cas échéant dans le référentiel.
- Envoie le référentiel pour examen par le GTOH (Groupe de Travail Oncologie-Hématologie) de l'Afssaps pour avis
- Envoie pour passage en comité de qualification (AFSSAPS) : comité spécial constitué à la suite de la mise en application du décret du contrat de bon usage afin d'examiner les référentiels d'un point de vue méthodologique et de la robustesse des données cliniques présentées soutenant les situations proposées..
- Présente en commission d'AMM qui émet le cas échéant une non objection à la publication du référentiel.
- Envoie pour information aux firmes pharmaceutiques.
- Présente en Commission de Transparence (HAS) qui émet le cas échéant une non objection et permet d'apposer le triple timbre sur le référentiel (INCa, Afssaps, HAS).

Synthèse des propositions des Référentiels de bon usage hors GHS.

Etat des travaux et productions en décembre 2008 : cancers digestifs, oncologie thoracique, cancers du sein, cancers hématologiques, cancers gynécologique et cancers urologiques

Actuellement, 40 molécules anticancéreuses, quelque soit la forme et le dosage, sont inscrites sur la liste « hors GHS », dont 6 molécules génériquées (oxaliplatine, épirubicine, vinorelbine, paclitaxel, fludarabine, gemcitabine).

➤ **Référentiel de bon usage des cancers digestifs (publié en janvier 2007 ;
actualisation en cours de réalisation) :**

12 molécules étudiées

13 PTT concernant :

ALIMTA (pemetrexed) : 1
Mésothéliome péritonéal.

AVASTIN (bevacizumab) : 1

FOLFOX + bevacizumab 5 mg/kg comme chimiothérapie de 2^{ème} ligne avec un protocole associant 5-FU/acide folinique/ oxaliplatine (FOLFOX) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique et n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement.

CAMPTO (irinotecan) : 3

Cancer colorectal métastatique en 1ère ligne, utilisation de l'irinotécan en association avec le 5FU et l'oxaliplatine (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX)

Cancer colorectal métastatique en seconde ligne après progression ou en cas de toxicité sous association oxaliplatine-5FU-acide folinique, en association au 5FU et à l'acide folinique (protocole FOLFIRI).

L'irinotécan en association avec le cetuximab dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique quelle que soit l'expression d'EGF-R, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan.

ELOXATINE (oxaliplatine) : 3

Carcinomes des voies biliaires (en association à la gemcitabine) : protocole GEMOX
Cancer gastrique localement avancé ou métastatique.

Cancer colorectal métastatique en 1ère ligne, utilisation de l'oxaliplatine en association avec le 5FU et l'irinotecan (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).

ERBITUX (cetuximab) : 1

Erbix en association avec l'irinotecan dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique quelle que soit l'expression d'EGF-R, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan.

GEMZAR (gemcitabine) : 2

Cancer des voies biliaires avancé et /ou métastatique en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine.

Cancer du pancréas : traitement adjuvant.

TAXOTERE (docetaxel) : 1

Adénocarcinome métastatique de l'oesophage chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Administration toutes les 3 semaines à la dose de 75 mg/m² (J1), en association avec le 5FU (750 mg/m²/j, perfusion continue, J1-J5) et le Cisplatine (75 mg/m², J1).

TOMUDEX (raltitrexed) : 1

Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines.

10 situations non acceptables.

➤ **Référentiel de bon usage oncologie thoracique (publié en juillet 2007 : actualisation en cours de réalisation) :**

12 molécules étudiées.

4 situations temporairement acceptables ou PTT :

ALIMTA (pemetrexed) : 1

Mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

TAXOL, PAXENE et génériques du paclitaxel : 2

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio- chimiothérapie concomitante)

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en première ligne en association à carboplatine ou gemcitabine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

TAXOTERE (docetaxel) : 1

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules localement avancé non résécable ou métastatique en première ligne de chimiothérapie en association à gemcitabine ou carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

7 situations non acceptables.

➤ **Référentiel de bon usage dans les cancers du sein (publié en août 2008) :**

24 molécules étudiées.

6 PTT :

HERCEPTIN (trastuzumab) : 2

cancers du sein en situation métastatique, en association au paclitaxel hebdomadaire,
cancers du sein en situation métastatique, en association à la capécitabine.

TAXOL, PAXENE et génériques du paclitaxel : 2

paclitaxel hebdomadaire, dans les cancers du sein en situation métastatique,
paclitaxel hebdomadaire, dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante.

TAXOTERE (docetaxel) : 2

en situation adjuvante, cancers du sein N +, 3 FEC 100 suivi de 3 Taxotere® (docétaxel,
en situation adjuvante, dans les cancers du sein N-, protocole TAC ou TC.

21 situations non acceptables.

➤ **Référentiel de bon usage des cancers hématologiques (en cours de réalisation ; publication prévue fin décembre 2008) :**

22 molécules étudiées

11 PTT éventuels concernant :

BUSILVEX (busulfan) : 1

Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie

FLUDARA (fludarabine) : 5

Maladie de Waldenström en rechute en association avec le cyclophosphamide

Maladie de Waldenström en rechute en monothérapie

Lymphome du manteau en rechute en association avec le cyclophosphamide et le rituximab

LAM aiguës myéloïdes en 2^{ème} ligne en association avec la cytarabine en cas de contre-indications aux anthracyclines.

Conditionnement atténué de greffes de cellules souches hématopoïétiques

MABCAMPATH (alemtuzumab) : 1

Leucémie pro-lymphocytaire T

MABTHERA (rituximab) : 3

Lymphome à cellules du manteau en rechute en association avec une chimiothérapie de type FCM

Prolifération EBV post-greffe

LLC en 1^{ère} ligne en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide

6 situations non acceptables.

- **Référentiel de bon usage des cancers urologiques (en cours de réalisation ; publication prévue début 2009)**

- **Référentiel de bon usage dans les cancers gynécologiques (en cours de réalisation, parution prévue début 2009)**