



JUILLET 2016

APPUI À LA DÉCISION

LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER EN 2015

/État des lieux et enjeux

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

Ce document doit être cité comme suit : ©*Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux*, appui à la décision, INCa, juillet 2016

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

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

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	6
RÉSUMÉ	7
MÉTHODOLOGIE	14
CLASSIFICATION DES ANTICANCÉREUX	16
THÉRAPIES CIBLÉES AUTORISÉES, MÉCANISMES ONCOGÉNIQUES VISÉS ET BIOMARQUEURS ASSOCIÉS	18
1. Les thérapies ciblées autorisées	18
2. Mécanismes oncogéniques	22
3. Tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée	24
LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER	26
1. Nombre de patients traités par les thérapies ciblées	26
1.1. Hôpital	26
1.2. Ville	27
2. Champs et modalités d'utilisation autorisés	27
2.1. Localisations tumorales visées par les thérapies ciblées	27
2.2. Nombre de localisations tumorales différentes visées par une même molécule	29
2.3. Modalités d'utilisation des thérapies ciblées	31
2.4. Places des thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique	31
2.5. Populations cibles des thérapies ciblées au sein des localisations tumorales	33
3. Taux de réponse des thérapies ciblées	35
4. Effets indésirables des thérapies ciblées	36
DÉVELOPPEMENT ET ACCÈS AU MARCHÉ DES THÉRAPIES CIBLÉES	38
1. Description des développements cliniques des thérapies ciblées sur la période 2010 – 2015	38
1.1. Schéma des études pivots	38
1.2. Populations incluses dans les études pivots	39
2. Accès au marché des thérapies ciblées	40
2.1. SMR et ASMR des thérapies ciblées	40
2.2. Prix négociés des thérapies ciblées	42
2.3. Évaluation économique des thérapies ciblées	44
COÛT DES THÉRAPIES CIBLÉES	45
1. Données de vente (2012-2014)	45
2. Données de remboursement (2012-2014)	47
2.1. Données de remboursement des thérapies ciblées à l'hôpital	47
2.2. Données de remboursement des thérapies ciblées en ville	49
ENJEUX ACTUELS AUTOUR DES THÉRAPIES CIBLÉES	51
1. Enjeux scientifiques et médicaux	51
1.1. Nouveaux types d'essais cliniques en cancérologie	51
1.2. Développement des thérapies ciblées dans les cancers de l'enfant	53
1.3. Le bon usage des thérapies ciblées	54
2. Enjeux organisationnels	57
2.1. Anticipation des tests et adaptabilité des plateformes de génétique moléculaire	57
2.2. La primoprescription et le suivi des patients sous thérapies ciblées orales et le virage ambulatoire	60
3. Enjeux sociaux et éthiques	62
3.1. Enjeux économiques	62
3.2. Autres enjeux	63
ANNEXE 1 : Liste des thérapies ciblées disposant d'une AMM et de leurs indications enregistrées fin 2015	64
ANNEXE 2 : Liste des thérapies ciblées en ATU de cohorte fin 2015	72
ANNEXE 3 : Dates de début des ATU de cohorte octroyées à des thérapies ciblées dans le traitement du cancer et délais par rapport à la date d'AMM	73
ANNEXE 4 : SMR et ASMR des thérapies ciblées fin 2015	74
GLOSSAIRE	80

RÉDACTION, ANALYSE DES DONNÉES ET COORDINATION

Jonathan FINZI, Responsable de projets,

Département Recommandations et bon usage du médicament, INCa

Daphné MOREL, Interne en pharmacie,

Département Recommandations et bon usage du médicament, INCa

Chantal BELORGEY, Directrice,

Direction des Recommandations, du médicament et de la qualité de l'expertise, INCa

RELEVÉ DES DONNÉES DE CONSOMMATION

Philippe CAVALIE, Direction de la Surveillance, ANSM

Christine LE BIHAN, Département Observation, veille, évaluation, INCa

Angeliki PAPADERAKI, Département des Produits de santé, CNAMTS

CONTRIBUTIONS

Julien BLIN, Département Biologie, transfert et innovation, INCa

Philippe Jean BOUSQUET, Département Observation, veille, évaluation, INCa

Charlotte GUDEWICZ, Département Biologie, transfert et innovation, INCa

Etienne LONCHAMP, Département Biologie, transfert et innovation, INCa

Hermann NABI, Département Sciences humaines et sociales, INCa

Sophie NEGELLEN, Département Recommandations et bon usage du médicament, INCa

Frédérique NOWAK, Département Biologie, transfert et innovation, INCa

Olivier SCEMAMA, Département Recommandations et bon usage du médicament, INCa

RELECTURE

Jeanne Marie BRECHOT, Département Organisation et parcours des soins, INCa

Carine DELRIEU, Direction de la Communication et de l'information, INCa

PRÉAMBULE

Depuis plusieurs années, l'offre des médicaments anticancéreux se caractérise par une arrivée massive des thérapies ciblées. En France, elle a été accompagnée et soutenue par les différents Plans cancer et par un engagement particulier de l'INCa, notamment au travers de la mise en place de 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers.

Cette évolution majeure de la prise en charge des patients atteints de cancer et de l'offre nécessite de repenser la méthodologie d'évaluation des médicaments anticancéreux, l'encadrement de leur bon usage ainsi que des ajustements organisationnels. Le Plan cancer 2014-2019 prévoit des actions dans ce sens.

Ce document constitue un état des lieux spécifiquement dédié aux thérapies ciblées disponibles fin 2015. Il décrit leurs modalités d'utilisation et de mise à disposition, présente des données de coût et identifie les enjeux autour de ces traitements.

Il s'adresse aux acteurs et utilisateurs du système de santé dans le domaine de la cancérologie.

RÉSUMÉ

Le nombre de nouveaux cas de cancers en France était de 355 000 en 2012, avec une incidence qui tend à augmenter sur les dernières années. Cependant, les modifications des pratiques médicales, notamment la mise en place pour certains cancers de dépistages organisés, ont été associées à une diminution de l'incidence des cancers les plus rapidement évolutifs et à une augmentation de l'incidence des cancers de meilleur pronostic. Ainsi, malgré cette augmentation de l'incidence globale des cancers, une diminution de la mortalité due aux cancers est observée. Fin 2015, un patient sur deux est guéri de son cancer.

Néanmoins, les cancers restent la première cause de mortalité en France. La mise à disposition de nouveaux traitements plus efficaces et avec une tolérance acceptable est toujours indispensable, pour améliorer la survie des patients.

Les thérapies ciblées répondent au moins en partie à ce besoin, aux côtés d'autres classes de médicaments et d'autres modalités de traitements telles que la chirurgie et la radiothérapie qui ont également connu des progrès notables ces dernières années.

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogénèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur micro-environnement.

Le nombre de thérapies ciblées a augmenté très fortement en quelques années...

Les premières thérapies ciblées ont été autorisées dans les années 2000 et sont venues compléter un arsenal thérapeutique jusqu'alors limité, représenté en grande partie par la classe des chimiothérapies conventionnelles (cytotoxiques) pour lesquelles les activités de recherche et de développement venaient à s'essouffler.

Le trastuzumab a été la première thérapie ciblée autorisée, dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs. Quinze ans plus tard, 43 thérapies ciblées sont désormais autorisées par les agences de santé du médicament (EMA et ANSM) dans le traitement des cancers. **L'arrivée de nouvelles thérapies ciblées a été particulièrement importante sur les dernières années puisque 28 thérapies ciblées sur les 43 autorisées (65 %) l'ont été entre 2012 et 2015 (26 AMM et 2 ATU de cohorte en cours).** Sur cette période, **plus de 60 % des AMM initiales dans le cancer ont été octroyées à des thérapies ciblées.**

Fin 2015, un médicament anticancéreux sur quatre appartient à la classe des thérapies ciblées.

La recherche s'est accélérée en effet pour identifier et comprendre les mécanismes de l'oncogénèse. L'essor important des thérapies ciblées reflète l'évolution rapide des connaissances sur la biologie des cancers. **Fin 2015, 20 mécanismes distincts sont bloqués par une ou plusieurs des thérapies ciblées autorisées.**

Parmi les thérapies ciblées disponibles fin 2015, certaines sont dites de nouvelle génération. Celles-ci ciblent des mécanismes oncogéniques déjà visés par d'autres thérapies ciblées, mais sont associées à une quantité d'effet plus importante et/ou à un profil de toxicité amélioré ou alors permettent de dépasser des résistances acquises avec les molécules de 1^{ère} génération.

...contribuant ainsi à l'essor de la médecine de précision

Les thérapies ciblées font partie de ce qu'on appelle la « **médecine de précision** ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs.

En très peu de temps, un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers a été observé en cancérologie, passant d'une cancérologie « d'organe » à une cancérologie « stratifiée » et qui pourrait demain devenir une cancérologie « personnalisée ».

Actuellement, la prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient. Des biomarqueurs peuvent être associés (mais pas systématiquement) à ces traitements. Ils permettent alors de tester les patients afin d'identifier ceux qui sont porteurs (ou non porteurs) d'une altération moléculaire (**médecine stratifiée**). Certains cancers sont désormais **fragmentés** en plusieurs entités définies par la présence ou non d'une altération moléculaire donnée. On parle désormais de cancers du sein surexprimant HER2, de cancers du poumon non à petites cellules mutés EGFR ou mutés ALK, ainsi que de mélanomes mutés BRAF. Plus de la moitié des thérapies ciblées disposent d'un biomarqueur associé.

Une amélioration très nette de la prise en charge des patients a pu être observée, notamment avec les thérapies ciblées agissant sur des altérations moléculaires conductrices (*driver*), c'est-à-dire des anomalies oncogéniques responsables à elles seules de la survie anormale d'une cellule. Quelques-unes sont associées à des taux de réponse élevés (chez plus d'un patient sur deux) alors même qu'elles sont utilisées en monothérapie. Citons à titre d'exemple les thérapies ciblées agissant sur ALK ou sur EGFR dans le cancer du poumon, sur BRAF dans le mélanome, sur BCR-ABL dans la LMC, sur BTK dans le lymphome à cellules du manteau ou sur PI3K dans le lymphome folliculaire.

Par ailleurs, la meilleure connaissance des mécanismes d'échappement et de résistance aux thérapies ciblées et l'enrichissement notable de cette classe pharmacothérapeutique ont permis d'améliorer encore la prise en charge des patients. **Plusieurs thérapies ciblées sont désormais utilisées chez un même patient, de façon séquentielle ou concomitante, afin de contrôler plus durablement sa maladie.**

Bien que les thérapies ciblées soient utilisées dans plusieurs types de cancers, elles s'adressent encore à une minorité de patients

Les thérapies ciblées intéressent un large éventail de cancers avec 18 localisations tumorales visées par une ou plusieurs thérapies ciblées fin 2015. Le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein, les hémopathies malignes (néoplasies myéloïdes et lymphoïdes) et le cancer du sein sont les localisations disposant actuellement du plus grand nombre de thérapies ciblées autorisées pour leur traitement.

Au total, pratiquement une centaine d'indications thérapeutiques sont autorisées pour les 43 médicaments de la classe.

Le nombre de patients concernés par ces traitements est extrêmement variable. Deux thérapies ciblées sur trois ont concerné chacune moins de 2 000 personnes sur 2014. Au total, les thérapies ciblées actuellement disponibles intéressent malgré tout un nombre limité de patients.

Des localisations tumorales ne bénéficient pas de ces traitements, en l'absence d'identification d'altération moléculaire pouvant faire l'objet d'une application thérapeutique efficace. Parmi ces localisations, certaines sont de mauvais pronostic et avec peu d'options thérapeutiques (tumeurs du SNC, CPPC). Les indications thérapeutiques des thérapies ciblées, bien que nombreuses, visent quasi exclusivement (94 %) des situations avancées de la maladie voire très avancées : 50 % concernent la 1^{ère} ligne des stades avancés ou métastatiques et 44 % des stades avancés ou

métastatiques chez des patients en échec d'au moins un traitement antérieur. Des essais évaluant l'utilisation des thérapies ciblées à des stades plus précoces de la maladie semblent ainsi nécessaires. Lorsqu'un biomarqueur est associé à la prescription d'une thérapie ciblée, celle-ci peut ne s'adresser qu'à une part marginale des patients ; c'est par exemple le cas des inhibiteurs d'ALK dans le cancer du poumon (1 à 2 % des patients avec un cancer pulmonaire).

Enfin, les enfants ne sont aujourd'hui que peu concernés par les AMM des thérapies ciblées (seuls l'imatinib et le dénsumab sont autorisés chez l'enfant ou l'adolescent). Le changement de paradigme lié aux thérapies ciblées nécessite que des évolutions soient apportées au niveau du règlement européen sur les médicaments pédiatriques pour que le développement de ces médicaments en cancérologie pédiatrique soit favorisé et accéléré. Un suivi à long terme devra être fait.

- ▶ **L'action 8.2 du Plan cancer 2014-2019** prévoit notamment de renforcer, à partir des registres existants, l'observation et le suivi des enfants et adolescents traités par thérapies ciblées pour identifier les complications à long terme et pouvoir les anticiper.

La recherche s'est adaptée et de nouvelles voies sont explorées

Des travaux académiques et de dimension internationale sur la génomique des cancers sont en cours et doivent permettre de mieux appréhender les déterminants de la carcinogénèse et d'identifier de nouvelles anomalies moléculaires. Ils pourront potentiellement déboucher sur le développement de thérapies ciblées agissant spécifiquement sur ces voies oncogéniques, en tenant compte du rôle physiopathologique de ces aberrations et de leur fréquence au sein d'un cancer donné.

- ▶ **L'action 5.6 du Plan cancer 2014-2019** vise à soutenir la mise en œuvre et la réalisation du séquençage à haut débit de l'ensemble des cancers,
- ▶ **L'action 6.5 du Plan cancer 2014-2019** vise à générer et comprendre les grandes données du cancer (plateforme nationale dédiée à la génomique et à l'analyse des données du cancer),
- ▶ **L'action 6.6** vise à développer de nouveaux modèles expérimentaux pour valider les données de génomiques, développer de nouveaux marqueurs dérivés de la protéomique, tester le criblage de nouveaux médicaments et valoriser ces programmes.

Le développement et la mise à disposition des thérapies ciblées ont nécessité, et nécessitent encore, un certain nombre d'évolutions.

La recherche clinique s'adapte à ce changement de paradigme et des essais d'un nouveau genre, guidés par la génomique, sont désormais proposés (essai *basket* et *umbrella*). Ces essais prennent en compte la rareté des altérations moléculaires dans une localisation donnée et la possibilité qu'elles soient présentes dans différents types de cancer. Ils permettent d'optimiser l'étape d'identification des patients (*screening*), étape critique dans le contexte de la médecine de précision, et d'inclure plus rapidement des populations présentant des altérations moléculaires rares. En outre, ces essais permettent de tester en parallèle l'efficacité de plusieurs molécules en développement et pourraient contribuer à enrichir encore l'arsenal thérapeutique.

- ▶ **L'action 5.6 du Plan cancer 2014-2019** vise à adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées.

Plus largement, les thérapies ciblées posent de nouvelles questions concernant notamment la gestion de l'hétérogénéité intratumorale et l'apparition de résistance. Ces voies de recherche sont très largement explorées pour répondre à ces défis : l'intérêt d'une détection de l'ADN tumoral circulant (« biopsies liquides ») est en cours d'évaluation, des molécules de nouvelle génération et de nouvelles associations de traitements sont testées pour dépasser ou prévenir les phénomènes de résistance.

Fin 2015, les autorités de régulation ont garanti la mise à disposition de ces traitements...

Avec l'arrivée de ces nouveaux traitements, les agences d'évaluation du médicament ont dû évaluer des données avec des niveaux de preuve parfois éloignés des standards méthodologiques classiques pour juger de l'intérêt thérapeutique des médicaments. Les études pivots sont, dans une proportion non marginale de cas, des essais non comparatifs incluant un nombre restreint de patients. En outre, la survie globale est peu souvent le critère de jugement principal des études pivots, faisant place à la survie sans progression ou à un taux de réponse. Ces spécificités des études pivots sont certes à mettre en regard des situations thérapeutiques fréquemment visées par les thérapies ciblées : des pathologies rares et mortelles, à des stades avancés et en échec de traitement, dans un contexte de besoin médical non couvert ou mal couvert. Il n'en est pas moins vrai que lors de leur mise sur le marché, la preuve du bénéfice en survie n'est le plus souvent pas encore fournie. Elle est seulement vraisemblable ou simplement possible. De plus, l'arrivée rapprochée voire concomitante de ces traitements rend difficile l'appréciation de la place réelle de chacun dans une stratégie thérapeutique mouvante. Régulièrement, les autorités demandent une surveillance accrue de l'utilisation en vie réelle de ces médicaments pour juger au mieux de leur place dans la stratégie thérapeutique, de leur bon usage et pour s'assurer de leur efficacité et de leur sécurité lors de réévaluation régulière.

- **L'action 5.7 du Plan cancer 2014-2019** vise à faire évoluer les dispositifs d'évaluation des médicaments anticancéreux.

Au-delà de l'évaluation des médicaments, l'estimation de l'utilité des biomarqueurs est également complexe. Bien que le schéma d'étude optimal permettant de démontrer l'utilité clinique d'un test soit une étude d'« interaction marqueur/traitement » menée chez une population avec ou sans l'altération moléculaire et stratifiée selon celle-ci, ce type d'étude n'est en pratique pas réalisé. Les études sont fréquemment des essais réalisés uniquement chez les patients présentant l'anomalie moléculaire d'intérêt (*enrichment design*) lorsqu'il existe un fort rationnel biologique au préalable. Un tel essai permet de réduire la population incluse et donc la durée de développement, mais en l'absence de démonstration formelle, il n'est cependant pas certain que le traitement ne soit pas également efficace chez les patients sans l'anomalie moléculaire. Il peut également s'agir d'essais réalisés dans une population non sélectionnée et non stratifiée et intégrant des analyses en sous-groupe faites *a posteriori* pour identifier un biomarqueur (analyses exploratoires). Ces analyses sont faites lorsqu'il existait au lancement de l'étude peu de connaissances sur l'utilité du biomarqueur. Une telle démarche impose d'adopter une approche très rigoureuse au plan statistique et d'être vigilant ensuite quant à l'extrapolation des conclusions dans des applications futures.

La France est un marché globalement favorable pour les thérapies ciblées. Le dispositif français des ATU en permet une mise à disposition précoce pour une part non négligeable : près de la moitié des thérapies ciblées ont été disponibles par le biais d'une ATU de cohorte qui a été octroyée en moyenne 160 jours avant l'AMM.

La majorité des indications des thérapies ciblées dans le traitement du cancer évaluées par la HAS ont reçu un avis favorable pour leur prise en charge et une amélioration non nulle du service médical rendu a été reconnue aux trois-quarts d'entre elles. Les thérapies ciblées destinées à un usage hospitalier sont toutes (sauf Une) inscrites sur la liste des médicaments remboursés en sus des GHS.

Soulignons enfin que la Commission européenne a accordé une **désignation « médicament orphelin » à plus d'un quart des thérapies ciblées qui disposent d'une AMM fin 2015 (12/41)**, ouvrant à des mesures incitatives en faveur du développement du médicament ainsi qu'à une exclusivité commerciale de 10 ans.

... mais la soutenabilité du système de santé est interrogée à moyen terme

Les coûts unitaires des thérapies ciblées sont relativement élevés. En moyenne et sur la base des prix « faciaux » (hors remises), les coûts moyens mensuels d'acquisition des thérapies ciblées s'élèvent à plus de 3 000 euros HT. Les plus chères ont des coûts mensuels supérieurs à 6 000 euros HT.

Sur l'année 2014, les thérapies ciblées ont généré des dépenses de remboursement à hauteur de :

- **828 millions d'euros sur la liste en sus (51,2 % des dépenses pour tous les anticancéreux)**
- **753 millions d'euros, en officine (51,5 % des dépenses pour tous les anticancéreux)**
- **12,5 millions d'euros, en rétrocession (5,9 % des dépenses pour tous les anticancéreux)**

Il faut souligner que l'augmentation annuelle des dépenses des thérapies ciblées en officine est plus soutenue que celle observée à l'hôpital (+11,9 % versus +2,7 %).

À court et moyen terme, l'arrivée de médicaments « me too », de génériques ou de biosimilaires est, ou sera, des leviers d'action utiles pour maîtriser l'inflation de ces dépenses. À plus long terme et compte tenu des niveaux de dépenses déjà engagées, il semble important d'entreprendre rapidement des actions sur le niveau de prix des médicaments anticancéreux.

- ▶ **Les actions 5.8 et 5.9 du Plan cancer** visent à faire évoluer les dispositifs de valorisation des médicaments anticancéreux et à anticiper l'impact économique de l'innovation pour garantir son accès à tous dans la durée.

La promotion d'une transparence dans la fixation des prix entre les payeurs des différents États et sur les déterminants de la revendication du prix initial (notamment coût de production, coût de recherche et développement, retour sur investissements, prise en compte du pouvoir d'achat du pays), ainsi que l'anticipation des difficultés de soutenabilité financière sont aussi des sujets de réflexion à engager.

L'arrivée de ces traitements dans la pratique courante nécessite un accompagnement

Permettre un accès aux thérapies ciblées nécessite un effort important de la part de la collectivité.

Tout d'abord, l'implémentation de chaque nouveau biomarqueur en routine clinique a dû, et doit, être anticipée pour permettre de façon précoce l'accès aux nouvelles thérapies ciblées. En 2014, 117 000 tests ont été réalisés pour 70 000 patients, grâce à un financement de 24 millions d'euros.

- ▶ **L'action 6.1 du Plan cancer 2014-2019** vise à faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et améliorer son accès.
- ▶ **L'action 6.2** vise à conforter l'accès aux tests moléculaires.

L'accroissement du nombre de tests à réaliser oblige le modèle actuel des plateformes de génétique moléculaire à évoluer. **L'implémentation du NGS** a été lancée en France en ce sens.

De plus, une altération moléculaire visée par une thérapie ciblée peut exister dans d'autres types de cancers que celui (ou ceux) pour le(s)quel(s) la thérapie ciblée est autorisée. Lorsque des patients atteints de ce cancer sont porteurs de cette anomalie moléculaire d'intérêt, il existe un « risque » que ce traitement soit utilisé de façon hors AMM, *a fortiori* s'il n'y a pas ou plus d'alternatives disponibles et validées par une AMM qui peuvent être proposées aux patients. Ce risque d'utilisation hors AMM, non validée ni encadrée, a motivé **la mise en place du programme d'essais cliniques AcSé (Accès Sécurisé) par l'INCa** et dont le premier du genre (le programme AcSé

crizotinib) a permis de traiter fin 2015 plus d'une centaine de patients porteurs d'une anomalie d'ALK (hors cancer du poumon non à petites cellules), de MET ou de ROS1 dans différents cancers.

Enfin, le suivi des patients doit tenir compte d'une administration au long cours jusqu'à progression, d'une administration le plus souvent par voie orale au domicile du patient et de la spécificité des effets indésirables de chaque médicament liés à ses actions pharmacologiques. **D'autres professionnels de santé que les spécialistes en onco-hématologie sont désormais impliqués dans ce suivi, notamment les professionnels de premier recours, mais aussi des spécialistes d'organes tels que les cardiologues, les dermatologues ou les ophtalmologistes, nécessitant de fait leur formation, la mise à disposition d'une information appropriée et la mise en place d'une coordination efficiente entre tous ces acteurs.**

- ▶ **L'action 3.1 du Plan cancer 2014-2019** a identifié ce besoin et des recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des thérapies ciblées sont produites par l'Institut.
- ▶ **Les actions 3.2 à 3.4** visent à adapter les organisations à l'essor des chimiothérapies orales, impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie et à définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile.
- ▶ **L'action 4.1** prévoit de créer le métier d'infirmier clinicien en réponse à la complexification des soins notamment induite par les thérapies ciblées.

Les perspectives

À l'avenir et avec l'évolution des connaissances de la biologie des cancers d'une part et l'augmentation des thérapies ciblées disponibles d'autre part, **la caractérisation moléculaire de la tumeur pourrait ne pas se limiter à l'identification d'une altération moléculaire unique, mais pourrait intégrer un ensemble complexe de caractéristiques génomiques (voire autres que génomiques) qui ferait de la tumeur de chaque patient une pathologie unique. Chaque patient se verrait alors proposer un traitement qui lui est spécifiquement adapté (médecine personnalisée).** Ce concept est encore du ressort de la recherche et n'a actuellement pas démontré son efficacité dans le cadre d'un programme de recherche clinique. **L'élaboration d'algorithmes délivrant une information sur la pertinence des stratégies thérapeutiques en fonction des informations du patient ainsi que des caractéristiques tumorales pourrait constituer une aide à la décision thérapeutique** ; ces algorithmes seraient modélisés à partir des données de la littérature, mais tiendraient aussi compte des résultats objectivés en vie réelle chez d'autres patients nécessitant de fait un développement des bases clinicobiologiques. Néanmoins, d'autres phénomènes que l'hétérogénéité intratumorale au plan génétique (tels que la plasticité des cellules et les altérations épigénétiques) interviennent probablement sur l'efficacité des traitements. Cette complexité inhérente à la biologie des cancers peut représenter un frein au développement de tels algorithmes et à la médecine personnalisée.

- ▶ **L'action 6.3 du Plan cancer** vise à mettre en œuvre des essais cliniques incluant l'exome tumoral sur 3 000 patients pour démontrer la faisabilité à grande échelle de ces approches et leur utilité dans la prise en charge des patients (action 6.3).
- ▶ **L'action 6.7** vise à développer des algorithmes d'identification des anomalies moléculaires responsables des cancers et rendre prioritaires les projets visant à développer les outils d'aide à la décision thérapeutique (action 6.7).

D'autres médicaments anticancéreux très prometteurs, notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, arrivent sur le marché au côté des thérapies ciblées. Les anti-PD1, des médicaments capables d'inhiber les points de contrôles immunitaires, sont déjà disponibles en France.

Les mutations et efforts déjà opérés en cancérologie, à l'ère des thérapies ciblées, constituent un environnement favorable pour le développement et la mise à disposition des futures innovations. Le NGS est un outil utile pour identifier d'éventuels biomarqueurs prédictifs pour ces nouveaux traitements. Un encadrement de l'utilisation hors AMM des immunothérapies dans des cancers rares pourra être assuré dans la continuité du programme AcSé. Les réflexions engagées sur l'évaluation et la valorisation des thérapies ciblées restent d'actualité pour les anti-PD1.

Assurer la soutenabilité financière de l'ensemble de ces traitements innovants mais coûteux (thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques) et préciser la place des immunothérapies spécifiques par rapport aux thérapies ciblées (substitution ou combinaison) sont de nouveaux défis à relever.

MÉTHODOLOGIE

Sites consultés et données relevées

- **Site de l'European Medicines Agency (EMA)** : consultation des documents « Résumé des caractéristiques du produit », « Rapport européen public d'évaluation des médicaments anticancéreux », « Étapes de la procédure et des informations scientifiques après l'autorisation ».
- Les données suivantes ont été collectées : libellé de l'indication, date de l'AMM ou de l'extension d'indication, caractéristiques des études pivotales (type d'étude, comparateurs utilisés, nombre de patients inclus, critères de jugement utilisés, taux de réponse observés, survies sans progression observées, survies globales observées), cibles pharmacologiques, désignation « médicament orphelin ».
- **Site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)** : consultation des données inhérentes aux Autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATU de cohorte) des médicaments anticancéreux.
- Les données suivantes ont été collectées : libellé de l'indication, date de l'ATU de cohorte.
- **Site de la Haute Autorité de santé (HAS)** : consultation des avis de la Commission de la transparence sur les médicaments anticancéreux.
- Les données suivantes ont été collectées : date de l'avis, niveaux de Service médical rendu (SMR) et d'Amélioration du service médical rendu (ASMR), estimations des populations cibles.
- Site du service public de la diffusion du droit (Légifrance) : consultation du journal officiel.
- Les données suivantes ont été collectées : dates d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, dates d'inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux, dates d'inscription sur la liste des médicaments remboursés en sus des GHS.
- **Site de l'Assurance maladie (AMELI)** : consultation de la Base des médicaments et informations tarifaires.
- Les données suivantes ont été collectées : prix fabricant hors taxe, date d'application et nombre de révisions du prix.

Sources des données chiffrées

Les données de consommation des médicaments anticancéreux et d'activité des plateformes de génétique moléculaires sont issues du portail de données de l'Institut national du cancer (<http://lesdonnees.e-cancer.fr>).

Le nombre de patients sous thérapies ciblées a été calculé à partir du PMSI pour les traitements de la liste en sus et à partir du SNIRAM pour les traitements ambulatoires (données régime général y compris sections locales mutualistes, France entière, médicaments délivrés en ville et en rétrocession).

Les dépenses en médicaments anticancéreux de la liste en sus ont été calculées à partir des données acquises auprès de l'ATIH (fichier FICHCOMP pour le secteur public et résumés standardisés de facturation anonymisés (RSFA) pour le secteur privé).

Les dépenses en médicaments anticancéreux en ambulatoire ont été calculées à partir des données publiées par l'Assurance maladie (fichier Medicam 2012-2014).

Les données de vente des médicaments anticancéreux ont été mises à disposition par l'ANSM et sont issues des déclarations obligatoires réalisées par les entreprises pharmaceutiques auprès de l'ANSM.

Traitement des données

Des choix ont pu être réalisés pour analyser, agréger ou présenter les différentes données relevées. Le cas échéant, ils sont énoncés dans le texte sous forme de « Note sur le traitement des données ».

CLASSIFICATION DES ANTICANCÉREUX

Le poids conséquent des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique et le développement récent des immunothérapies spécifiques, répondant à des concepts pharmacologiques particuliers et ayant des problématiques propres, ont motivé la réalisation d'une nouvelle classification des médicaments anticancéreux, pour mieux prendre en compte ces différences. L'Institut national du cancer propose de classer les médicaments anticancéreux en quatre grandes catégories en fonction de leur action pharmacologique : les chimiothérapies conventionnelles, les radiopharmaceutiques, les immunothérapies et les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques (Figure 1).

Une tumeur se développe à la suite d'une multiplication et d'une prolifération anarchique de certaines cellules. Ces dysfonctionnements résultent d'une accumulation d'erreurs au sein de l'ADN de ces cellules. Ces erreurs, des anomalies ou altérations moléculaires, peuvent entraîner des perturbations au sein des cellules ou de leur environnement menant au développement, à la croissance et/ou à la propagation de la tumeur.

Les **thérapies ciblées anticancéreuses** sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux).

Il n'existe actuellement pas de consensus évident sur la classification des médicaments anticancéreux et notamment sur la définition et le périmètre des thérapies ciblées ; certaines classes partageant des caractéristiques communes avec les thérapies ciblées, notamment les hormonothérapies et les immunothérapies spécifiques de type anticorps :

- les hormonothérapies bloquent l'action pro-oncogénique des stéroïdes dans le cancer du sein et le cancer de la prostate. À ce titre, elles peuvent être rapprochées des thérapies ciblées, dans la classe des inhibiteurs de mécanismes oncogéniques ;
- des immunothérapies spécifiques se fixant à des antigènes de surface (par exemple des *cluster differentiation* tels que le CD20) sont considérées par certains comme des thérapies ciblées. Compte tenu du fait qu'elles n'agissent pas en bloquant une voie de signalisation oncogénique mais en activant un mécanisme immunitaire (ADCC), ces traitements n'ont pas été intégrés dans les thérapies ciblées dans la présente classification.

Les thérapies ciblées sont un groupe de molécules hétérogènes, ciblant les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement, mais répondant toutes à des concepts et problématiques similaires en lien avec le rationnel biologique qui sous-tend le développement de ces traitements. Il s'agit notamment d'un schéma thérapeutique au long cours ainsi que de l'existence de phénomènes de résistance acquise et d'hétérogénéité tumorale quant à l'expression de leurs cibles pharmacologiques.

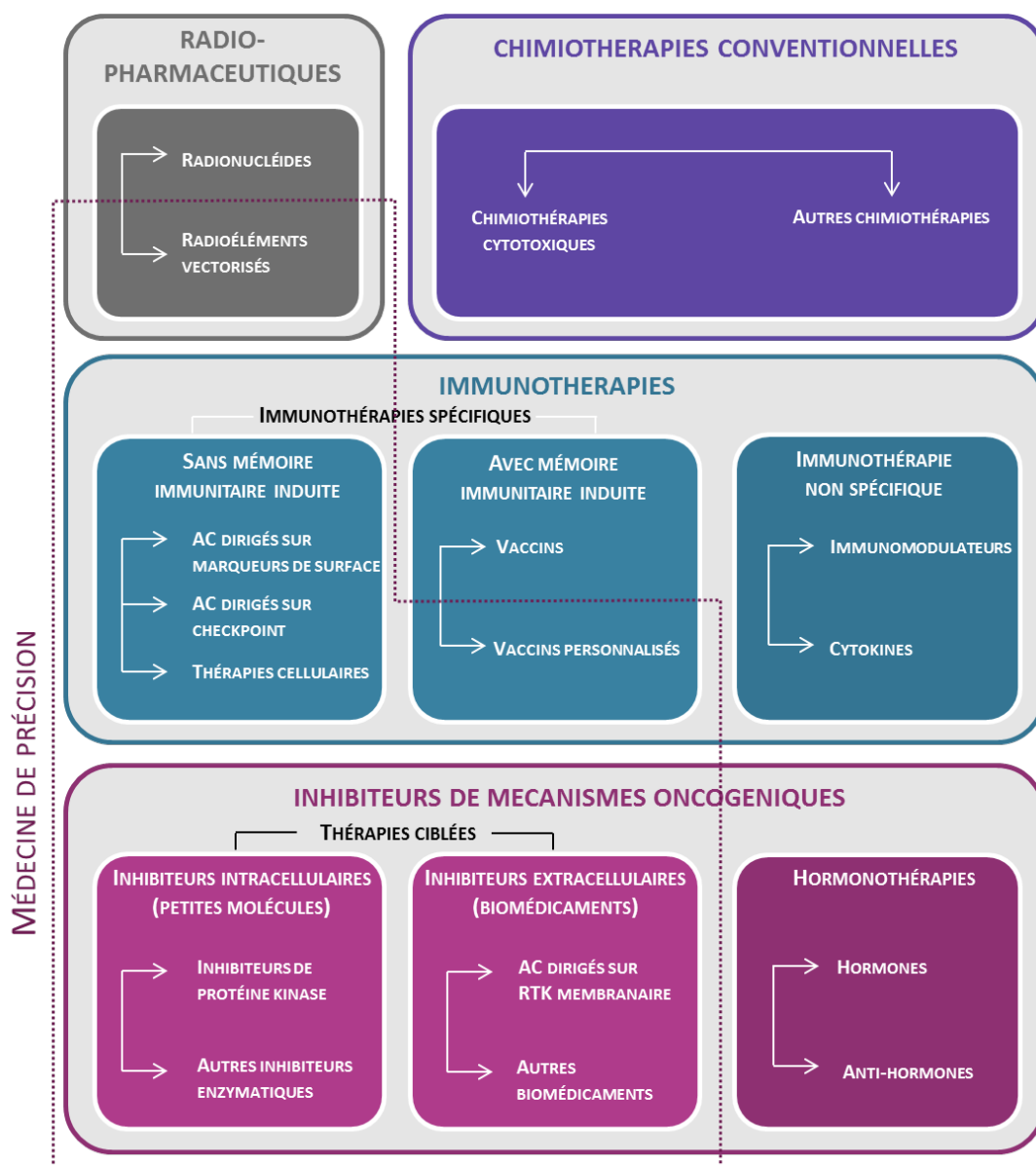
Les thérapies ciblées font partie de ce que l'on appelle la « **médecine de précision** ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs.

La prescription de ces traitements est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient.

Des biomarqueurs peuvent être associés (mais pas systématiquement) à ces traitements. Ils permettent de tester les patients afin d'identifier ceux qui sont porteurs (ou non porteurs) d'une altération moléculaire qui guidera la décision de traitement (médecine stratifiée).

À l'avenir et avec l'évolution des connaissances de la biologie des cancers d'une part et des thérapies ciblées disponibles d'autre part, la caractérisation moléculaire de la tumeur pourrait ne pas se limiter à l'identification d'une altération moléculaire unique mais pourrait intégrer un ensemble complexe de caractéristiques génomiques (voire autres que génomiques) qui ferait de la tumeur de chaque patient une pathologie unique. Chaque patient se verrait alors proposer un traitement qui lui serait spécifiquement adapté (médecine personnalisée).

FIGURE 1 Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa)



Abréviations : AC : anticorps ; RTK : récepteur tyrosine kinase

THÉRAPIES CIBLÉES AUTORISÉES, MÉCANISMES ONCOGÉNIQUES VISÉS ET BIOMARQUEURS ASSOCIÉS

1. LES THÉRAPIES CIBLÉES AUTORISÉES

Fin 2015, 41 thérapies ciblées disposent d'une AMM en France dans le traitement du cancer et 2 disposent d'une ATU de cohorte (Tableau 1). La liste détaillée des thérapies ciblées disposant d'une AMM est disponible en annexe 1 ; la liste des thérapies ciblées disponibles en ATU de cohorte fin 2015 est disponible en annexe 2. Parmi ces 43 médicaments, 34 sont des molécules chimiques (petites molécules) et 9 sont des biomédicaments (anticorps monoclonaux et protéine de fusion).

43

thérapies ciblées
autorisées fin 2015

TABLEAU 1 Liste des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin 2015

Les thérapies ciblées disposant d'un biomarqueur associé à leur prescription sont indiquées par le symbole ^(BM)

THÉRAPIES CIBLÉES	
INHIBITEURS INTRACELLULAIRES (PETITES MOLÉCULES)	INHIBITEURS EXTRACELLULAIRES (BIOMÉDICAMENTS)
INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE Afatinib ^{BM} Axitinib Osimertinib ^{BM} (ATU de cohorte) Bosutinib ^{BM} Cabozantinib Ceritinib ^{BM} Cobimetinib ^{BM} Crizotinib ^{BM} Dabrafenib ^{BM} Dasatinib ^{BM} Erlotinib ^{BM} Everolimus Gefitinib ^{BM} Ibrutinib Idelalisib Imatinib ^{BM} Lapatinib ^{BM} Lenvatinib Nilotinib ^{BM} Nintedanib Palbociclib (ATU de cohorte) Pazopanib Ponatinib ^{BM} Regorafenib Ruxolitinib Sonidégib Sorafenib Sunitinib Temsirolimus Trametinib ^{BM} Vandetanib Vemurafenib ^{BM} Vismodégib	AC DIRIGÉS SUR RTK MEMBRANAIRE Cetuximab ^{BM} Panitumumab ^{BM} Pertuzumab ^{BM} Ramucirumab Trastuzumab ^{BM} Trastuzumab emtansine ^{BM}
AUTRES INHIBITEURS ENZYMATIQUES Olaparib ^{BM}	AUTRES BIOMÉDICAMENTS Aflibercept Bevacizumab Denosumab

La première thérapie ciblée a été autorisée en 2000 ; il s'agissait du trastuzumab (un anticorps ciblant le domaine extracellulaire du récepteur HER2) dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en monothérapie chez des patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. L'imatinib (une petite molécule ciblant la partie intracellulaire du récepteur BCR-ABL) a été autorisé en 2001 chez des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ (translocation BCR-ABL) en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. Depuis, le trastuzumab et l'imatinib sont proposés à des stades précoces et sont devenus des traitements de référence des maladies cancéreuses dans lesquels ils sont utilisés.

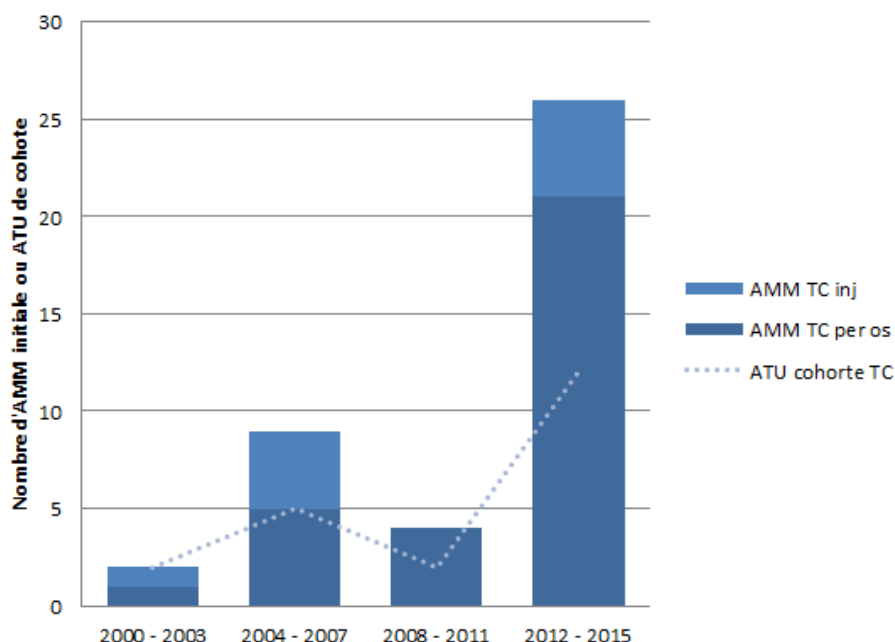
60%

des AMM initiales dans le cancer ont été octroyées à des thérapies ciblées entre 2012 et 2015

Le nombre d'AMM octroyées à une thérapie ciblée a largement augmenté sur ces dernières années. Alors que deux thérapies ciblées ont été autorisées sur la période « 2000-2003 », 9 sur la période « 2004-2007 » et 4 sur la période « 2008-2011 », 26¹ thérapies ciblées ont obtenu une AMM sur la période « 2012-2015 » (60 % des AMM initiales octroyées à des médicaments anticancéreux sur cette période l'ont été à des thérapies ciblées). Deux thérapies ciblées supplémentaires étaient par ailleurs disponibles en ATU de cohorte fin 2015.

Cette accélération est le reflet probable d'une augmentation des connaissances sur la biologie du cancer et de la capacité des industriels à proposer des traitements actifs sur les mécanismes oncogéniques identifiés. Il faut noter que ce sont principalement des thérapies ciblées par voie orale (inhibiteurs de protéine kinase, IPK) qui ont été autorisées sur ces dernières années (Figure 2).

FIGURE 2 Nombre d'AMM initiales octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2000 et 2015, rapporté par tranches de 4 années. L'évolution du nombre d'ATU de cohorte accordées à des thérapies ciblées est également représentée



Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

¹ Le denosumab a été comptabilisé sur la période 2012-2015 : sa première indication en tant que traitement spécifique d'une pathologie cancéreuse a été enregistrée en septembre 2014. Son AMM initiale a été octroyée avant 2012, mais en tant que traitement de support (prévention des événements osseux).

98
indications autorisées

Fin 2015, 98 indications thérapeutiques sont enregistrées dans le traitement du cancer pour les 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte). Le nombre d'indications enregistrées pour chaque thérapie ciblée est variable allant d'une seule indication à 9 indications (bévacizumab, imatinib, trastuzumab). Il faut noter que la majorité (22 thérapies ciblées sur 43) des thérapies ciblées n'a qu'une seule indication thérapeutique.

TABLEAU 2 Nombre d'indications thérapeutiques autorisées (AMM ou ATU de cohorte) pour les thérapies ciblées

NOMBRE D'INDICATIONS AUTORISÉES FIN 2015	
Médiane	1
Moyenne	2,25
Min	1
Max	9
Nombre de TC avec une indication thérapeutique unique	22 sur 43 thérapies

1 sur 2
a été en ATU
de cohorte

En France, sur demande du laboratoire et après évaluation de l'ANSM, le système des ATU de cohorte permet aux médecins de proposer aux patients les nouveaux traitements avant qu'ils obtiennent une AMM, lorsqu'ils s'adressent à une pathologie grave et répondent à une situation sans « alternative thérapeutique appropriée ». Près de la moitié des thérapies ciblées (19/41) autorisées par une AMM fin 2015 a été mise à disposition de façon anticipée par le dispositif des ATU de cohorte. Les ATU de cohorte ont débuté en moyenne 160 jours avant la date d'octroi de l'AMM européenne.

1 sur 4
a été désignée
médicament orphelin

Une désignation « médicament orphelin » est, ou a été, attribuée par la Commission européenne à 11 des 41 thérapies ciblées avec une AMM fin 2015. Il s'agit, par ordre chronologique d'attribution, de l'imatinib (désignation retirée), du sorafenib, du temsirolimus, du dasatinib, du nilotinib, du bosutinib, du ponatinib, du cabozantinib, du ramucirumab (désignation retirée), de l'ibrutinib, de l'olaparib, du lenvatinib.

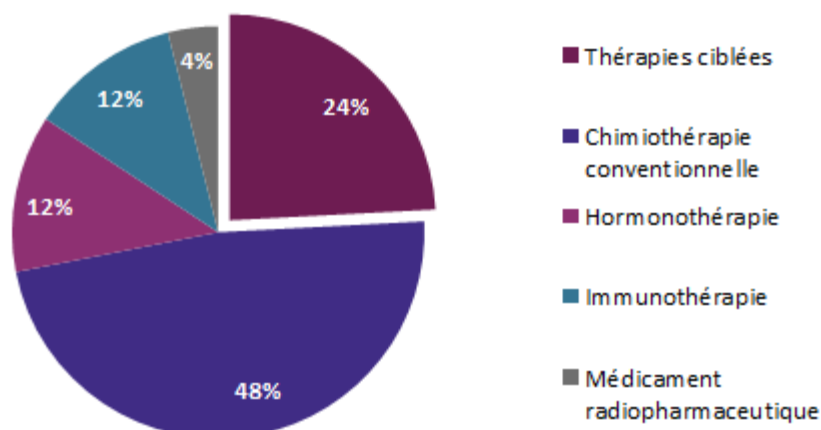
22 sur 43
ont un biomarqueur
associé

Plus de la moitié des thérapies ciblées autorisées disposent d'un biomarqueur conditionnant leur prescription dans une partie ou dans la totalité de leurs indications autorisées. L'accès à ces tests est indispensable pour permettre aux patients un accès à ces traitements.

Au sein de l'arsenal thérapeutique des médicaments anticancéreux, les thérapies ciblées représentent 24 % des médicaments disposant d'une AMM en tant que traitement spécifique du cancer (Figure 3).

1 sur 4
anticancéreux est une TC

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



Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

Les thérapies ciblées se distinguent souvent des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Lorsqu'elles sont utilisées en association à une chimiothérapie conventionnelle, elles sont fréquemment poursuivies seules après l'arrêt des cytotoxiques².

La population prévalente des patients recevant une thérapie ciblée augmente en conséquence, les patients pouvant rester sous traitement plusieurs années. Dans certaines situations, la durée optimale de traitement et la question de l'arrêt chez les patients en rémission se pose (par exemple chez les patients ayant une LMC).

3 sur 4

Les thérapies ciblées sont très majoritairement destinées à une prise par voie orale : 33 thérapies sur 43 (77 %) sont prises *per os* (Figure 4).

TC sont *per os*

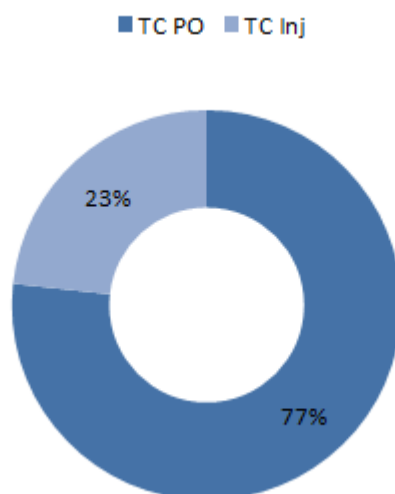
Parmi l'ensemble des médicaments anticancéreux par voie orale disponibles en France, la classe des thérapies ciblées est, en nombre de DCI, prépondérante (40 %) devant la chimiothérapie conventionnelle (37 %) ou l'hormonothérapie (18 %).

40%

des anticancéreux *per os* sont des TC

² Selon le principe de maintenance de continuation

FIGURE 4 Voie d'administration des thérapies ciblées dans le traitement du cancer



Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

2. MÉCANISMES ONCOGÉNIQUES

Actuellement, 20 mécanismes oncogéniques sont bloqués par une ou plusieurs thérapies ciblées (Tableau 1 et Tableau 3). Ces mécanismes oncogéniques ont une importance variable sur la tumorigénèse. La notion d'addiction oncogénique est utilisée pour qualifier le fait que l'activité continue d'un seul oncogène puisse parfois être responsable de la survie anormale d'une cellule : on parle aussi d'anomalies « conductrices » (*driver*). À l'inverse, lorsqu'une aberration génétique n'est présente qu'en raison de l'instabilité génétique des cellules tumorales mais ne contribue pas aux mécanismes de l'oncogénèse, on parle d'anomalies « passagères » (*passenger*).

20
mécanismes
oncogéniques inhibés

Une molécule peut cibler un ou plusieurs mécanismes oncogéniques. C'est le cas par exemple des inhibiteurs de protéine kinase qui sont dits « multi-kinases » lorsqu'ils inhibent plusieurs voies. Les anticorps sont quant à eux toujours spécifiques d'une seule cible.

Des mécanismes oncogéniques peuvent être ciblés par une ou plusieurs molécules. Ces molécules peuvent avoir des utilisations thérapeutiques semblables (médicaments « *me too* ») avec cependant des profils d'effets indésirables qui ne sont pas totalement superposables. Des molécules, dites de nouvelle génération, peuvent également être développées dans le but d'augmenter la quantité d'effet, d'améliorer le profil de toxicités ou de dépasser des résistances acquises avec les molécules de 1^{ère} génération. Au sein de la classe des inhibiteurs de l'EGFR, l'erlotinib est le traitement « first in class », le gefitinib est un « *me too* » de l'erlotinib ; l'osimertinib est un inhibiteur de l'EGFR de nouvelle génération capable de dépasser une résistance acquise (T790M).

Il faut enfin noter que certains mécanismes oncogéniques ont fait l'objet d'un développement conséquent depuis plusieurs années (par exemple les inhibiteurs de BCR-ABL), alors que d'autres mécanismes ne sont ciblés que depuis récemment et par un nombre encore limité de molécules (par exemple, un seul inhibiteur de BTK est actuellement autorisé).

Des travaux académiques et de dimension internationale sur la génomique des cancers ont été lancés depuis plusieurs années, notamment les programmes TCGA (*The Cancer Genome Atlas*³) et ICGC (*International Cancer Genome Consortium*⁴). Ces travaux, auxquels sont associées des équipes françaises, doivent permettre de mieux appréhender les déterminants de la carcinogénèse et d'identifier de nouvelles anomalies moléculaires qui pourront potentiellement déboucher sur le développement de thérapies ciblées agissant spécifiquement sur ces voies oncogéniques, en tenant compte du rôle physiopathologique de cette aberration et de sa fréquence au sein d'un cancer donné.

TABLEAU 3 Mécanismes oncogéniques inhibés par les thérapies ciblées.

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 (par exemple, le ponatinib est utilisé comme inhibiteur de BCR-ABL ; son activité antiangiogénique n'a actuellement pas d'application thérapeutique en tant que telle).

Mécanismes oncogéniques	THÉRAPIES CIBLÉES	
	Inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs extracellulaires
ALK	crizotinib, ceritinib	
BCR-ABL	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
BTK	ibrutinib	
CDK	palbociclib	
KIT	imatinib, sunitinib, regorafenib (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, cabozantinib)	
EGFR	erlotinib, gefinitib, 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	

³ Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(1A):A68-77.

⁴ International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010 Apr 15;464(7291):993-8.

3. TESTS DÉTERMINANT L'ACCÈS À UNE THÉRAPIE CIBLÉE

En 2014, les plateformes de génétique moléculaire des cancers (cf. point d'information) ont réalisé 117 000 tests pour 70 000 patients (Tableau 4). L'accès à 21 thérapies ciblées⁵ est conditionné par les tests réalisés par les plateformes. En particulier, plus de 24 000 patients avec un cancer du poumon ont bénéficié d'une recherche de mutation d'*EGFR*, 22 000 patients avec un cancer colorectal ont eu accès au test *RAS* et une recherche de mutation de *BRAF* a été effectuée pour 5 000 patients atteints d'un mélanome.

TABLEAU 4 Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée, réalisés par les plateformes en 2014

PATHOLOGIE	BIOMARQUEUR	NOMBRE DE PATIENTS TESTÉS	POURCENTAGE DE TESTS POSITIFS ⁶ »	THÉRAPIES CIBLÉES ASSOCIÉES
Cancer du sein	Amplification d' <i>HER2</i>	8 866	18,4 %	Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib
Cancer de l'estomac	Amplification d' <i>HER2</i>	814	18,2 %	Trastuzumab
Cancer colorectal	Mutations de <i>KRAS</i>	22 011	44,2 %	Panitumumab Cetuximab
	Mutations de <i>NRAS</i>	18 085	4,7 %	
GIST	Mutations de <i>KIT</i>	1 189	61,6 %	Imatinib
	Mutations de <i>PDGFRA</i>	1 004	17,4 %	
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	24 558	10,5 %	Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib
	Translocation d' <i>ALK</i>	21 183	3,2 %	Crizotinib Ceritinib
	Translocation de <i>ROS1</i>	5 414	1,3 %	Crizotinib
Mélanome	Mutation de <i>BRAF V600</i>	5 534	34,8 %	Vemurafenib Dabrafenib Cobimetinib Trametinib
Leucémies	Détection de <i>BCR-ABL</i>	7 453	16,6 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib
	Mutations d' <i>ABL</i>	785	21,5 %	Bosutinib Ponatinib

Il faut souligner que le nombre de tests réalisés sur une année n'est pas le strict reflet du nombre de personnes effectivement traitées par la (ou une des) thérapie(s) ciblée(s) concernée(s).

⁵ Fin 2015, l'accès à l'olaparib est conditionné par la recherche de mutations BRCA, réalisé par d'autres laboratoires que ceux des plateformes de génétique moléculaire.

⁶ Un test « positif » signifie ici que le résultat est compatible avec la prescription de la thérapie ciblée concernée.

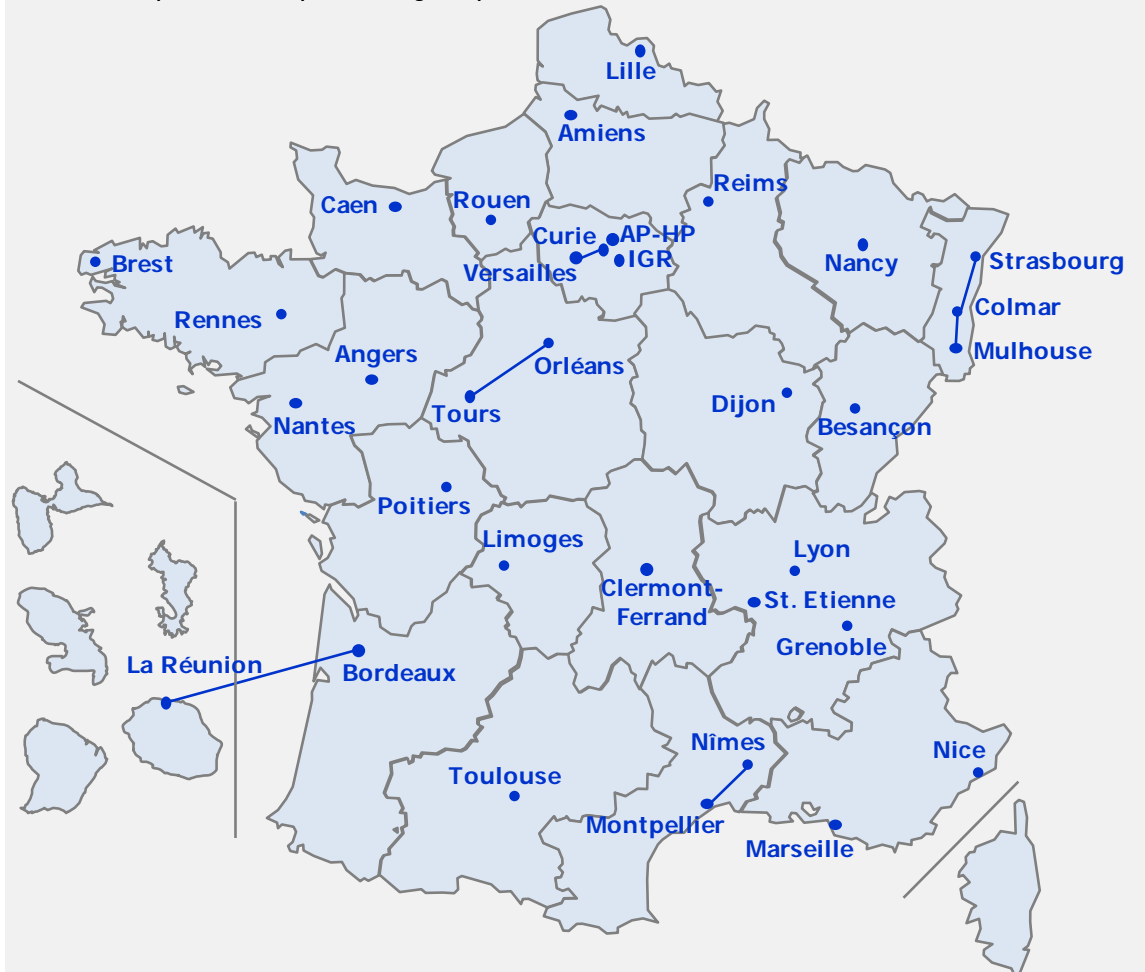
POINT SUR LES PLATEFORMES HOSPITALIÈRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS

L'identification d'altérations génétiques au sein des cellules cancéreuses a permis la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs moléculaires. Ces paramètres sont aujourd'hui indispensables pour le diagnostic, la classification, le choix et la surveillance du traitement d'un nombre croissant de cancers. L'analyse de ces biomarqueurs doit donc être accessible à tous les patients, quel que soit l'établissement de santé dans lequel ils sont pris en charge.

Afin d'anticiper ce besoin sanitaire émergent, l'INCa a mis en place un programme spécifique dès 2006 pour soutenir la structuration de la génétique moléculaire en France. On compte 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers réparties sur l'ensemble du territoire (figure ci-dessous). Les plateformes regroupent plusieurs laboratoires pouvant appartenir à des établissements différents, permettant d'offrir aux patients l'ensemble des techniques indispensables de génétique moléculaire pour toutes les pathologies concernées.

Les plateformes ont pour vocation de réaliser les tests moléculaires pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge : CHU, CLCC, CH ou établissements privés. Un maillage territorial suffisant est organisé pour que les prélèvements tumoraux parvenant dans les laboratoires habituels d'anatomopathologie ou d'hématocytologie puissent être pris en charge rapidement par une plateforme avec laquelle il existe des liens organisés.

Situation des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers



LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

1. NOMBRE DE PATIENTS TRAITÉS PAR LES THÉRAPIES CIBLÉES

NOTE SUR LE TRAITEMENT DES DONNÉES

Les populations rejointes annuelles des traitements utilisés à l'hôpital (nombre de patients qui ont été traités par tel ou tel traitement) ont été objectivées via les données du PMSI, sous réserve que les traitements soient remboursés en sus des GHS (liste des thérapies ciblées inscrites sur la liste en sus disponible en annexe 1). Les populations rejointes annuelles des traitements utilisés en ville ont été objectivées via les données du SNIRAM (dispensation en officine et en rétrocession).

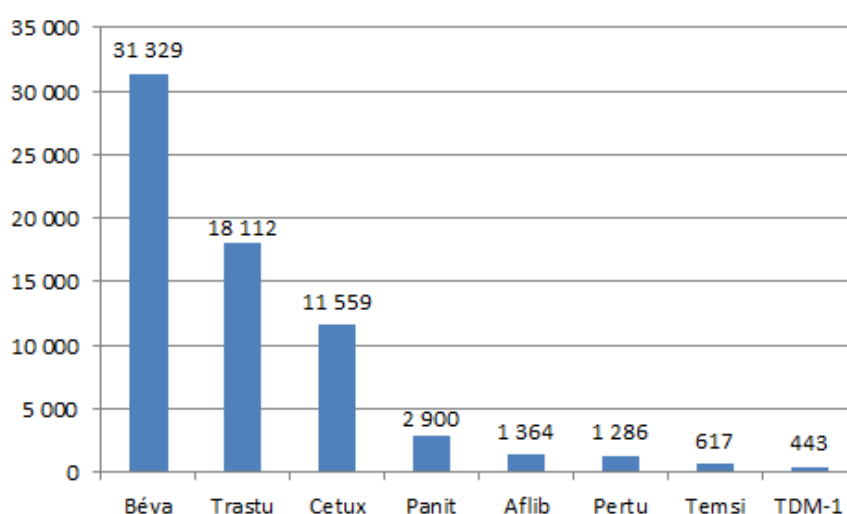
Il faut noter que les patients peuvent recevoir une ou plusieurs thérapies ciblées, en association (par exemple trastuzumab et pertuzumab dans le cancer du sein) ou de façon séquentielle (par exemple bévaccizumab et cétuximab ou panitumumab dans le cancer colorectal), en ville ou à l'hôpital (par exemple trastuzumab et lapatinib, de façon concomitante ou séquentielle).

Les données présentées ci-après comptabilisent un même patient autant de fois qu'il a reçu de thérapies ciblées différentes sur la même année.

1.1. HÔPITAL

Les populations rejointes des thérapies ciblées de la liste en sus sont très variables. La population rejointe la plus importante observée en 2014 est celle du bévaccizumab qui a été utilisé chez 31 329 personnes. À l'opposé, la population rejointe la plus faible observée en 2014 est celle du trastuzumab-emtansine qui a été utilisé chez 443 personnes (Figure 5). Au total, la somme des populations rejointes observées en 2014 des thérapies ciblées inscrites sur « la liste en sus » s'élève à 67 160.

FIGURE 5 Nombre de patients ayant reçu en 2014 une thérapie ciblée de la liste en sus à l'hôpital



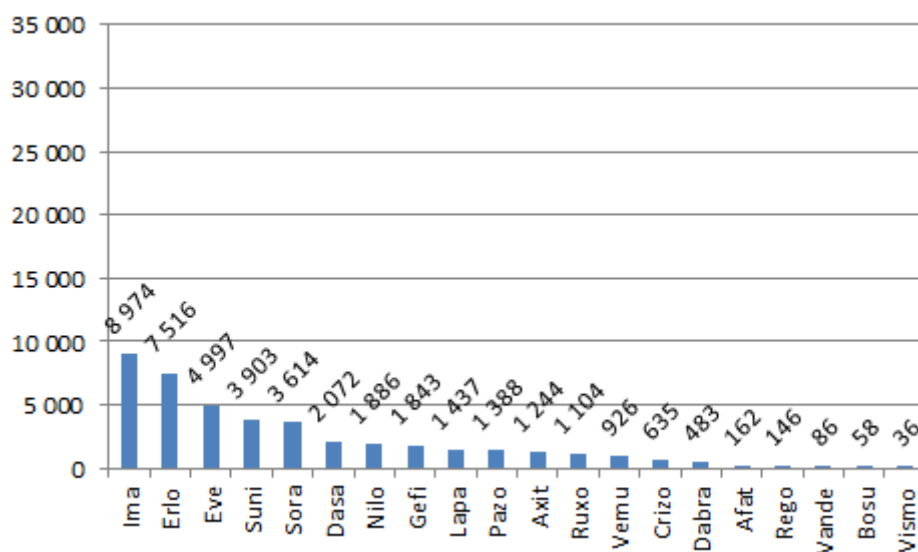
Abréviations : Béva : bévaccizuma ; Trastu : trastuzumab ; Cetux : cétuximab ; Panit : panitumumab ; Aflib : aflibercept ; Pertu : pertuzumab ; Tamsi : temsirolimus ; TDM-1 : trastuzumab emtasine.

Source PMSI. Traitement INCa 2015

1.2. VILLE

Les populations rejointes des thérapies ciblées dispensées en secteur ambulatoire (officine et rétrocession) sont également très variables. La population rejointe la plus importante observée en 2014 est celle de l'imatinib qui a été utilisé chez 8 974 personnes. L'erlotinib a été utilisé chez 7 516 patients. À l'opposé, la population rejointe la plus faible observée en 2014 est celle du vandetanib qui a été utilisé chez 36 personnes (Figure 6). Au total, la somme des populations rejointes observées en 2014 des thérapies ciblées dispensées en secteur ambulatoire (cumul officine et rétrocession) s'élève à 42 510.

FIGURE 6 Nombre de patients ayant reçu en 2014 une thérapie ciblée (cumul officine et rétrocession)



Abréviations : Ima : imatinib ; Erlo : erlotinib ; Eve : évérolimus ; Suni : sunitinib ; Sora : sorafénib ; Dasa : dasatinib ; Nilo : nilotinib ; Gefi : gefitinib ; Lapa : lapatinib ; Pazo : pazotinib ; Axit : axitinib ; Ruxo : ruxolitinib ; Vemu : vemurafenib ; Crizo : crizotinib ; Dabra : dabrafénib ; Afat : afatinib ; Rego : regorafénib ; Vande : vandetanib ; Bosu : bosutinib ; Vismo : vismodegib

Source CNAMTS (données régime général y compris sections locales mutualistes). Traitement INCa 2016

2. CHAMPS ET MODALITÉS D'UTILISATION AUTORISÉS

Une thérapie ciblée peut être indiquée dans plusieurs localisations tumorales ou types d'hémopathies, à plusieurs étapes de la stratégie thérapeutique (ligne de traitement, stade) et selon plusieurs modalités (monothérapie ou association).

2.1. LOCALISATIONS TUMORALES VISÉES PAR LES THÉRAPIES CIBLÉES

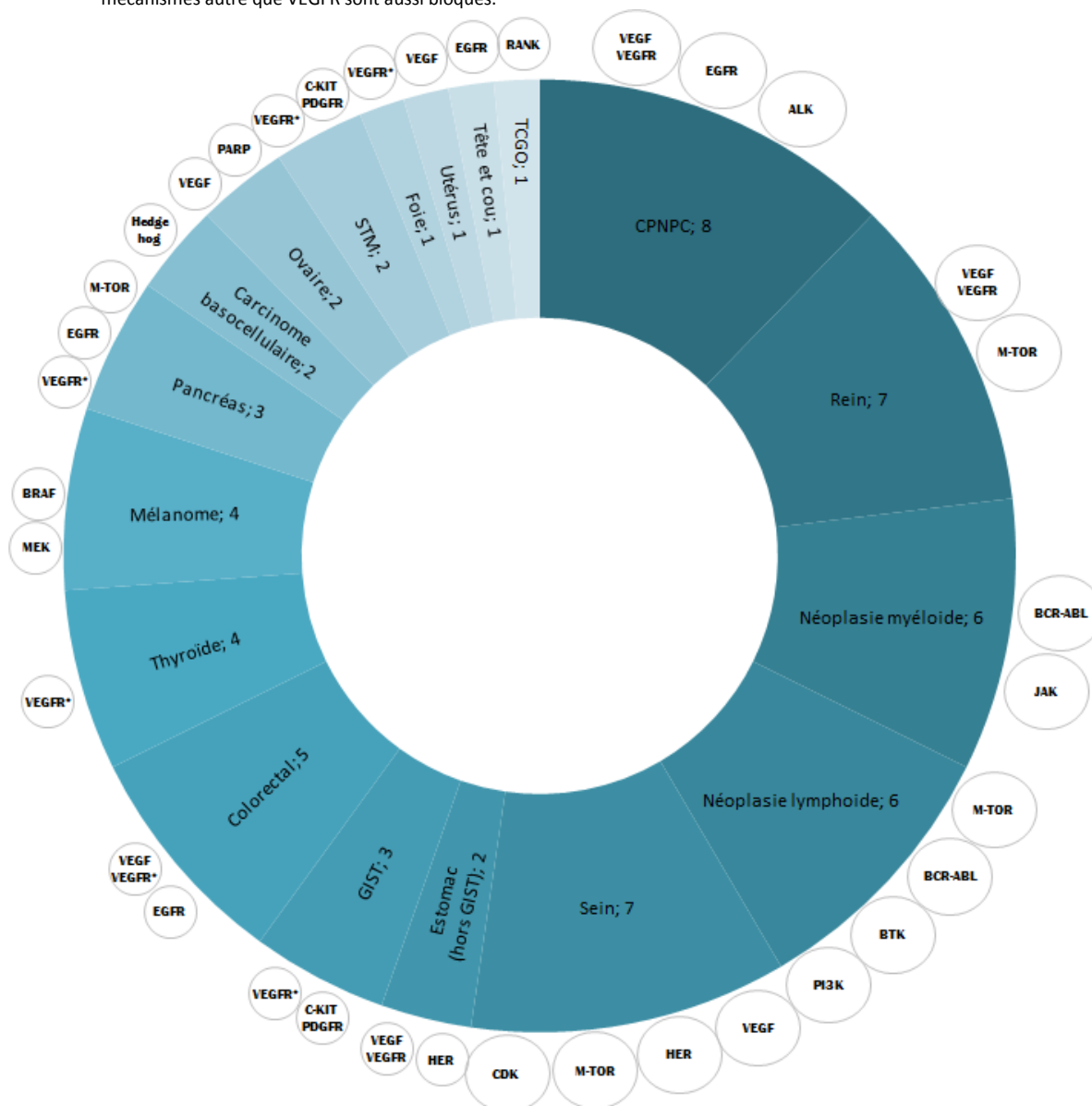
Les thérapies ciblées sont utilisées dans de nombreuses pathologies cancéreuses : 16 localisations en oncologie solide sont concernées ainsi que les hémopathies malignes myéloïdes et les hémopathies malignes lymphoïdes. Plusieurs thérapies ciblées peuvent être autorisées dans le traitement d'un même type de cancer.

18

localisations
concernées

FIGURE 7 Nombre de thérapies ciblées différentes ayant au moins une indication dans chaque localisation tumorale

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 autre que VEGFR sont aussi bloqués.



Abréviations : CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; GIST : tumeur stromale gastro-intestinale ; STM : sarcome des tissus mous ; TCGO : tumeur à cellules géantes de l'os.

Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

Le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein, les hémopathies malignes (néoplasies myéloïdes et lymphoïdes) et le cancer du sein sont les localisations disposant actuellement du plus grand nombre de thérapies ciblées autorisées pour leur traitement. Il faut souligner que les termes « néoplasies myéloïdes » et « néoplasies lymphoïdes » regroupent différentes entités pathologiques telles que leucémie myéloïde chronique (LMC), myélofibrose, leucémie lymphoïde chronique (LLC), lymphomes...

Des localisations tumorales ont bénéficié de la mise à disposition d'une ou plusieurs thérapies ciblées alors même que leur arsenal thérapeutique médicamenteux était très réduit voire inexistant ; par exemple :

- la prise en charge des GIST (*Gastro Intestinal Stroma Tumor*) non résécables ou métastatiques s'appuie désormais sur trois thérapies ciblées que sont l'imatinib, le sunitinib et le régorafénib autorisés respectivement en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne ;
- l'arsenal thérapeutique des cancers de la thyroïde a été complété par quatre thérapies ciblées que sont le cabozantinib et le vandetanib en traitement des cancers médullaires de la thyroïde localement avancé ou métastatique, ainsi que le sorafenib et le lenvatinib dans les carcinomes thyroïdiens différenciés réfractaires à l'iode radioactif ;
- le dénosumab est le seul médicament autorisé pour le traitement de tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables, pathologie rare et qui concerne principalement des enfants et adolescents.

Malgré cet éventail de localisations tumorales visées par les thérapies ciblées, quelques localisations tumorales ne disposent fin 2015 d'aucune thérapie ciblée dans leur arsenal thérapeutique :

- les tumeurs du système nerveux central⁷ et le cancer du poumon à petites cellules ne sont traitées par aucune thérapie ciblée alors même que leurs arsenaux thérapeutiques bénéficieraient avantageusement d'être complétés compte tenu du pronostic sombre de ces maladies ;
- le cancer de la prostate n'est pas non plus visé par les thérapies ciblées. Toutefois, cette localisation a bénéficié ces dernières années d'un enrichissement notable de sa stratégie médicamenteuse par la mise sur le marché de deux hormonothérapies de nouvelle génération, d'un nouveau cytotoxique et d'un radionucléide.

L'offre des thérapies ciblées reste également très limitée dans certaines localisations telles que tête et cou, utérus, foie.

2.2. NOMBRE DE LOCALISATIONS TUMORALES DIFFÉRENTES VISÉES PAR UNE MÊME MOLÉCULE

Bien que la majorité des thérapies ciblées soient autorisées dans un seul type de cancer (avec une ou plusieurs indications), une molécule peut être indiquée dans des localisations tumorales radicalement différentes. Huit molécules sont autorisées dans deux localisations distinctes ; trois molécules sont autorisées dans trois localisations distinctes ; deux molécules sont autorisées dans au moins quatre localisations distinctes (Figure 7).

13

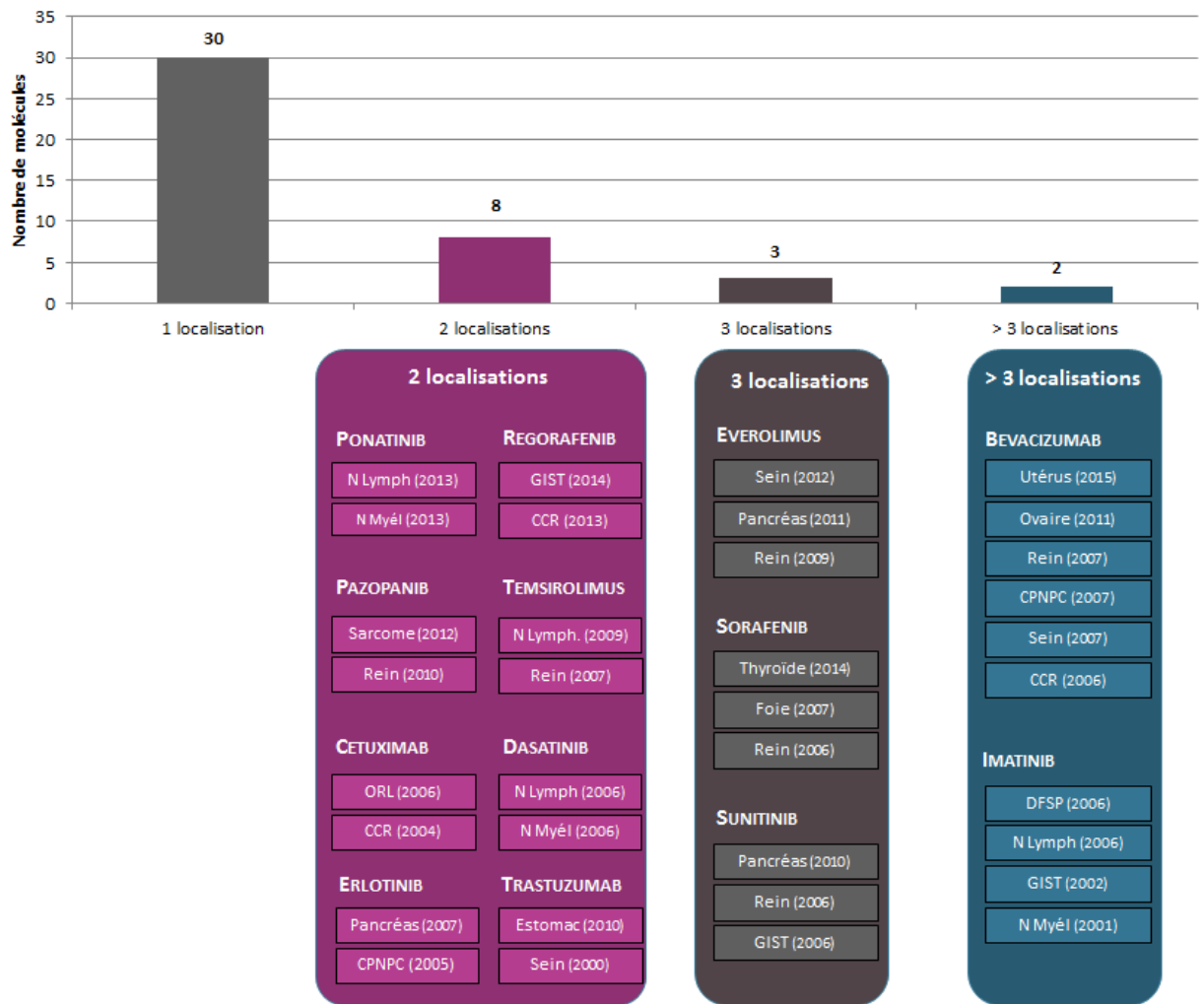
molécules sont actives dans plusieurs types de cancers

Ceci est le reflet de deux phénomènes :

- les thérapies ciblées peuvent inhiber des mécanismes oncogéniques qui sont communs à différentes pathologies cancéreuses : c'est par exemple le cas de l'angiogenèse. Le bévécizumab, un anticorps ciblant spécifiquement le VEGF est indiqué dans six tumeurs solides (utérus, ovaire, rein, poumon, sein et colorectal) ;
- une molécule peut agir sur différents mécanismes oncogéniques : c'est par exemple le cas de l'imatinib qui est utilisé comme inhibiteur de BCR-ABL dans le traitement de la LMC et inhibiteur de KIT et PDGFR dans le traitement du GIST.

⁷ Il faut noter que le bévécizumab est autorisé par la FDA dans le traitement des glioblastomes.

FIGURE 8 Thérapies ciblées utilisées dans plusieurs localisations tumorales



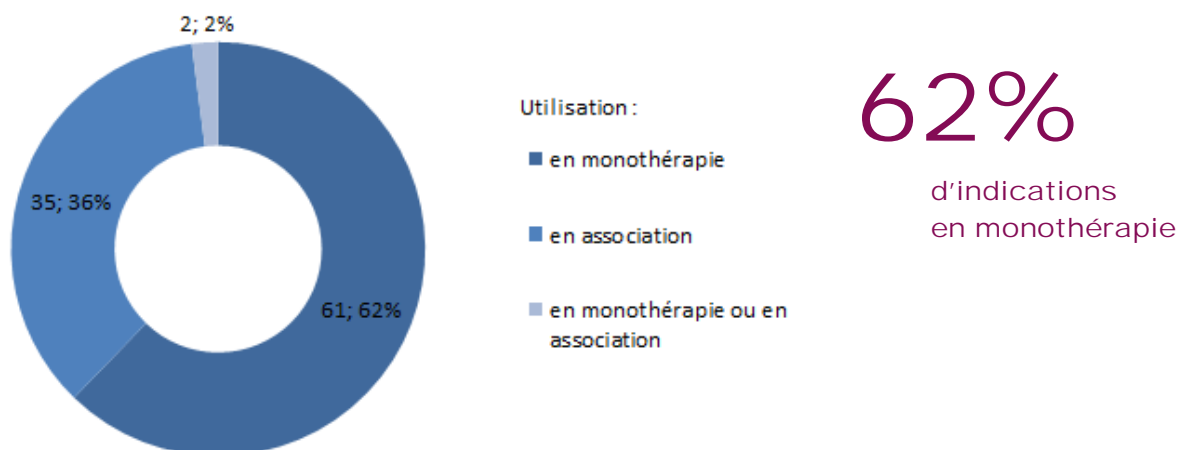
Abréviations : CCR : cancer colorectal ; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; DFSP : dermatofibrosarcome protuberans ; GIST : tumeur stromale gastro-intestinale ; N Lymph : néoplasie lymphoïde ; N Myél : néoplasie myéloïde

Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

2.3. MODALITÉS D'UTILISATION DES THÉRAPIES CIBLÉES

La majorité des thérapies ciblées sont utilisées en monothérapie, en particulier les inhibiteurs de protéine kinase.

FIGURE 9 Modalités d'utilisation des thérapies ciblées, en monothérapie ou en association, selon leurs indications thérapeutiques



Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

Les thérapies ciblées peuvent également être combinées à un traitement déjà disponible lorsque l'ajout de la thérapie ciblée a démontré une efficacité supérieure au traitement de référence utilisé seul. Il peut s'agir de :

- l'association concomitante d'une thérapie à une chimiothérapie cytotoxique (par exemple bévacizumab et doublet de platine dans le cancer de l'ovaire) ou immédiatement après une chimiothérapie cytotoxique⁸ (par exemple olaparib après un doublet de platine dans le cancer de l'ovaire) ;
- l'association de thérapies ciblées entre elles (par exemple trastuzumab et lapatinib) ;
- l'association d'une thérapie ciblée à une hormonothérapie (par exemple évérolimus et exémestane) ;
- l'association d'une thérapie ciblée à une immunothérapie spécifique (par exemple idéalisisib et rituximab).

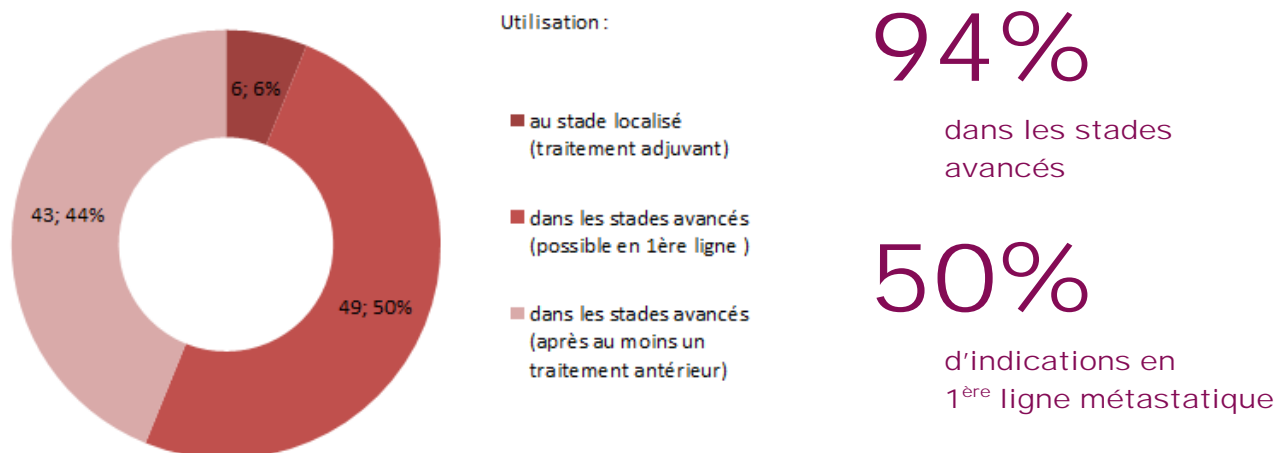
2.4. PLACES DES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les indications des thérapies ciblées intéressent quasi exclusivement des patients atteints d'une hémopathie ou d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique. Seules six indications thérapeutiques, portées par trois thérapies ciblées, sont autorisées en traitement adjuvant ou néoadjuvant (trastuzumab et pertuzumab dans le cancer du sein, imatinib dans les GIST).

Plus de la moitié des indications autorisent une utilisation chez le patient naïf de traitement (indication restreinte à la 1^{ère} ligne ou indication ne spécifiant pas la ligne de traitement).

⁸ Selon le principe de maintenance de switch

FIGURE 10 Moment d'utilisation des thérapies ciblées, en fonction du stade de la maladie, conformément à leurs indications thérapeutiques



Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

Par ailleurs, la connaissance des thérapies ciblées et notamment des mécanismes impliqués dans les échecs thérapeutiques s'accroît et des stratégies thérapeutiques adaptées sont maintenant autorisées pour y répondre. Plusieurs types de stratégies peuvent être distingués :

- en cas d'échec, poursuite de la même thérapie ciblée en association à une chimiothérapie cytotoxique (par exemple, bevacizumab dans le cancer colorectal) ou recours à une thérapie ciblée agissant sur la même voie mais appartenant à une autre classe (par exemple aflibercept en 2^{ème} ligne dans le cancer colorectal après échec d'un traitement par bevacizumab) ;
- en cas de résistance avérée, association de plusieurs thérapies ciblées agissant sur la même voie de signalisation (par exemple association lapatinib et trastuzumab dans le cancer du sein après échec d'un traitement par trastuzumab) ;
- afin d'éviter l'apparition précoce d'une résistance, association d'emblée de plusieurs thérapies ciblées agissant sur des voies de signalisation complémentaires (par exemple anti-BRAF et anti-MEK dans le mélanome) ;
- en cas de résistance, recours à une thérapie ciblée « *next generation* » également efficace contre les cellules résistantes ayant émergé dans la tumeur (par exemple ponatinib chez les patients ayant une LMC présentant la mutation T351I).

2.5. POPULATIONS CIBLES DES THÉRAPIES CIBLÉES AU SEIN DES LOCALISATIONS TUMORALES

Les populations cibles des thérapies ciblées sont hétérogènes et dépendent en premier lieu de l'incidence de la maladie, du stade et de la ligne de traitement concernés par l'indication.

Au sein d'une localisation tumorale, la présence d'une altération moléculaire conditionnant la prescription d'une thérapie ciblée scinde la population de patients atteints d'un cancer d'organe en plusieurs sous-populations. Les populations cibles des traitements seront d'autant plus restreintes que l'anomalie moléculaire est rare. On assiste à un phénomène de fragmentation des maladies. Ce phénomène n'existe pas dans le cancer du rein (thérapies ciblées sans biomarqueur associé) ; il est à l'inverse prononcé dans le cancer du poumon non à petites cellules (thérapies ciblées avec biomarqueur associé).

Les cancers peuvent être fragmentés en fonction de la présence d'altérations moléculaires, parfois rares.

Les inhibiteurs de ALK intéressent 1 à 2 % des patients ayant un CPNPC.

- **Exemples des thérapies ciblées autorisées dans le cancer du rein :** sept thérapies ciblées sont autorisées fin 2015 et agissent sur deux mécanismes oncogéniques : deux inhibiteurs de m-TOR et cinq anti-angiogéniques. Ces thérapies ciblées s'adressent à tous les patients (sans restriction à une anomalie moléculaire) et à différentes lignes de traitement du cancer du rein à un stade avancé. Quelques-unes de ces thérapies ciblées sont indiquées dès la 1^{ère} ligne de traitement des stades avancés tandis que d'autres sont réservées aux patients en échec d'un traitement antérieur, notamment après une thérapie ciblée anti-VEGF.

En conséquence, les populations cibles sont relativement importantes par rapport à l'incidence de la maladie. Les populations cibles des thérapies ciblées indiquées en 1^{ère} ligne du cancer du rein avancé sont de l'ordre de 5 500 nouveaux patients par an. Au-delà, elles s'échelonnent entre 1000 et 3 500 nouveaux patients par an (Figure 10)

Dans le cancer du rein, les thérapies ciblées sont une option potentiellement efficace chez une proportion significative de patients atteints par la maladie (environ la moitié).

- **Exemples des thérapies ciblées dans le cancer du poumon :** sept thérapies ciblées sont autorisées fin 2015 dans le cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé et agissent sur trois mécanismes oncogéniques : trois inhibiteurs de l'EGFR, deux inhibiteurs de ALK, deux anti-angiogéniques.

Les anti-angiogéniques s'adressent à une population large, non restreinte à une anomalie moléculaire. Cependant, leurs utilisations sont restreintes à une histologie particulière : les cancers non à prédominance épidermoïde. La population cible du bévécizumab se situe entre 6 000 et 7 000 nouveaux patients par an (1^{ère} ligne de traitement des stades avancés, histologie non à prédominance épidermoïde).

Les inhibiteurs d'EGFR et d'ALK s'adressent à des populations définies par la présence d'une anomalie moléculaire⁹. Parmi les cancers du poumon non à petites cellules, ces anomalies sont peu fréquentes voire rares. Elles sont par ailleurs généralement mutuellement exclusives, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas coexister chez un même patient. La population cible des ITK ciblant EGFR se situe entre 2300 et 3300 nouveaux patients par an (1^{ère} ligne de traitement des stades avancés en présence de la mutation EGFR). La population cible du crizotinib est de l'ordre de 600 nouveaux patients par an (2^{ème} ligne de traitement¹⁰ des stades avancés en présence d'un réarrangement ALK) ; celle du céritinib de 400 nouveaux patients par an (3^{ème} ligne de traitement des stades avancés en présence d'un réarrangement ALK) (Figure 11).

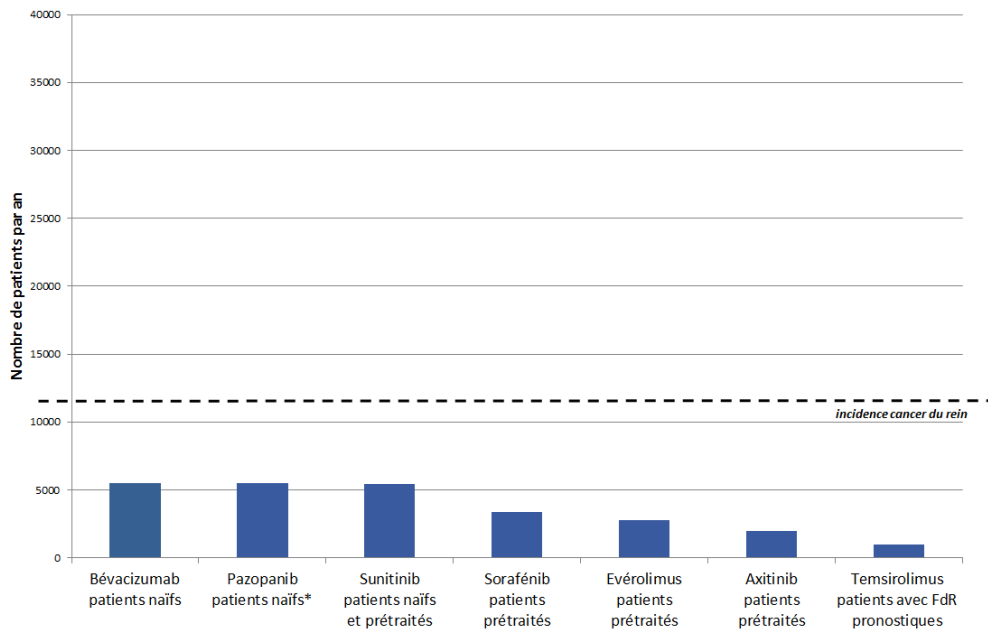
⁹ L'erlotinib a deux indications « historiques » non conditionnées par la présence d'une mutation activatrice de l'EGFR.

¹⁰ Fin 2015, le traitement de 1^{ère} ligne n'est pas remboursé pour le crizotinib.

Dans le cancer du poumon, les thérapies ciblées sont une option potentiellement efficace chez une faible proportion de patients atteints par la maladie compte tenu de leurs utilisations restreintes aux stades avancés, à certaines histologies ou à la présence d'altérations moléculaires. Elles sont parfois des options proposées qu'à une proportion marginale de personnes (1 à 2 % pour les inhibiteurs d'ALK, fin 2015).

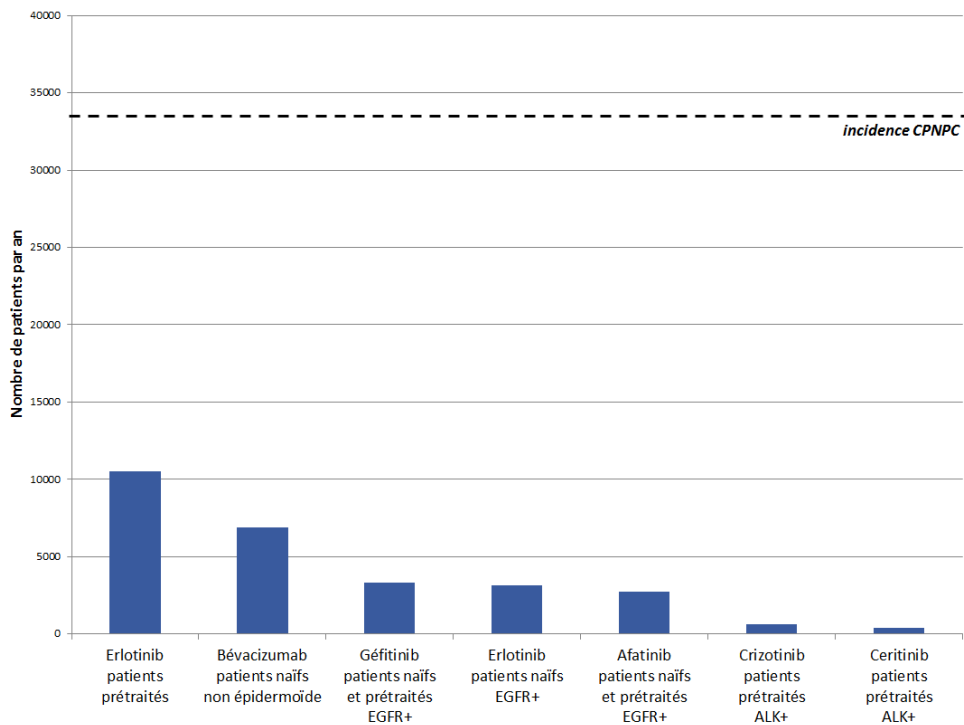
FIGURE 11 Populations cibles des thérapies ciblées indiquées dans le traitement du cancer du rein

* pazopanib est également indiqué en 2^{ème} ligne mais n'est pas remboursé dans cette situation



Source HAS/INCa. Traitement INCa 2015

FIGURE 12 Populations cibles des thérapies ciblées indiquées dans le traitement du cancer du poumon



Source HAS/INCa. Traitement INCa 2015

3. TAUX DE RÉPONSE DES THÉRAPIES CIBLÉES

NOTE SUR LE TRAITEMENT DES DONNÉES

Les taux de réponse retenus sont ceux observés dans les études pivotales évaluées par l'EMA. Lorsque plusieurs taux de réponse étaient disponibles pour une même étude, la priorité a été donnée aux taux de réponse ayant été utilisés comme critères de jugement principal, aux taux de réponse évalués par un comité indépendant de réévaluation, aux taux de réponse présentés dans le résumé de l'étude pivotale proposée par l'EMA, aux taux de réponses mesurés dans la sous-population de l'indication la plus grande.

LIMITES

La définition du taux de réponse et les modalités d'estimation de ces taux sont hétérogènes entre les différents essais. En oncologie solide, la réponse était le plus souvent déterminée par la méthode RECIST basée sur l'évolution de la taille de la lésion tumorale considérée. Dans les hémopathies malignes, la réponse était déterminée selon d'autres échelles (par exemple critère IWG, critère IWCLL pour la LLC, MCyR ou MaHR...). Les taux de réponse ont été mesurés dans des situations thérapeutiques hétérogènes ; celles-ci ayant un impact sur le niveau de réponse attendu (par exemple, il est probable que le taux de réponse associé à une molécule soit meilleur lorsque cette molécule est utilisée chez des patients naïfs de traitement par rapport à une utilisation chez des patients en impasse thérapeutique). Pour ces raisons, les taux de réponse ne permettent pas de comparer les thérapies ciblées entre elles.

En outre, le taux de réponse est le plus souvent un critère intermédiaire d'efficacité et non un critère de substitution validé (absence de corrélation démontrée entre taux de réponse et survie). Pour cette raison, les taux de réponse ne sont pas le reflet exact de l'apport thérapeutique des molécules utilisées en vie réelle.

Le taux de réponse est un critère intermédiaire de l'efficacité des traitements anticancéreux qui mesure leur activité. Il a l'avantage d'estimer précocement l'apport thérapeutique d'un traitement pour un individu donné et n'est influencé ni par les lignes ultérieures de traitements, ni par l'espérance de vie des patients.

En dépit des limites existantes (cf. encadré ci-dessus), il est intéressant de souligner que sur les 35 essais pivotals ayant évalué une thérapie ciblée en monothérapie et pour lesquelles un avis favorable de l'EMA a été rendu entre 2010 et 2015¹¹, les taux de réponse rapportés étaient supérieurs à 50 % dans 11/35 essais et compris entre 30 et 50 % dans 10/35 essais (Figure 12, gauche).

Ainsi, quelques thérapies ciblées ont permis à elles seules (utilisation en monothérapie) d'obtenir une réponse chez plus d'un patient traité sur deux :

- en oncologie solide, sur la période 2010-2015, il s'agissait de thérapies ciblées agissant sur RANK-L dans les tumeurs à cellules géantes de l'os, sur ALK dans le poumon, sur EGFR dans le poumon, sur BRAF dans le mélanome et d'une thérapie ciblée multi-kinase dans la thyroïde ;
- en hématologie, sur la période 2010 - 2015, il s'agissait de thérapies ciblées agissant sur BCR-ABL dans la LMC, sur BTK dans le lymphome à cellules du manteau ou sur PI3δ (dans le lymphome folliculaire).

Dans **31%**
des essais pivots
évaluant une TC en
monothérapie,
une réponse a été
observée chez plus de
la moitié des patients

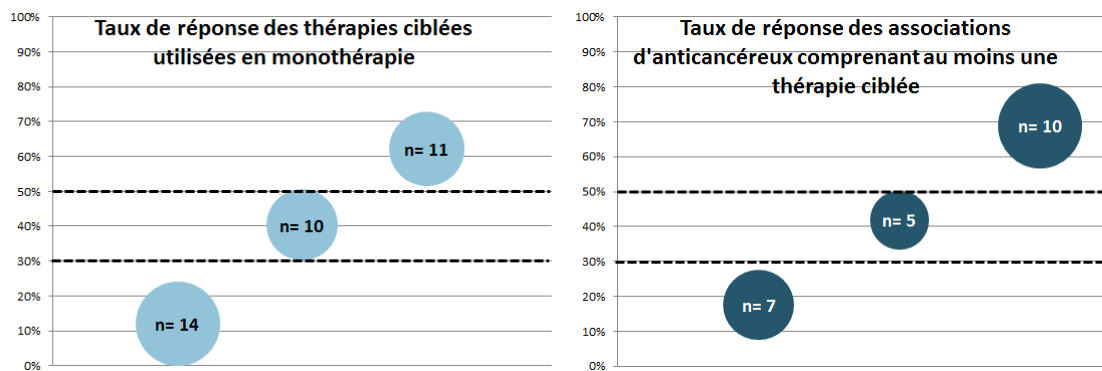
¹¹ Cas particuliers des indications sous tendues par plusieurs études pivotales : les taux de réponse du cétuximab dans le cancer colorectal ont été extraits des études pivotales OPUS (indication en 1^{ère} ligne) et CRYSTAL (indication en 2^{ème} ligne); les taux de réponse du panitumumab ont été extraits des études pivotales PRIME (indication en 1^{ère} ligne) et PEETERS (indication en 2^{ème} ligne); le taux de réponse du ruxolitinib dans la myélofibrose a été extrait de l'étude COMFORT I.

Parmi les 22 essais pivots ayant évalué une association comprenant au moins une thérapie ciblée et pour lesquelles un avis favorable de l'EMA a été rendu entre 2010 et 2015, les taux de réponse rapportés étaient supérieurs à 50 % dans 10/22 essais et compris entre 30 et 50 % dans 5/22 essais (Figure 13, droite).

Dans **45%**
des essais pivots évaluant une TC en association, une réponse a été observée chez plus de la moitié des patients

FIGURE 13 Taux de réponse rapportés dans les essais pivots ayant évalué une thérapie ciblée en monothérapie (à gauche) ou ayant évalué une thérapie ciblée en association à un ou plusieurs médicaments anticancéreux (à droite) et pour lesquelles un avis favorable de l'EMA a été rendu entre 2010 et 2015

Les taux de réponse ont été classés dans trois catégories définies *a priori* : « taux de réponse < 30% », « taux de réponse compris entre 30 et 50 % » et « taux de réponse > 50% ». Le nombre d'essais pivots associé est indiqué à l'intérieur des bulles.



Source EMA. Traitement INCa 2015

Il faut souligner que fin 2015 aucune thérapie ciblée n'a été associée à un taux de réponse égal ou proche de 100 %, y compris lorsque la population est ciblée grâce à un test compagnon. De ce fait, s'il est admis qu'un résultat négatif du test compagnon permet de prédire une absence de réponse chez les patients, un résultat positif ne garantit pas avec certitude une réponse au traitement.

4. EFFETS INDÉSIRABLES DES THÉRAPIES CIBLÉES

Bien que non directement cytotoxiques et en dépit d'une action en théorie spécifiquement dirigée sur les mécanismes oncogéniques, les thérapies ciblées ne sont pas dénuées d'effets indésirables ; certains sont potentiellement sévères. Ces effets indésirables peuvent être d'un type différent de ceux habituellement rencontrés avec les cytotoxiques et concernent de nombreux systèmes d'organes. Il peut s'agir d'effets cardiovasculaires, ophtalmiques, cutanés, pulmonaires, hématologiques...

Le profil d'effets indésirables des thérapies ciblées dépend en partie des voies pharmacologiques sur lesquelles elles agissent.

- Il existe des « effets classes » communs à tous les agents d'une même classe thérapeutique dont la sévérité et la fréquence varient en fonction de la molécule prescrite (par exemple : tous les ITK ciblant BCR-ABL sont potentiellement associés à une rétention hydrique, à des effets digestifs, à des douleurs musculo-tendineuses, à des éruptions cutanées...).

- Au sein d'une même classe, d'autres effets sont plus spécifiques d'une molécule et peuvent signifier le fait que la molécule est également capable d'agir sur d'autres voies pharmacologiques (par exemple, au sein des ITK ciblant BCR-ABL : le ponatinib peut être associé à une hypertension artérielle du fait de son activité anti-angiogénique, le dasatinib peut être associé à une hypertension artérielle pulmonaire du fait de son action sur la voie Src kinase).

Les thérapies ciblées sont prises au long cours afin de maintenir un blocage des mécanismes oncogéniques. En conséquence, les patients sont exposés en continu à ces traitements. Il peut alors exister un effet cumulatif des événements indésirables, impactant significativement la qualité de vie des patients. Ce phénomène peut nuire à l'adhésion du patient à son traitement.

DÉVELOPPEMENT ET ACCÈS AU MARCHÉ DES THÉRAPIES CIBLÉES

1. DESCRIPTION DES DÉVELOPPEMENTS CLINIQUES DES THÉRAPIES CIBLÉES SUR LA PÉRIODE 2010-2015

NOTE SUR LE TRAITEMENT DES DONNÉES

La description des développements cliniques a été réalisée sur la base des études pivotales sous-tendant les AMM et extensions d'indications enregistrées entre 2010 et 2015. Lorsque plusieurs études pivots ont été évaluées par l'EMA pour une même indication d'un médicament, une seule étude pivotale a été considérée. Il a été choisi de s'intéresser aux études OPUS (indication en 1^{ère} ligne dans le cancer colorectal) et CRYSTAL (indication en 2^{ème} ligne dans le cancer colorectal) pour le cétuximab ; sur l'étude PRIME (indication en 1^{ère} ligne) pour le panitumumab ; sur l'étude COMFORT I pour le ruxolitinib (indication dans la myélofibrose), sur l'étude NEOSPHERE pour le pertuzumab (indication en néoadjuvant), sur l'étude BCIRG006 pour le trastuzumab (indication en adjuvant dans le sein).

L'AMM repose sur l'évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA) de données de qualité pharmaceutique, de données précliniques et de données cliniques. L'étude pivot est l'étude majeure du dossier d'AMM à partir de laquelle est défini le rapport bénéfice-risque du médicament ainsi que l'indication thérapeutique autorisée.

1.1. SCHÉMA DES ÉTUDES PIVOTS

Le relevé des caractéristiques des études pivots des indications enregistrées entre 2010 et 2015 permet d'identifier plusieurs schémas d'étude pour le développement clinique de thérapies ciblées. Le descriptif proposé porte sur 57 études : 36 études ayant évalué une thérapie ciblée utilisée en monothérapie et 21 études ayant évalué une thérapie ciblée utilisée en association à d'autres médicaments anticancéreux.

19%

d'essais non
comparatifs

23%

d'essais versus
placebo seul

Lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie, les données d'utilisation sont majoritairement issues d'essais non comparatifs ou utilisant comme comparateur un placebo (n=24, dont 11 sont non comparatifs) ; moins souvent elles sont issues d'essais utilisant comme comparateur un traitement actif (n=12).

Lorsqu'elles sont utilisées en association à un traitement de référence, les données sont issues d'essais comparant cette association au même traitement de référence utilisé seul ou associé à un placebo (n=21).

L'évaluation de l'efficacité des thérapies ciblées s'appuie le plus souvent sur l'estimation de la survie sans progression ou d'un taux de réponse. La survie globale était le critère ou le co-critère de jugement principal dans une minorité de cas (16 %).

La SG est le seul critère
de jugement principal pour

16% des essais

1.2. POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PIVOTS

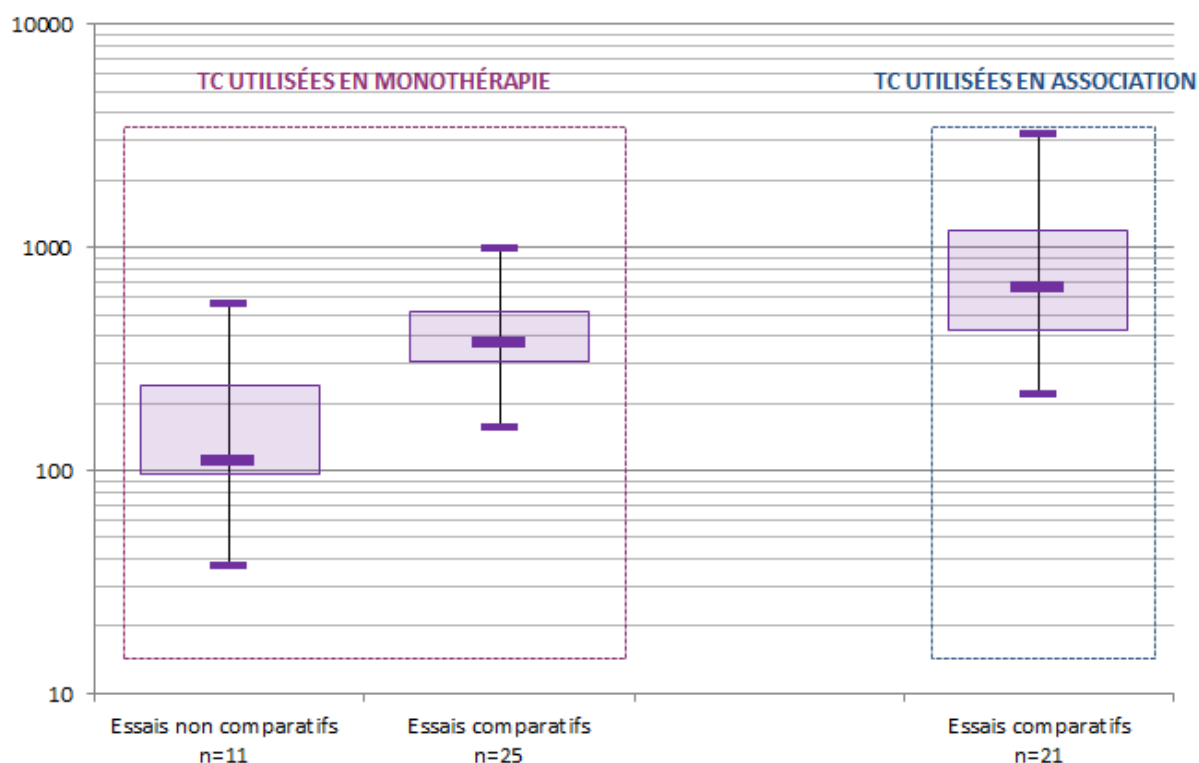
Le nombre de patients inclus dans les études ayant permis l'enregistrement des indications des thérapies ciblées est extrêmement variable.

Sur la période 2010-2015, le nombre médian de patients inclus dans les essais pivots ayant évalué de façon non comparative des thérapies ciblées en monothérapie a été de 111, avec un minimum de 32 patients (évaluation du dénsumab dans les tumeurs à cellules géantes de l'os, une maladie rare). Il était de 695 patients (médiane) lorsqu'il s'agissait d'essais pivots évaluant de façon comparative des thérapies ciblées utilisées en association à un traitement de référence, avec un maximum de 3222 patients (évaluation du trastuzumab en adjuvant dans le cancer du sein).

Le nombre de patients inclus varie de

32 à 3222

FIGURE 14 Nombre de patients inclus dans les essais pivots des thérapies ciblées sur la base des indications accordées par l'EMA entre 2010 et 2015



Source EMA. Traitement INCa 2015

Sur la période 2010-2015, la majorité des essais ayant évalué une thérapie ciblée disposant d'un biomarqueur associé à son autorisation de mise sur le marché a inclus exclusivement des patients présentant l'anomalie moléculaire d'intérêt. Il s'agissait des études ayant évalué les ITK ciblant EGFR, ALK, BRAF ou MEK, ainsi que des ITK ou anticorps ciblant HER.

Moins souvent, les essais ont inclus des patients présentant ou ne présentant pas l'anomalie moléculaire. La restriction de l'indication aux patients présentant l'anomalie moléculaire a été motivée par des analyses exploratoires *post hoc*¹²; il s'agissait des études ayant évalué les anticorps anti-EGFR et un inhibiteur de PARP.

¹² Il s'agit d'analyses comparatives de sous-groupes identifiés *a posteriori* de l'essai clinique et qui ne sont pas prévues dans le design initial de l'étude

Aucune étude pivot n'a étudié de façon prospective l'interaction marqueur/traitement (cf. point d'information sur les modalités d'évaluation du caractère prédictif et de l'utilité des biomarqueurs).

POINT SUR LES MODALITÉS D'ÉVALUATION DU CARACTÈRE PRÉDICTIF ET DE L'UTILITÉ DES BIOMARQUEURS^{13,14,15,16}

En France, une évaluation des tests de biomarqueurs (tests compagnons et tests diagnostiques) est réalisée par la HAS en vue de leur remboursement. Il y a trois niveaux de validation d'un test de biomarqueur : la validité analytique, la validité clinique et l'utilité clinique. Concernant le dernier point, trois conditions sont requises pour démontrer l'utilité clinique d'un test :

- le marqueur identifié par le test doit modifier l'effet du traitement (existence d'une interaction « marqueur/traitement ») ;
- le traitement doit être efficace chez les patients marqueur (+) ;
- le traitement doit être sans intérêt clinique chez les patients marqueur (-).

Ainsi, la HAS a précisé que le seul schéma permettant réellement de démontrer l'utilité clinique d'un test identifiant un marqueur présumé prédictif et le caractère ciblé d'une molécule est celui d'une étude d'« interaction marqueur/traitement ». Dans ce type d'étude, l'efficacité du médicament est étudiée de la même façon dans la sous-population de patients présentant (marqueur +) ou ne présentant pas (marqueur -) l'anomalie moléculaire d'intérêt. Une randomisation est réalisée dans chaque sous-population pour attribuer aux patients soit le traitement expérimental soit le traitement de référence.

2. ACCÈS AU MARCHÉ DES THÉRAPIES CIBLÉES

2.1. SMR ET ASMR DES THÉRAPIES CIBLÉES

NOTE SUR LE TRAITEMENT DES DONNÉES

Lorsqu'une indication thérapeutique a fait l'objet de plusieurs niveaux de SMR ou d'ASMR lors de la même évaluation (par exemple en fonction de sous-populations distinctes), le meilleur niveau de SMR ou d'ASMR a été retenu. Lorsqu'une indication a fait l'objet d'une réévaluation, le dernier niveau de SMR ou d'ASMR a été retenu.

Parmi les avis de la Commission de la Transparence publiés fin 2015, 92 concernent des indications octroyées à des thérapies ciblées dans le traitement du cancer. Sur la base de ces avis, 95 % des indications ont reçu un avis favorable à leur prise en charge : 87 % ont eu un SMR important, 6 % un SMR modéré et 2 % un SMR faible.

95%

des SMR suffisant

¹³ HAS. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Guide méthodologique. Février 2014.

¹⁴ Tajik P, Zwiderman AH, Mol BW, Bossuyt PM. Trial designs for personalizing cancer care: a systematic review and classification. Clin Cancer Res. 2013 Sep 1;19(17):4578-88.

¹⁵ Fridlyand J, Simon RM, Walrath JC, Roach N, Buller R, Schenkein DP, Flaherty KT, Allen JD, Sigal EV, Scher HI. Considerations for the successful co-development of targeted cancer therapies and companion diagnostics. Nat Rev Drug Discov. 2013 Oct;12(10):743-55.

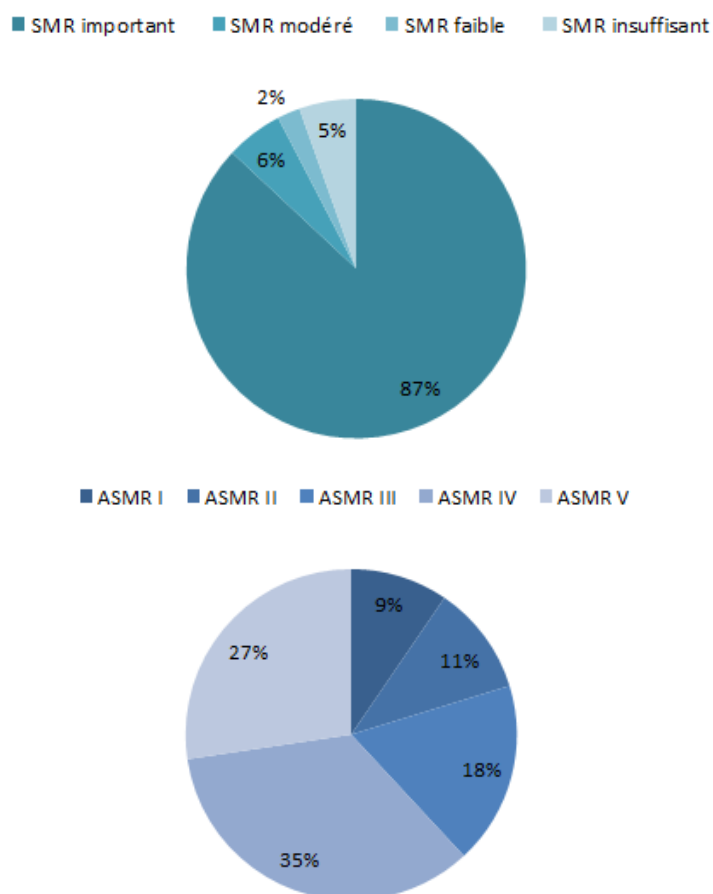
¹⁶ Freidlin B, Korn EL. Biomarker enrichment strategies: matching trial design to biomarker credentials. Nat Rev Clin Oncol. 2014 Feb;11(2):81-90.

À ce jour, seules 5 indications (5 %) ont fait l'objet d'un service médical rendu (SMR) insuffisant sur l'ensemble de leurs populations cibles et ne peuvent bénéficier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Il s'agit de l'erlotinib en association à la gemcitabine dans le cancer du pancréas, de l'erlotinib dans le traitement de maintenance chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules sans restriction sur la mutation EGFR, du dasatinib dans le traitement de la LMC chez les patients naïfs de traitement, du nintédanib en association au docétaxel dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du ramucirumab en monothérapie dans le cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne.

Une amélioration du service médical rendu (ASMR) est le plus souvent reconnue aux indications portées par les thérapies ciblées. Parmi les indications qui font l'objet d'un avis de la transparence publié, 9 % ont obtenu une ASMR I (majeure), 11 % une ASMR II (importante), 18 % une ASMR III (modérée), 35 % une ASMR IV (mineure). Une ASMR V (absence d'amélioration) a été octroyée dans 27 % des cas¹⁷.

38%
ASMR I à III

FIGURE 15 Répartition des SMR (en haut) et des ASMR (en bas) accordées aux indications des thérapies ciblées disposant d'un avis de la transparence publié



Source HAS. Traitement INCa 2015

¹⁷ Le niveau d'ASMR a été qualifié de non évaluable pour trois indications du trastuzumab. Celles-ci n'ont pas été intégrées dans le calcul de répartition des ASMR présenté.

2.2. PRIX NÉGOCIÉS DES THÉRAPIES CIBLÉES

NOTE SUR LE TRAITEMENT DES DONNÉES

Les coûts d'acquisition mensuels (28 jours) ont été estimés sur la base des tarifs (en € HT) du conditionnement le plus gros et de la posologie standard recommandée par l'AMM. Lorsque plusieurs indications avec des posologies différentes coexistent pour un même médicament, la posologie retenue est celle correspondant à l'indication thérapeutique avec la population cible la plus importante. Pour les posologies exprimées en mg/kg ou en mg/m², les calculs 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 sont faites sur la base de tarifs (prix faciaux) et ne tiennent pas compte d'éventuelles remises du laboratoire pharmaceutique prévues par les négociations avec le CEPS.

La majorité des TC a fait l'objet d'une négociation de prix avec le CEPS

Seuls les médicaments dispensés en ambulatoire (officine et rétrocession) et les médicaments inscrits sur la liste en sus font l'objet d'une négociation entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques afin d'administrer un prix (tarif) au médicament. La liste des médicaments autorisés est disponible en annexe 1 et précise si ceux-ci sont inscrits ou non sur la liste en sus.

En pratique, la majorité (29/40) des thérapies ciblées dispose d'un prix administré. Parmi les thérapies ciblées ne disposant pas d'un prix fin 2015 (Tableau 5) :

- 1 thérapie ciblée administrée par voie injectable n'est pas inscrite sur la liste en sus,
- 1 thérapie ciblée par voie orale a reçu un avis défavorable à son remboursement,
- 3 thérapies ciblées par voie orale ne font pas l'objet d'un avis publié de la Commission de la Transparence,
- 6 thérapies ciblées sont en attente d'un prix négocié.

TABLEAU 5 Thérapies ciblées ne disposant pas d'un prix fin 2015

MOLÉCULES	SECTEUR	DATE AMM	AVIS DE LA TRANSPARENCE	LISTE EN SUS
ramucirumab	hôpital	19/12/2014	17/06/2015	non inscrit
nintédanib	ville	21/11/2014	01/07/2015 (SMR insuffisant)	non applicable
lenvatinib	ville	28/05/2015	non publié	non applicable
tramétinib	ville	30/06/2014	non publié	non applicable
sonidegib	ville	14/08/2015	non publié	non applicable
cabozantinib	ville	21/03/2014	03/12/2014	non applicable
ponatinib	ville	01/07/2013	21/01/2015	non applicable
olaparib	ville	16/12/2014	03/06/2015	non applicable
ibrutinib	ville	21/10/2014	17/06/2015	non applicable
idélalisib	ville	18/09/2014	17/06/2015	non applicable
ceritinib	ville	06/05/2015	07/10/2015	non applicable

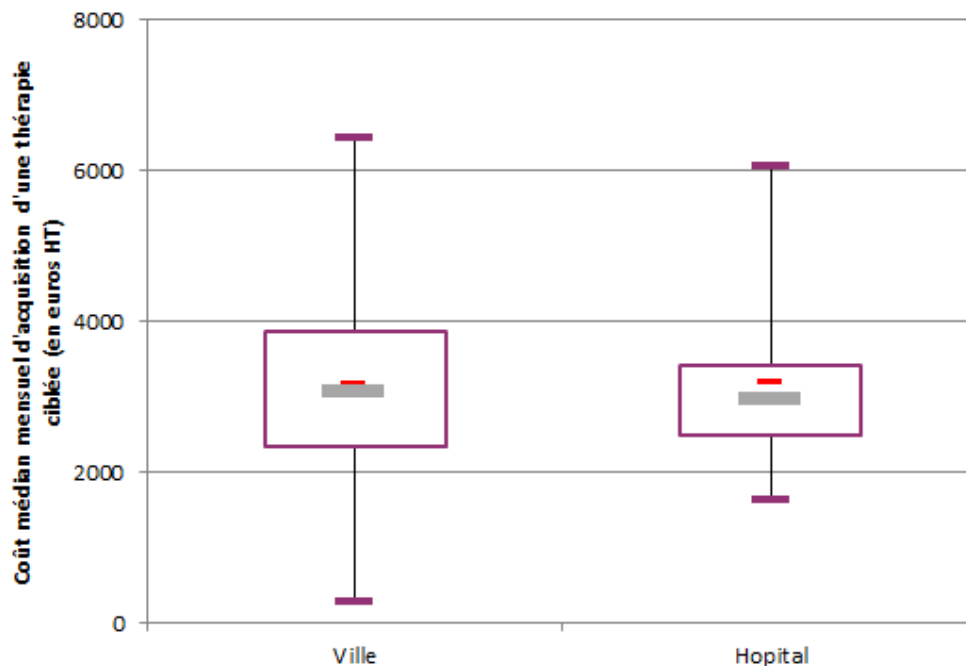
Le coût mensuel moyen d'acquisition de traitement des TC est d'environ

3200€

En ville comme à l'hôpital, les coûts mensuels de traitement par thérapie ciblée apparaissent relativement élevés. Le coût mensuel d'acquisition des thérapies ciblées destinées à la ville et destinées à l'hôpital est très proche : il est en moyenne de 3 180 euros HT à l'hôpital et de 3 190 euros HT en ville.

Quelques thérapies ciblées ont des coûts mensuels d'acquisition qui dépassent les 6 000 euros HT par mois de traitement pour des médicaments pris au long cours (jusqu'à progression de la maladie). Il s'agit en ville du vémurafénib et du dabrafénib et à l'hôpital du trastuzumab emtansine (Figure 15).

FIGURE 16 Coût d'acquisition médian (en gris) et moyen (en rouge) par mois des thérapies ciblées disposant d'un tarif administré en ville et à l'hôpital



Fin 2015, 15 thérapies ciblées sur 29 ont fait l'objet d'au moins une diminution de prix par le CEPS par rapport à leur tarif initial. Parmi elles, quelques-unes ont fait l'objet de plusieurs diminutions successives de prix, notamment les thérapies ciblées les plus anciennes et celles inscrites sur la liste en sus. C'est le cas du bévacizumab (5 diminutions), du cétuximab (4 diminutions) et du trastuzumab (3 diminutions).

Le taux de diminution par rapport au prix initial a été en moyenne de 9,5 % (5 % - 22,5 %) pour les thérapies ciblées dispensées en officine et de 16,8 % (7,9 % - 28,7 %) pour les thérapies ciblées de la liste en sus à l'hôpital.

Il faut souligner que la commercialisation en 2015 du dabrafénib, un anti-BRAF « *me-too* », s'est accompagnée d'une diminution du prix du vémurafénib, le premier anti-BRAF disponible, de 22,5 %. Le coût mensuel d'acquisition du vémurafénib est ainsi passé de 8 300 euros (prix initial du 2 février 2013) à 6 436 euros (prix diminué le 1^{er} janvier 2015).

L'imatinib est la seule molécule pour laquelle des médicaments génériques ont été autorisés (octroi d'AMM du premier générique le 8 janvier 2013). Cependant, aucun de ces médicaments génériques de l'imatinib n'est commercialisé à ce jour.

2.3. ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DES THÉRAPIES CIBLÉES

POINT SUR L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE^{18,19,20}

Le décret du 2 octobre 2012 s'impose aux industriels du médicament et du dispositif médical depuis le 3 octobre 2013 dans le cadre de leur dépôt de demandes d'inscription de leurs produits sur les listes de produits remboursables. Il prévoit que l'évaluation économique des produits de santé doit être réservée à ceux qui satisfont aux deux conditions cumulatives suivantes :

- une revendication (ou confirmation) d'une ASMR de niveau I, II ou III ;
- 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 incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.

La notion « d'impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie » a été précisée par le Collège de 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 lors que le chiffre d'affaires du produit est supérieur ou égal à 20 millions d'euros annuels TTC.

Par ailleurs, le Collège s'est réservé 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, 22 médicaments anticancéreux dont 10 thérapies ciblées ont fait l'objet d'un avis publié du Collège de la Haute Autorité de santé sur leur impact sur les dépenses d'Assurance maladie (cf. point d'information sur l'évaluation économique) :

- pour 12 d'entre eux, le Collège a constaté un impact significatif. Cinq étaient des thérapies ciblées ; il s'agissait du tramétinib, de l'ibrutinib, de l'idélalisib, du trastuzumab-emtansine et du panitumumab. Seul le trastuzumab-emtansine a fait l'objet d'un avis d'efficacité publié ;
- pour 10 d'entre eux, le Collège a constaté l'absence d'impact significatif. Cinq étaient des thérapies ciblées ; il s'agissait du régorafénib, du céritinib, du ramucirumab, de l'olaparib et du cabozantinib.

¹⁸ Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé.

¹⁹ Courrier HAS / CEPS du 24 septembre 2013 relatif au dispositif d'évaluation médico-économique

²⁰ Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la HAS relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III

COÛT DES THÉRAPIES CIBLÉES

1. DONNÉES DE VENTE (2012-2014)

NOTE SUR LE TRAITEMENT DES DONNÉES

Les données de vente ont été collectées et agrégées par l'ANSM en tenant compte de la classification proposée par l'INCa. Elles sont exhaustives (elles intègrent notamment les médicaments anticancéreux remboursés dans les GHS). Les données de vente de l'année 2015 n'étaient pas disponibles au moment de l'analyse.

LIMITES

Ces données ne permettent pas de discriminer les utilisations de traitements classés comme anticancéreux qui sont faites dans des pathologies non cancéreuses.

Les TC
représentent
1,7Md€
de ventes annuelles
soit
47,3%
des ventes de tous les
anticancéreux

En 2014, les ventes des médicaments anticancéreux ont représenté 3,5 milliards d'euros au total, quel que soit le secteur où ils sont utilisés (hôpital ou ville) et leurs modalités de financement (liste en sus, GHS, rétrocession, officine).

Parmi l'ensemble des ventes des médicaments anticancéreux en ville et à l'hôpital et exprimées en euros, la classe des thérapies ciblées est celle qui a été la plus vendue sur la période 2012-2014. Le montant des ventes des thérapies ciblées sur l'année 2014 s'est élevé à 1,70 milliard d'euros correspondant à 47,3 % des ventes de tous les médicaments anticancéreux. Par rapport à l'année 2013, l'évolution des ventes liées aux thérapies ciblées a été de +8,1 % ; celle liées à l'ensemble des anticancéreux a été de +8,9 % (Figure 16).

Les ventes des thérapies ciblées représentaient 8,4 % des ventes de médicaments aux officines (sur la base des prix fabricant HT, toutes remises déduites) et 27,8 % des ventes de médicaments aux collectivités (sur la base des prix de cessions effectifs).

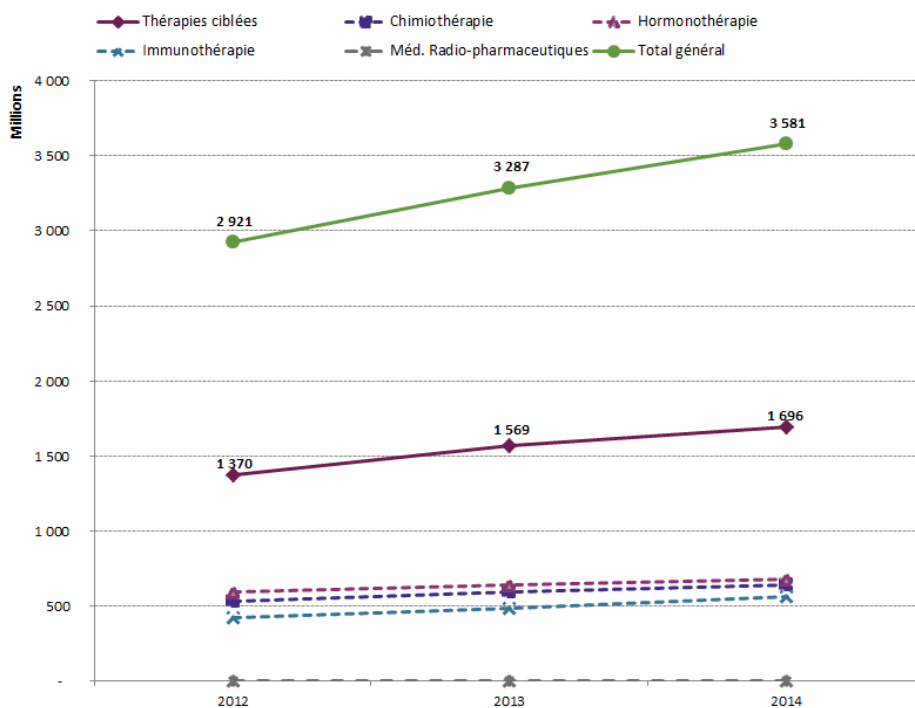
Alors que les ventes d'hormonothérapies ont quasi exclusivement été réalisées en ville et que les ventes d'immunothérapies ont quasi exclusivement été réalisées à l'hôpital, les thérapies ciblées sont vendues aussi bien en ville qu'à l'hôpital (entre 40 % et 50 % du nombre de boîtes de thérapies ciblées vendues en ville). Les chimiothérapies conventionnelles ont aussi été vendues sur les deux secteurs mais de façon nettement plus importante à l'hôpital (Figure 17).

Environ

1 sur **2**

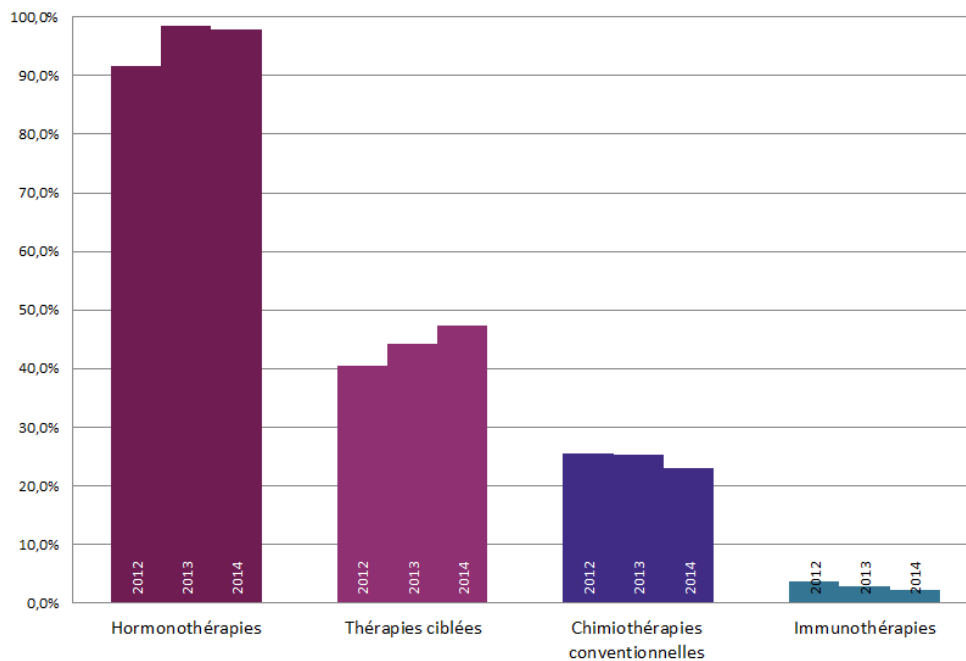
dispensation de TC
se fait en ville

FIGURE 17 Montants des ventes annuelles de médicaments anticancéreux en ville et à l'hôpital



Source ANSM. Traitement INCa 2015

FIGURE 18 Pourcentage des ventes réalisées en ville par classe pharmacologique, en boîtes



Source ANSM. Traitement INCa 2015

2. DONNÉES DE REMBOURSEMENT (2012-2014)

2.1. DONNÉES DE REMBOURSEMENT DES THÉRAPIES CIBLÉES À L'HÔPITAL

NOTE SUR LE TRAITEMENT DES DONNÉES

Les données de remboursement à l'hôpital concernent uniquement les thérapies ciblées destinées à un usage hospitalier (molécule injectable) et inscrites sur la liste en sus. Les dépenses des établissements liées aux médicaments remboursés dans les GHS ne sont pas disponibles.

La liste des thérapies ciblées remboursées en sus est disponible en annexe.

L'hôpital (MCO + HAD) représente le secteur de dépenses de remboursement liées à l'utilisation des thérapies ciblées le plus important. Sur l'année 2014, le montant des dépenses remboursées en sus des GHS liées à l'utilisation d'une thérapie ciblée s'est élevé à 830,5 millions d'euros :

- 827,9 millions d'euros en secteur MCO
- 2,6 millions d'euros en HAD

Les thérapies ciblées représentent 51,2 % des dépenses remboursées pour les médicaments anticancéreux de la liste en sus (1,62 milliard d'euros).

Sur la liste en sus
les TC représentent

828Md€/an

soit

51,2%

des dépenses remboursées
pour tous les anticancéreux
de la liste en sus

En 2014,
l'évolution des dépenses
liées aux TC a été de

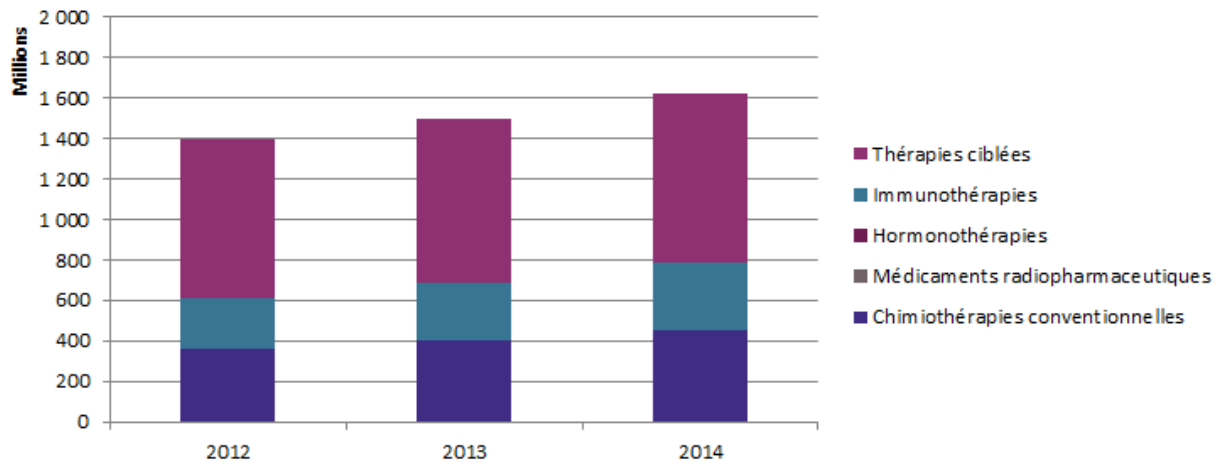
+2,7%

par rapport à 2013

Par rapport à l'année 2013, l'évolution des dépenses liées aux thérapies ciblées a été de +2,6 % (Figure 18).

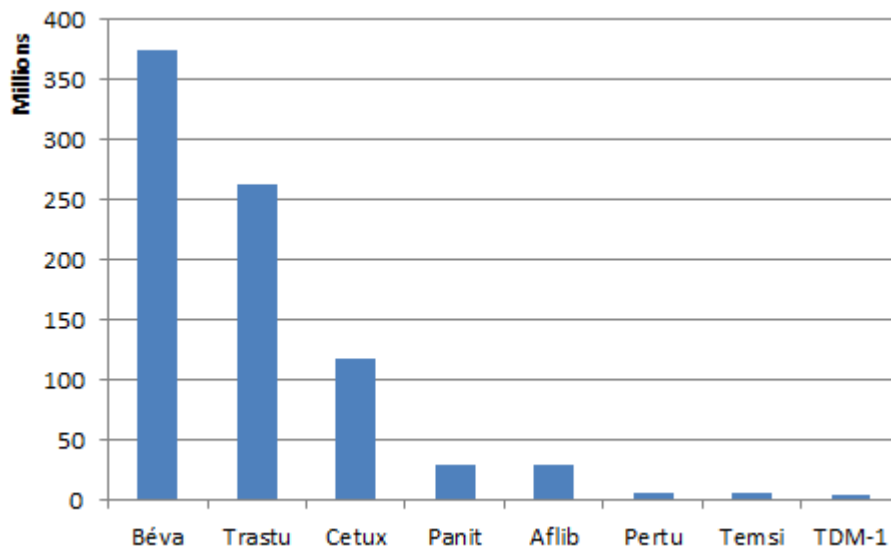
Les deux tiers de ces dépenses sont concentrées sur deux médicaments : le bévacizumab et le trastuzumab qui ont en 2014 respectivement généré 374,1 millions d'euros et 263,4 millions d'euros de dépenses de remboursement (Figure 19).

FIGURE 19 Évolution des dépenses liées aux médicaments anticancéreux de la liste en sus dans les secteurs MCO + HAD



Source PMSI. Traitement INCa 2015

FIGURE 20 Dépenses liées aux thérapies ciblées de la liste en sus dans les secteurs MCO + HAD, en 2014



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

Source PMSI. Traitement INCa 2015

2.2. DONNÉES DE REMBOURSEMENT DES THÉRAPIES CIBLÉES EN VILLE

OFFICINE

L'officine est le deuxième secteur de dépenses liées à l'utilisation des thérapies ciblées, en termes de montants. Il connaît néanmoins une croissance plus rapide que l'hôpital.

Sur l'année 2014, le montant des dépenses remboursées liées à l'utilisation d'une thérapie ciblée s'est élevé à 753,2 millions d'euros soit 51,5 % des dépenses remboursées pour les médicaments anticancéreux dispensés en officine. Par rapport à l'année 2013, l'évolution des dépenses liées aux thérapies ciblées a été de 11,9 % (figure 18).

L'imatinib est la thérapie ciblée qui est associée à la dépense la plus importante en 2014 avec 184,7 millions d'euros remboursés (figure 19).

En officine, les TC représentent

753M€/an

soit

51,5%

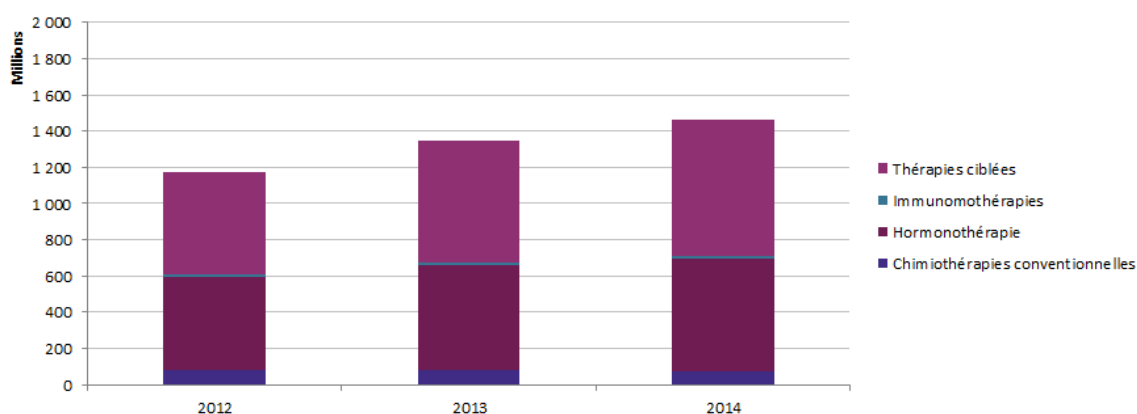
des dépenses remboursées pour tous les anticancéreux disponibles

En 2014, l'évolution des dépenses liées aux TC a été de

+11,9%

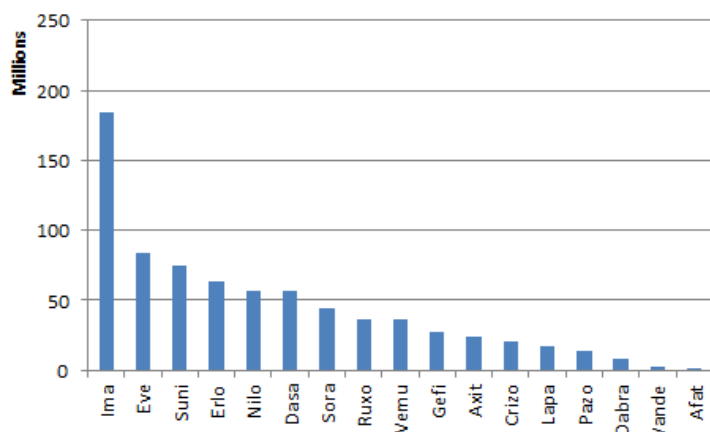
par rapport à 2013

FIGURE 21 Évolution des dépenses liées aux médicaments anticancéreux dispensés en officine



Source Medicam. Traitement INCa 2015

FIGURE 22 Dépenses liées aux thérapies ciblées dispensées en officine en 2014



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

Source Medicam. Traitement INCa 2015

L'imatinib figure parmi les dix spécialités pharmaceutiques disponibles en officine, toutes classes pharmaco-thérapeutiques confondues, les plus remboursées. Il s'agit du seul médicament anticancéreux dans cette situation²¹.

L'impact budgétaire de l'imatinib est lié à son coût unitaire élevé (établi sur la base d'une population cible incidente faible) et au nombre important de patients sous traitement (population traitée prévalente) du fait d'une longue durée de réponse (phénomène de chronicisation de la maladie).

RÉTROCESSION

La rétrocession est un secteur faiblement impacté en termes de dépenses liées à l'utilisation des thérapies ciblées, comparativement à l'hôpital et à l'officine.

Sur l'année 2014, le montant des dépenses remboursées liées à l'utilisation d'une thérapie ciblée s'est élevé à 12,5 millions d'euros soit 5,9 % des dépenses remboursées pour les médicaments anticancéreux rétrocédés. Par rapport à l'année 2013, les dépenses liées aux thérapies ciblées ont diminué de -3,5 % (Figure 22).

En rétrocession, les TC représentent

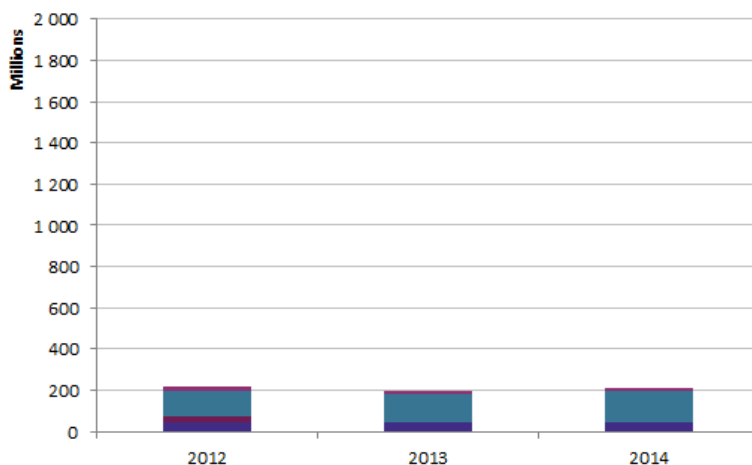
12,5M€/an

En 2014, l'évolution des dépenses liées aux TC a été de

-3,5%

par rapport à 2013

FIGURE 23 Évolution des dépenses liées aux médicaments anticancéreux dispensés en rétrocession



Source Retrocedam. Traitement INCa 2015

²¹ Assurance Maladie. Dépenses de médicaments de l'année 2014 et du premier semestre 2015. 15 octobre 2015 (consultable sur www.ameli.fr)

ENJEUX ACTUELS AUTOUR DES THERAPIES CIBLÉES

1. ENJEUX SCIENTIFIQUES ET MÉDICAUX

1.1. NOUVEAUX TYPES D'ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE²²

Jusqu'à l'arrivée de ce nouveau type d'essais, les molécules étaient testées dans une localisation tumorale donnée, sur une histologie spécifique. L'essor des thérapies ciblées a fait repenser le paradigme des essais en oncologie.

De nouveaux essais dénommés *umbrella* et *basket* vont permettre d'évaluer la stratégie qui consiste à tenir compte des caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient pour décider de son traitement. Ici, c'est l'identification des caractéristiques génomiques de la tumeur (après biopsie) et non plus la localisation du cancer qui emporte la décision thérapeutique. Ces essais guidés par la génomique répondent à deux enjeux (Figure 23) :

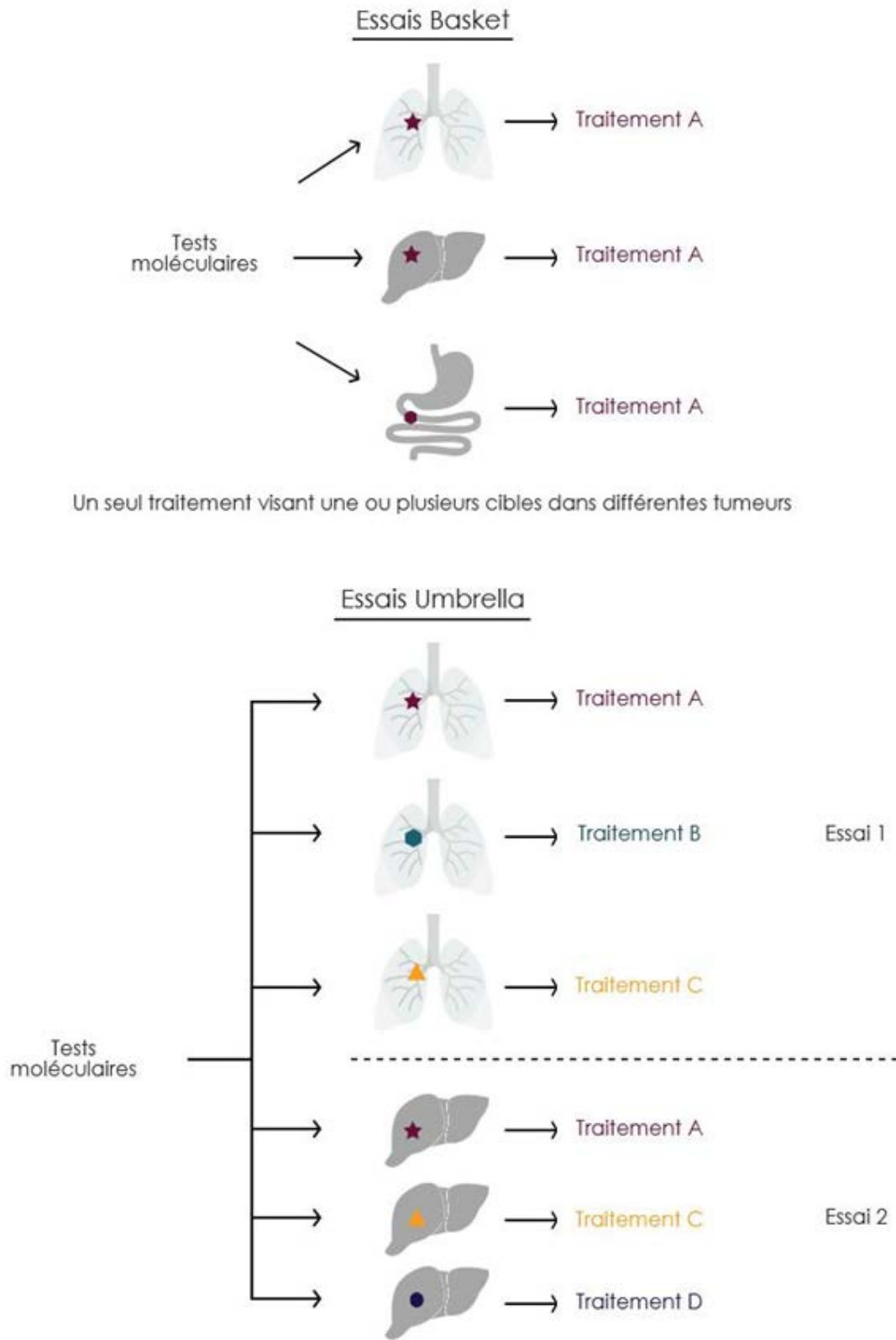
- pour une anomalie moléculaire identifiée, ils permettent de proposer la thérapie ciblée qui semble la plus adaptée (selon une hypothèse clinicobiologique qui doit encore être démontrée), quelle que soit la localisation tumorale concernée (essai *basket*) ;
- dans une localisation tumorale donnée, ils permettent de proposer la thérapie ciblée qui semble la plus adaptée (selon une hypothèse clinicobiologique qui doit encore être démontrée) au regard des anomalies moléculaires identifiées (essai *umbrella*).

Ainsi, dans ces essais, un même médicament peut être étudié pour des cancers de localisations différentes, mais avec la même anomalie moléculaire, ou plusieurs molécules peuvent être étudiées dans une même localisation, mais proposées au patient en fonction des anomalies moléculaires identifiées.

L'objectif principal de ces essais est d'accélérer le développement des médicaments anticancéreux utilisés dans le contexte de la médecine de précision, principalement en réduisant l'étape de « *screening* », qui peut être fastidieuse lorsque l'altération moléculaire recherchée est rare. Ces essais incluent la recherche de plusieurs altérations moléculaires (au lieu d'être focalisée sur une seule altération) pouvant être bloquées par une ou plusieurs thérapies ciblées. La probabilité pour chaque patient que soit identifiée une altération moléculaire associée à son cancer et qu'on lui propose un traitement expérimental spécifiquement adaptée à cette altération est augmentée.

²² Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. Nature. 2013 Sep 19;501(7467):355-64.
LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER, état des lieux 2015

FIGURE 24 Principes des essais *basket* et essais *umbrella*



Plusieurs traitements visant différentes cibles dans une même localisation

Traitement INCa 2015

RECOMMANDATIONS DE L'ANSM VIS-À-VIS DES ESSAIS CLINIQUES GUIDÉS PAR LA GÉNOMIQUE²³

Face à l'arrivée de ces essais d'un nouveau genre, l'ANSM a recommandé les actions suivantes :

- informer patients et professionnels de santé sur la réalité des données disponibles
- privilégier l'inclusion dans les essais plutôt que l'usage hors AMM des médicaments
- mettre en place des règles de conduite de ces essais, notamment :
 - la prise en compte des alternatives disponibles doit être discutée dans le protocole de l'essai et justifiée pour éviter toute perte de chance
 - la décision de traitement de chaque patient devrait être effectuée après discussion au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire, au mieux centralisée
 - il est attendu que les promoteurs de ces études disposent de la part des industriels et dans les meilleurs délais de toute nouvelle information qui remettrait en question le rapport bénéfices/risques de l'essai
 - il convient de mesurer les effets liés aux procédures de biopsie tumorale dont l'indication doit être bien pesée dans chaque cas surtout quand il s'agit de sites moins accessibles
 - la déclaration des effets indésirables liés aux médicaments doit être conforme aux règles de surveillance des essais
 - l'agence a mis en place une stratégie de surveillance accrue et recommande une procédure de « *stop and go* »
 - l'organisation intrinsèque de l'essai, de l'inclusion des patients et de leur surveillance doit être adaptée au caractère novateur. L'essai AcSé crizotinib, qui dispose de l'appui fort de l'INCa, se révèle être un bon modèle en termes de coopération et de sécurité des patients

1.2. DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LES CANCERS DE L'ENFANT²⁴

Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques prévoit que les nouveaux médicaments (y compris les anticancéreux) soient étudiés dans des populations pédiatriques, selon un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). Des dérogations peuvent être accordées, notamment si ces médicaments sont utilisés dans des pathologies qui ne concernent pas les enfants. Ces dérogations sont accordées en fonction du type de cancer traité par le médicament dans le cadre de son AMM, mais sans tenir compte de son potentiel pharmacologique. Ainsi, le crizotinib (un inhibiteur d'ALK) a obtenu une dérogation et ne fait pas l'objet d'un PIP, car il est indiqué dans le cancer du poumon, pathologie intéressant exclusivement les adultes, avec réarrangement de ALK.

Cependant, ALK est un mécanisme oncogénique également retrouvé dans des pathologies malignes de l'enfant telles que les lymphomes anaplasiques à grandes cellules et les neuroblastomes. Dans ces conditions, l'absence de PIP (et donc d'obligation de développer chez l'enfant) du crizotinib est regrettable compte tenu de son potentiel dans les cancers de l'enfant avec réarrangement ALK et du peu d'alternatives médicamenteuses disponibles pour cette population.

Il faut noter que fin 2015, seules deux thérapies ciblées sont autorisées chez l'enfant ou l'adolescent : il s'agit de l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique ou la leucémie aiguë lymphoïde ainsi que du dénosumab dans les tumeurs à cellules géantes de l'os.

²³ ANSM. Rapport. Conduite des essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique. Décembre 2014

²⁴ Vassal G, Geoerger B, Morland B. Is the European pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? Clin Cancer Res. 2013 Mar 15;19(6):1315-25

Il semble indispensable que des évolutions puissent être apportées au règlement pédiatrique européen pour prendre en compte le changement de paradigme lié aux thérapies ciblées.

1.3. LE BON USAGE DES THÉRAPIES CIBLÉES

HORS-AMM MOLÉCULAIRE

Une altération moléculaire visée par une thérapie ciblée peut exister dans d'autres types de cancers que celui ou ceux pour lesquels la thérapie ciblée est autorisée. Lorsque des patients atteints de ce cancer sont porteurs de cette anomalie moléculaire d'intérêt, il peut exister un souhait des professionnels et des patients à utiliser ce traitement de façon hors AMM, *a fortiori* s'il n'y a pas ou plus d'alternatives disponibles et validées par une AMM à proposer aux patients.

Un dispositif de recueil des prescriptions hors AMM sur six médicaments anticancéreux dont quatre thérapies ciblées (le bévacizumab, le cétuximab, le panitumumab et le trastuzumab) a été organisé de façon expérimentale entre le 1^{er} décembre 2013 et le 28 février 2014²⁵. Des utilisations de « hors AMM moléculaire » ont été constatées à cette occasion. À titre d'exemple, quelques prescriptions de trastuzumab chez des patients ayant un cancer avec surexpression de HER2 dans une localisation autre que celles validées par l'AMM de ce médicament (sein et estomac) ont été notées.

Cette utilisation hors AMM repose sur la gravité de la maladie et l'existence d'un rationnel clinicobiologique, mais elle n'est pour autant pas dénuée de risque en l'absence de données cliniques d'un niveau de preuve suffisant et en dehors d'un programme de recherche clinique.

En effet, bien que certaines thérapies ciblées aient démontré qu'elles restaient efficaces dans différentes localisations exprimant la même anomalie moléculaire (par exemple, le trastuzumab est indiqué dans les cancers du sein et les cancers de l'estomac exprimant HER2), d'autres se sont avérées être bien moins efficaces (voire inefficaces) lorsque la localisation tumorale était différente.

Ainsi, dans une étude de phase 2 de type « basket », le vémurafénib (un inhibiteur de BRAF indiqué dans le traitement des mélanomes) a été associé à des taux de réponse prometteurs dans trois pathologies exprimant la mutation BRAF (en monothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules, dans la maladie d'Erdheim-Chester et dans l'histiocytose à cellules de Langerhans) et a semblé inefficace dans sept autres pathologies (en monothérapie dans le xanthoastrocytome pléiomorphe, dans le cancer anaplasique de la thyroïde, dans le cholangiocarcinome, dans le cancer des glandes salivaires, dans le cancer de l'ovaire, dans le sarcome à cellules claires ainsi qu'en association à un inhibiteur de l'EGFR dans le cancer colorectal)²⁶.

Ce risque d'utilisation hors AMM non encadrée a motivé la mise en place du programme d'essais cliniques AcSé (Accès Sécurisé) par l'INCa et dont le premier du genre (le programme AcSé crizotinib) a permis de traiter fin 2015 plus d'une centaine de patients porteurs d'une anomalie d'ALK (hors cancer du poumon non à petites cellules), de MET ou de ROS1 dans différents cancers. Au vu des résultats encourageants observés dans cet essai et qui ont été confortés par d'autres données, une Recommandation temporaire d'utilisation pour le crizotinib chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, sollicitée par l'INCa, a reçu un avis favorable de la part de l'ANSM et devrait être mise en place prochainement.

²⁵ Une remontée à l'échelon national de toutes les prescriptions réalisées en région avec ces six médicaments traceurs a été faite par les OMEDITS.

²⁶ Hyman DM et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAFV600 Mutations. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):726-36.

POINT SUR LE PROGRAMME DE RECHERCHE CLINIQUE AcSé²⁷

Le programme de recherche clinique AcSé a été lancé par l'Institut national du cancer en juin 2013 après autorisation de l'ANSM. Ce programme est promu par UNICANCER et cofinancé par l'INCa et par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. AcSé vise à proposer et sécuriser l'accès hors AMM à des thérapies ciblées pour lesquelles une AMM existe déjà dans le cancer d'un autre organe. Ces traitements sont étudiés dans le cadre d'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.

Ce programme novateur a pour objectif de permettre la prescription des médicaments innovants à d'autres cancers que ceux visés par leurs AMM, en basant la stratégie thérapeutique sur le profil biologique des tumeurs et non pas uniquement sur l'organe d'origine. Il propose donc, à des patients atteints d'un cancer et en échec de thérapies validées, des thérapies ciblant les mutations génétiques présentes dans leur tumeur (solide ou hématologique), indépendamment de l'organe concerné. Il permet à ces patients de bénéficier d'un accès sécurisé et encadré aux molécules innovantes de façon sécurisée et sur l'ensemble du territoire, grâce à leur participation à un essai clinique de phase 2. Il permet de recueillir des données d'efficacité clinique et de sécurité qui seront utiles à la communauté scientifique, aux professionnels de santé et aux patients. Ces essais sont proposés aux 250 établissements français ayant une autorisation de traitement du cancer par chimiothérapie et en capacité de réaliser des recherches cliniques sur l'ensemble du territoire.

La mise en œuvre du programme AcSé répond à plusieurs constats :

- une molécule innovante disposant d'une AMM ou qui va en obtenir une pour un cancer d'un organe déterminé peut être efficace pour des patients atteints d'un cancer d'organe différent, mais présentant l'anomalie génétique ciblée par la molécule. Il s'agit de permettre d'ouvrir les indications de prescription d'un médicament innovant à d'autres pathologies ;
- l'usage hors-AMM d'un médicament innovant ne permet pas la collecte d'informations en termes notamment de pharmacovigilance et d'efficacité. Il est donc nécessaire de mieux encadrer la prescription de ce type de médicament, afin de garantir aux patients les meilleures conditions de sécurité, mais aussi d'égalité d'accès à ces thérapeutiques sur le territoire ;
- trop peu d'essais cliniques sont proposés aux patients en situation d'échec thérapeutique ;
- la recherche académique doit s'intéresser aux indications de cancer, en particulier de certaines formes rares, qui ne font pas l'objet d'une stratégie de développement thérapeutique de la part des laboratoires pharmaceutiques.

Le premier essai clinique, AcSé crizotinib a été lancé en juin 2013. Il a démontré la pertinence et la faisabilité de ce programme avec, à ce jour, plus de 150 centres recruteurs ouverts en France et, en moyenne, 300 tumeurs de patients testées chaque mois dans les plateformes de génétique moléculaire. Sur 4 000 patients ayant bénéficié d'un test moléculaire après 18 mois d'ouverture, 100 avaient pu être inclus dans cet essai. Un deuxième essai clinique, AcSé vemurafenib a été lancé en octobre 2014.

L'essai AcSé crizotinib a permis de recueillir des données d'efficacité et de tolérance du crizotinib dans différentes localisations. Il faut noter que les données colligées ont permis de mettre en évidence une bonne efficacité du médicament, notamment pour la cohorte cancer du poumon ROS1. La fermeture de cette cohorte, suite au nombre maximal de patients atteint, a motivé le signalement d'un risque d'utilisation hors AMM du crizotinib chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique présentant un réarrangement de ROS1 et qui sont en impasse thérapeutique. Ce signalement a été fait par l'INCa, en lien avec le comité scientifique du programme AcSé crizotinib, 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.

²⁷ www.e-cancer.fr. L'essentiel sur le programme AcSé.

Il existe un phénomène d'hétérogénéité inter-tumorale (c'est-à-dire que des tumeurs chez deux patients n'ont pas les mêmes caractéristiques génétiques et peuvent différer par exemple par l'expression d'une aberration moléculaire), mais aussi un phénomène d'hétérogénéité intratumorale (c'est-à-dire que toutes les cellules cancéreuses chez un même patient n'ont pas les mêmes caractéristiques génétiques). Deux niveaux d'hétérogénéité intratumorale sont à distinguer :

- l'hétérogénéité spatiale traduisant le fait que des cellules cancéreuses peuvent avoir des caractéristiques différentes en fonction de la zone tumorale considérée (par exemple entre un site métastatique et le site primitif) ;
- l'hétérogénéité temporelle traduisant le fait que les caractéristiques des cellules cancéreuses diffèrent en fonction du moment d'observation (par exemple entre le diagnostic initial et une rechute de la maladie).

Sur le plan diagnostique, l'hétérogénéité intratumorale peut être responsable d'une fausse négativité des tests de biomarqueurs. Une biopsie unique, sur un site donné et à un instant donné, ne prend pas en compte cette hétérogénéité et tronque potentiellement l'information sur les différentes aberrations moléculaires co-existantes (sur plusieurs sites à un instant donné) ou sur l'évolution de ces aberrations moléculaires (à différents moments de la maladie). De nouvelles modalités d'identification des biomarqueurs, telles que la détection de l'ADN tumoral circulant à partir de prélèvements sanguins (« biopsies liquides »), font l'objet d'un développement soutenu avec pour objectif de contourner cette difficulté. Les xénogreffes dérivées de patients sont une autre voie de recherche.

Sur le plan thérapeutique, la co-existence de plusieurs types de clones malins chez un même patient pose la question du choix du traitement et interroge sur la capacité d'une thérapie ciblée donnée à être efficace sur l'ensemble de la pathologie cancéreuse dès lors que l'aberration visée par cette thérapie ciblée n'est présente que dans une sous-population clonale.

L'utilisation concomitante de thérapies ciblées bloquant différentes aberrations moléculaires est une voie de recherche actuellement explorée pour faire face aux phénomènes d'hétérogénéité intratumorale et de résistance acquise. Cependant, la faisabilité de telles associations est mise à l'épreuve par le nombre et l'intensité des toxicités qu'elles engendrent.

Enfin, il faut noter qu'une population de clones résistants peut parfois émerger sous la pression de traitements ciblés et arborer des résistances acquises. L'émergence d'une sous-population de cellules résistantes peut se traduire par l'apparition d'une nouvelle lésion tumorale ou de la progression d'une lésion tumorale tandis que le reste de la maladie reste contrôlé par le traitement anticancéreux pris par le patient. Devant ce phénomène de réponse dissociée, le choix de maintenir le traitement antérieur en l'associant à un traitement local ou de switcher pour un autre traitement qui serait *a priori* actif sur l'ensemble des types clonaux (par exemple une chimiothérapie) est complexe.

²⁸ Gerlinger M et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):883-92.

²⁹ Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature*. 2013 Sep 19;501(7467):355-64.

³⁰ Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jul;12(7):381-94.

³¹ Shrager J, Tenenbaum JM. Rapid learning for precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Feb;11(2):109-18.

³² Recommandations nationales sur le mélanome cutané métastatique. Synthèse Collection Avis & recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2013.

³³ McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell*. 2015 Jan 12;27(1):15-26.

³⁴ Pribluda A, de la Cruz CC, Jackson EL. Intratumoral Heterogeneity: From Diversity Comes Resistance. *Clin Cancer Res*. 2015 Jul 1;21(13):2916-23.

2. ENJEUX ORGANISATIONNELS

2.1. ANTICIPATION DES TESTS ET ADAPTABILITÉ DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Rendre accessible sur l'ensemble du territoire français et pour tous les patients les tests à réaliser pour la prescription des thérapies ciblées disposant d'un biomarqueur associé dès qu'elles sont disponibles, y compris en ATU, nécessite que ceux-ci soient anticipés et financés.

En 2014, le financement des 117 000 tests réalisés pour 70 000 patients par les plateformes de génétique a représenté 24 millions d'euros.

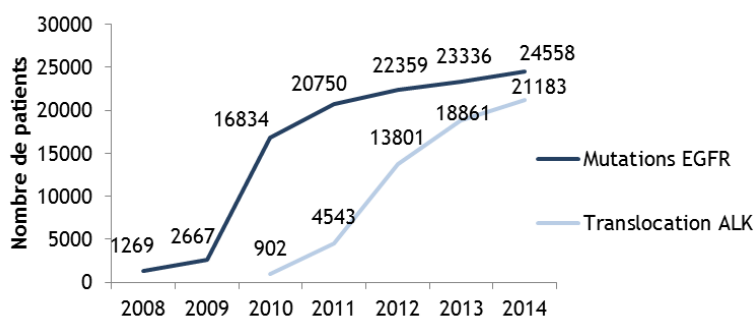
Le nombre important de tests à réaliser (par exemple dans le cancer du poumon) ou un contexte particulier (par exemple dans le cancer de l'ovaire où le biomarqueur est aussi un facteur de risque de cancer) exercent de fortes contraintes sur les organisations en place qu'il convient de lever pour continuer à garantir un accès équitable et de qualité aux soins.

EXEMPLE DES BIOMARQUEURS RECHERCHES DANS LE CANCER DU POUMON

Les mutations activatrices d'*EGFR* sont retrouvées dans les exons 18 à 21, codant pour le domaine kinase du récepteur : les plus fréquentes sont des délétions au sein de l'exon 19 et une mutation ponctuelle au sein de l'exon 21 (L858R). Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'un adénocarcinome, chez les femmes, chez les personnes d'origine asiatique et chez les non-fumeurs. Cependant, la fréquence des mutations n'est jamais suffisamment élevée pour que les facteurs cliniques puissent prédire à eux seuls la présence d'une mutation activatrice de l'*EGFR* et se substituer à la détermination du statut *EGFR*. Aussi, l'INCa recommande de réaliser le test *EGFR* pour tout patient présentant un carcinome du poumon non à petites cellules non épidermoïde et présentant une tumeur localement avancée ou métastatique³⁵.

Afin d'aider à une première phase de mise en œuvre des analyses *EGFR* par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire, l'INCa a débloqué un budget de 1,7 million d'euros en fin d'année 2009, à la suite de l'octroi de l'AMM au gefitinib. Ainsi, dès 2010, un test *EGFR* a été effectué pour 16 834 patients (Figure 25) indiquant que la majorité des patients pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée y ont effectivement eu accès. À la fin de cette première année et en fonction de la montée en charge réalisée, des financements de la DGOS (ministère de la Santé) ont pris le relai des financements incitatifs de l'INCa. Ainsi, 2,5 millions d'euros ont été attribués pour la réalisation du test *EGFR* dans le cancer du poumon en 2011. Ces financements peuvent être ajustés chaque année en fonction de l'évolution de l'activité réalisée.

FIGURE 25 Evolution d'activité pour la recherche d'anomalies d'*EGFR* et *ALK* dans le cancer du poumon



Traitement INCa 2015

³⁵ Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne Billancourt, juin 2011

Depuis, de nouveaux tests sont réalisés en routine chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules pour leur permettre d'avoir accès à d'autres thérapies ciblées autorisées, par une AMM et prochainement par une RTU (par exemple les inhibiteurs de ALK ou de ROS1) ou d'être inclus dans des essais cliniques.

TABLEAU 6 Biomarqueurs recherchés dans le cancer du poumon en 2014

BIOMARQUEUR	ANNÉE DE DÉPLOIEMENT DU TEST	ACTIVITÉ EN 2014
Mutations d'EGFR	2010	24 558
Translocations d'ALK	2011	21 183
Mutations de KRAS	2011	23 997
Mutations de BRAF	2011	21 029
Mutations d'ERBB2 (HER2)	2011	19 884
Translocations de ROS1	2014	5 414

EXEMPLE DES BIOMARQUEURS ASSOCIÉS AUX INHIBITEURS DE PARP

En France, la recherche d'altérations génétiques constitutionnelles au sein des gènes BRCA1 et BRCA2 est mise en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique comportant 130 sites de consultations, répartis dans 90 villes sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Le dispositif se compose, par ailleurs, de 16 laboratoires d'oncogénétique agréés en charge de la réalisation des tests génétiques constitutionnels BRCA prescrits au décours d'une consultation. Cette structuration, adossant des laboratoires aux consultations d'oncogénétique, a pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement à un cancer du sein et/ou de l'ovaire, qu'il s'agisse de personnes malades (cas index) ou de membres non malades de leur famille (apparentés).

Dans le cadre du cancer de l'ovaire, le test génétique BRCA à mettre en œuvre a une portée familiale majeure puisqu'une mutation germinale BRCA sera trouvée chez environ 20 % des patientes. Cette altération génétique, transmissible à la descendance, accroît considérablement, chez les femmes qui en sont porteuses, les risques de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire.

En plus d'être un facteur prédictif de cancer (en tant que mutation germinale), la présence d'une mutation germinale et/ou somatique au sein des gènes BRCA1 et BRCA2 est un biomarqueur associé à la prescription d'olaparib. L'olaparib est le premier inhibiteur de PARP autorisé. Il est indiqué comme « traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer sévère 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), en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine ».

L'arrivée des anti-PARP et la nécessité de réaliser un test de BRCA en tant que biomarqueur de ces traitements ne doivent pas déstabiliser le dispositif oncogénétique en place afin que les patients reçoivent de la part de professionnels spécialisés, une information claire sur la portée théranostique et familiale des tests génétiques BRCA réalisés. Au-delà de la possibilité de fournir un traitement efficace aux patientes porteuses d'une mutation BRCA, la nouvelle organisation doit permettre de proposer des mesures personnalisées de prévention et de surveillance aux femmes non malades de leur famille.

Par ailleurs, il est à noter qu'à ce jour seule la recherche des mutations germinales des gènes BRCA est effectuée en routine dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique. L'introduction d'une valence somatique qui autorise également la prescription de l'olaparib nécessite donc d'engager des mesures spécifiques portant sur :

- la mise au point de la technique de recherche de ces mutations en génétique somatique sur prélèvements tumoraux ovariens fixés au formol et inclus en paraffine ;
- l'organisation de circuits de prise en charge des deux types de prélèvements à tester, le sang en génétique constitutionnelle, la tumeur en génétique somatique ;
- la formalisation de la stratégie d'analyse à adopter, séquentielle ou simultanée ;
- le renforcement des interactions entre pathologistes, biologistes et généticiens pour permettre, entre autres, l'interprétation médicale des variants détectés.

L'arrivée des inhibiteurs de PARP nécessite ainsi de définir de nouveaux circuits de recherche de biomarqueurs, faisant s'articuler le circuit des plateformes de génétique moléculaire et le dispositif oncogénétique. La réalisation d'une consultation d'oncogénétique quand elle est justifiée et la restitution de résultats dans des délais compatibles avec la prescription du médicament sont des défis à relever, et à financer, pour les organisations en place.

IMPLÉMENTATION DU NGS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

La liste des biomarqueurs analysés en génétique somatique est amenée à s'accroître de manière significative à court et moyen termes en raison du nombre croissant de thérapies ciblées en cours de développement pour des groupes de patients définis en fonction des caractéristiques moléculaires de leur tumeur et du nombre croissant de marqueurs identifiés comme ayant un intérêt pronostique et permettant d'orienter la prise en charge des patients. Cette multiplication des marqueurs à étudier est de plus en plus contraignante pour les laboratoires, car elle est très consommatrice de matériel biologique, alors que les analyses sont souvent réalisées à partir de petites biopsies. De plus, le coût des tests augmente proportionnellement au nombre de gènes étudiés et lorsque les différents tests sont réalisés.

Afin de remédier à ces difficultés, les plateformes de génétique moléculaire françaises ont amorcé un virage technologique visant à adopter des technologies permettant de multiplexer les analyses, et en particulier les nouvelles technologies de séquençage NGS (NGS pour *Next Generation Sequencing*). Ces technologies permettent d'analyser simultanément un grand nombre de gènes, mais leur adoption dans le cadre de l'activité diagnostique impose d'assurer une qualité optimale des examens. Elle entraîne des réorganisations au sein des laboratoires et rend indispensable l'acquisition de nouvelles compétences pour la préparation des échantillons et l'analyse des résultats. En particulier, le recours à la bioinformatique est indispensable pour l'analyse et la gestion des données issues du NGS.

Pour accompagner cette transition technologique, en 2013, l'INCa a sélectionné par le biais d'un appel à projets onze équipes pilotes pour mener à bien une phase d'implémentation du NGS. En s'appuyant sur l'expérience acquise pendant cette phase pilote, cette nouvelle technologie a été déployée en 2015 dans les plateformes de génétique moléculaire et les laboratoires d'oncogénétique. Les financements de l'INCa vont permettre de soutenir la phase de validation technique du NGS et le recrutement de bioinformaticiens au sein des équipes qui n'ont pas participé à la phase pilote.

Par ailleurs, le transfert progressif des analyses vers le séquençage de l'exome, voire du génome complet, nécessite d'anticiper dès à présent les évolutions futures. Plus particulièrement, l'assurance qualité, le rapport coût-efficacité et les contraintes de la réglementation française doivent être pris en considération pour l'organisation du séquençage à haut débit, du stockage et de l'analyse des données. L'interprétation médicale des résultats est une autre question clé qui doit être abordée dès maintenant, afin de tirer le meilleur profit du séquençage clinique du génome tumoral au niveau national. La médecine de précision nécessite une collaboration interdisciplinaire étroite entre plusieurs parties prenantes couvrant un vaste éventail de compétences, et rend l'intégration et le partage de données indispensables, tant pour des décisions thérapeutiques que pour l'enrichissement des connaissances.

2.2. LA PRIMO PRESCRIPTION ET LE SUIVI DES PATIENTS SOUS THÉRAPIES CIBLÉES ORALES ET LE VIRAGE AMBULATOIRE³⁶

Les traitements anticancéreux par voie orale (cytotoxiques ou thérapies ciblées) représentent une évolution de la prise en charge des patients en cancérologie. Il existe le besoin de mieux définir le parcours de soins d'un patient traité par chimiothérapie orale, notamment les étapes clés telles que la primo prescription, la dispensation du traitement, son suivi, le suivi des complications et le suivi après traitement.

Du fait d'un recul d'utilisation limité pour la plupart des thérapies ciblées en raison de populations cibles réduites et d'une mise à disposition récente, la nature et la prise en charge optimale de leurs effets indésirables pourraient être moins bien maîtrisées que pour les chimiothérapies conventionnelles. En outre, quelques toxicités particulières (oculaires, cardiovasculaires, cutanées) justifient l'implication de spécialistes d'organe dans le suivi des patients, en lien avec le médecin cancérologue référent.

La majorité des thérapies ciblées sont administrées par voie orale, les patients prenant leur traitement quotidiennement à domicile. Si les équipes hospitalières restent fortement sollicitées, les professionnels de santé de premier recours (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) sont tout autant concernés par le suivi et la prise en charge de ces patients, pour faire face aux toxicités des thérapies ciblées par voie orale qui apparaissent le plus souvent en ville.

D'une façon générale, mais peut-être de manière exacerbée avec les thérapies ciblées par voie orale, il existe donc un besoin d'assurer une coordination efficace des différents professionnels de santé autour du suivi des patients, notamment par le déploiement d'outils de communication (en particulier le dossier communicant en cancérologie) et des expérimentations de plateformes d'échanges (telles que des permanences téléphoniques hospitalières destinées aux médecins traitants ou aux pharmaciens).

La formation des professionnels de santé et la mise à disposition d'une information appropriée sont également nécessaires (cf. encadré sur les expériences rapportées par les patients en matière de suivi des effets indésirables). Dans ce contexte, une nouvelle collection de recommandations a été lancée par l'Institut national du cancer. Ces recommandations portent sur les modalités de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux par voie orale. Les thérapies ciblées sont les médicaments traités en priorité. Fin 2015, plusieurs recommandations ont été produites et couvrent plusieurs classes de thérapies ciblées : celles ciblant BCR-ABL ou ciblant JAK en hématologie, celles ciblant BRAF ou MEK et celles ciblant la voie hedgehog dans les cancers dermatologiques, celles ciblant EGFR et celles ciblant ALK dans les cancers pulmonaires.

³⁶ Institut national du cancer. La chimiothérapie orale du cancer en 2014. Note d'analyse. Décembre 2015.

EXPÉRIENCES RAPPORTÉES PAR LES PATIENTS EN MATIÈRE DE SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS À DES THÉRAPIES CIBLÉES ADMINISTRÉES PAR VOIE ORALE : EXEMPLE DE LA LMC

Un questionnaire, élaboré par l'Institut national du cancer, a été envoyé à l'ensemble des adhérents des associations LMC France et Vivre avec la LMC (leucémie myéloïde chronique) et proposé sur les sites internet de celles-ci. Ce questionnaire, administré de fin juillet à début septembre 2014, explorait auprès des patients les modalités de suivi qui leur avaient été proposées et leurs ressentis vis-à-vis des effets indésirables. Il comportait des questions fermées et ouvertes. Les réponses étaient anonymisées.

L'enquête a permis de recueillir les réponses de 213 patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC). Les patients interrogés ont déclaré avoir été traités par l'imatinib (65 %), le dasatinib (31 %) et le nilotinib (34 %). Peu d'entre eux (environ 2 %) ont déclaré avoir pris un ITK de dernière génération (bosutinib ou ponatinib).

Selon cette enquête, 80 % des répondants déclarent avoir été ou être confrontés à des effets indésirables particulièrement gênants dans leur vie quotidienne ; 67 % à des effets indésirables qu'ils qualifient de « bénins ». La majorité des patients interrogés ont rapporté une fatigue importante sans savoir si celle-ci était liée au traitement ou à leur maladie. Outre la survenue de cette fatigue, les patients ont fréquemment rapporté avoir eu l'expérience de douleurs musculo-squelettiques, ainsi que des nausées et des diarrhées.

L'implication du médecin traitant dans la prise en charge des effets indésirables les plus gênants semble importante : elle est évoquée par la majorité des patients (78 %). Le patient est aussi impliqué dans sa propre prise en charge : 60 % des déclarants ont répondu gérer seuls les effets indésirables perçus comme bénins (44 % ont pris conseil auprès de leur cancérologue et de son équipe, 34 % auprès de leur médecin traitant, 17 % auprès d'autres professionnels de premiers recours tels que leur pharmacien ou leur infirmière).

Seuls 34 % des patients jugent la prise en charge de leurs effets indésirables satisfaisante ou excellente. Les patients font remonter des difficultés dans le suivi partagé et estiment nécessaire d'améliorer l'interaction entre le cancérologue et le médecin traitant. Une attention particulière est également demandée aux médecins spécialistes (cancérologues) afin que la gestion des effets indésirables soit prise en compte au même titre que les résultats du traitement eux-mêmes. Les patients ont également souligné le sentiment d'isolement qu'ils peuvent ressentir, notamment en début de traitement, du fait de l'administration ambulatoire de leur médicament anticancéreux.

3. ENJEUX SOCIAUX ET ÉTHIQUES

3.1. ENJEUX ÉCONOMIQUES³⁷

Depuis quelques années, les nouveaux médicaments anticancéreux (thérapies ciblées en particulier, mais aussi d'autres classes pharmacothérapeutiques) sont commercialisés à des coûts unitaires particulièrement élevés, largement supérieurs aux prix pratiqués antérieurement. Entre 1995 et 2013, le coût mensuel moyen d'un anticancéreux a augmenté de 10 % chaque année. L'escalade des prix est devenue la norme et systématiquement inflationniste et ceux-ci apparaissent comme non forcément corrélés aux gains thérapeutiques apportés par les médicaments. En cancérologie, les innovations se sont succédé à un rythme assez soutenu et ce mécanisme a pu conduire à des prix considérables.

Les thérapies ciblées s'adressent à peu de patients, mais représentent pour chaque patient mis sous traitement, un coût élevé qu'il convient de financer. Elles représentent pour les industriels des « *niche-busters* ».

La population sous traitement a augmenté avec l'augmentation du nombre de thérapies ciblées disponibles. En outre, leur efficacité a permis une chronicisation de certains cancers.

L'augmentation des coûts unitaires d'une part et de la population recevant une ou plusieurs thérapies ciblées d'autre part a conduit à un accroissement de l'impact budgétaire des thérapies ciblées qui interroge désormais la soutenabilité financière du système. La crainte de voir se développer à court terme des restrictions d'accès au traitement et à l'innovation dans une pathologie mortelle se fait jour.

Bien que la fixation des prix relève de la compétence propre de chaque pays, les procédures actuelles font que les décisions d'un pays en matière de prix et de remboursement impactent celles qui seront prises par les autres. Des études récentes montrent que les prix varient du simple au triple pour les médicaments innovants au sein des pays industrialisés³⁸.

Compte tenu d'une part des niveaux de dépenses déjà engagées dans la lutte contre le cancer en général et dans les traitements anticancéreux en particulier et d'autre part de l'arrivée d'innovations de rupture, il semble important d'entreprendre rapidement des actions sur le niveau de prix des médicaments anticancéreux. La promotion d'une transparence dans la fixation des prix entre les payeurs des différents États et sur les déterminants de la revendication du prix initial (notamment coût de production, coût de recherche et développement, retour sur investissements, prise en compte du pouvoir d'achat du pays) ainsi que l'anticipation des difficultés de soutenabilité financière sont des sujets de réflexion à engager.

³⁷ Voir également le guide de la HAS : choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS octobre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

³⁸ Vogler S, Vitry A, Babar ZU. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):39-47

3.2. AUTRES ENJEUX

Au-delà de leurs coûts jugés importants, le développement des thérapies ciblées soulève des questions d'ordre socioéconomique et éthique. Comment garantir l'accès aux tests et aux thérapies associées à tous ? Depuis 2006, l'Institut national du cancer et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) ont mis en place 28 plateformes de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées. Ces 28 plateformes réparties sur le territoire national, garantissent une équité d'accès aux tests moléculaires pour tous les patients, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge. Malgré ce maillage territorial, il est important de mettre en place un système de suivi, avec des indicateurs collectés régulièrement, afin de s'assurer que les innovations thérapeutiques que constituent les thérapies ciblées ne génèrent, ni n'augmentent les inégalités sociales et territoriales face au cancer.

L'univers des thérapies ciblées peut apparaître complexe à comprendre pour les patients voire pour certains professionnels de la santé. Quelles informations donner aux patients concernant les bénéfices et les risques associés aux thérapies ciblées ? Quelles explications donner à ceux qui suite à un test de biomarqueur(s) se trouvent sans possibilité de proposition thérapeutique ? Et comment prendre en charge ces patients ? Pour cela, il est primordial d'optimiser la communication sur les thérapies ciblées. Des contenus et des supports adaptés aux différents niveaux de littératie en santé (i.e. compétences nécessaires pour trouver, comprendre et utiliser l'information de manière à pouvoir prendre de bonnes décisions pour sa santé), est une condition à l'équité en matière de positionnement des patients vis-à-vis des thérapies ciblées. Le renforcement des compétences des professionnels de santé (notamment médecin traitant) et des associations de patients vis-à-vis de ces nouvelles thérapeutiques est également nécessaire, car ces derniers sont des relais d'informations importants pour les patients.

Les thérapies ciblées n'ont concerné, jusqu'à présent, qu'une partie des patients atteints de cancer. De ce fait, les autres patients sont pris en charge par les traitements standards que sont la chimiothérapie, la chirurgie, ou la radiothérapie. L'enjeu aujourd'hui consiste à s'assurer que l'engouement autour des thérapies ciblées n'affecte pas les développements futurs de ces modes de prises en charge, qui restent les traitements de références en cancérologie.

Enfin, le profilage moléculaire des patients ayant pour but initial de pouvoir administrer le traitement le plus approprié peut révéler des informations sur des facteurs de prédispositions au cancer ou à d'autres pathologies impliquant ainsi les autres membres de la famille. Ces découvertes incidentes ou fortuites peuvent avoir des conséquences éthiques majeures qu'il est essentiel d'anticiper et traiter.

ANNEXE 1 : Liste des thérapies ciblées disposant d'une AMM et de leurs indications enregistrées fin 2015

Molécule	Spécialité	Voie adm°	Liste en sus	Indications thérapeutiques (les indications grisées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015)	Date d'enregistrement
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 base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. (Modification du libellé le 25/01/2008)	25/01/2008
				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 récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF	24/10/2012

Molécule	Spécialité	Voie adm°	Liste en sus	Indications thérapeutiques (les indications grisées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015)	Date d'enregistrement
				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 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.	27/03/2013
Cabozantinib	Cometriq	PO	-	Cometriq est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte. Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) 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	Erbix	IV	oui	Erbix, 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'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan	17/07/2008
				Erbix 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]	
				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
				Erbix 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 traitement FOLFOX4 [modification du libellé le 17/07/2008, 23/06/2011]	23/06/2011
				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'irinotecan [modification du libellé le 17/07/2008, 23/06/2011, 13/01/2012]	
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'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan	18/12/2013				

Molécule	Spécialité	Voie adm°	Liste en sus	Indications thérapeutiques (les indications grisées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015)	Date d'enregistrement
				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'irinotecan	
Cobimetinib	Cotellic	PO	-	Cotellic est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable 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 résecable 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 résecable 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 ou intolérance à un traitement antérieur	20/11/2006
				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
Dénosumab	Xgeva	SC	-	Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résecables 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 résecables 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 récurrence 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

Molécule	Spécialité	Voie adm°	Liste en sus	Indications thérapeutiques (les indications grisées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015)	Date d'enregistrement
Ibrutinib	Imbruvica	PO	-	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	21/10/2014
				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) : <ul style="list-style-type: none"> • 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 tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques	24/05/2002
				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-PDGFRalpha	
				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	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

Molécule	Spécialité	Voie adm°	Liste en sus	Indications thérapeutiques (les indications grisées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015)	Date d'enregistrement
				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	05/05/2010
				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	14/08/2013
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 métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne en association avec un protocole FOLFOX	25/07/2013
				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

Molécule	Spécialité	Voie adm°	Liste en sus	Indications thérapeutiques (les indications grisées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015)	Date d'enregistrement
				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 (neo) 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 local ement récidivant non résecable 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 récurrence	28/07/2015
Ponatinib	Iclusig	PO	-	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	01/07/2013
				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 résecables 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 thrombocythémie 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 résecables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance	19/07/2006

Molécule	Spécialité	Voie adm°	Liste en sus	Indications thérapeutiques (les indications grisées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015)	Date d'enregistrement
				Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2	19/07/2006
				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)	11/01/2007
				Traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résecables 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 résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le trametinib n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF	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 résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le trametinib en monothérapie 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,	25/08/2015
Trastuzumab	Herceptin	IV/SC	oui	Dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités 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 pré-traités 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 docetaxel, chez les patients non pré-traités 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 docetaxel	20/04/2011
				Dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine	

Molécule	Spécialité	Voie adm°	Liste en sus	Indications thérapeutiques (les indications grisées ont été modifiées entre leur enregistrement et le 31/12/2015)	Date d'enregistrement
				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 : <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • carcinome basocellulaire métastatique symptomatique • carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées 	12/07/2013

ANNEXE 2 : Liste des thérapies ciblées en ATU de cohorte fin 2015

Molécule	Voie adm°	Indications thérapeutiques	Date d'octroi
Osimertinib	PO	AZD9291 est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles à un essai clinique en cours, atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique, porteurs des mutations EGFRm+ et T790M, qui ont progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur de l'EGF, et par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas d'intolérance à celle-ci.	--/09/2015
Palbociclib	PO	Palbociclib est indiqué en association au fulvestrant pour le traitement du cancer du sein localement avancé/métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) chez la femme : * ménopausée * ayant reçu un traitement préalable ayant inclus un anti-aromatase et, sauf en cas d'intolérance, l'everolimus, * ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique, * ne pouvant pas être incluse dans un essai clinique en cours * en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.	20/11/2015

ANNEXE 3 : Dates de début des ATU de cohorte octroyées à des thérapies ciblées dans le traitement du cancer et délais par rapport à la date d'AMM

Spécialité	DCI	Date de début d'ATU de cohorte	Date de l'AMM	Délai entre l'ATU de cohorte et l'AMM (jours)
Herceptin	trastuzumab	01/05/2000	28/08/2000	117
Glivec	imatinib	01/07/2001	07/11/2001	126
Tarceva	erlotinib	01/04/2005	19/09/2005	168
Nexavar	sorafenib	01/04/2006	19/07/2006	108
Sutent	sunitinib	01/04/2006	19/07/2006	108
Sprycel	dasatinib	01/10/2006	20/11/2006	49
Tyverb	lapatinib	01/03/2007	10/06/2008	459
Afinitor	everolimus	01/07/2009	03/08/2009	32
Zelboraf	vemurafenib	16/05/2011	17/02/2012	271
Jakavi	ruxolitinib	01/04/2012	23/08/2012	142
Xalkori	crizotinib	01/03/2012	23/10/2012	232
Stivarga	regorafenib	29/11/2012	26/08/2013	267
Zydelig	idelalisib	01/06/2014	18/09/2014	107
Imbruvica	ibrutinib	01/02/2014	21/10/2014	260
Lynparza	olaparib	15/08/2014	16/12/2014	121
Cyramza	ramucirumab	01/11/2014	19/12/2014	48
Zykadia	ceritinib	06/10/2014	06/05/2015	210
Lenvima	lenvatinib	01/04/2015	28/05/2015	57
Cotellic	cobimetinib	01/06/2015	20/11/2015	169

ANNEXE 4 : SMR et ASMR des thérapies ciblées fin 2015

Spécialité	DCI	Indications	SMR	ASMR
Sprycel	dasatinib	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur	important	I
Glivec	imatinib	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
Glivec	imatinib	Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques	important	I
Glivec	imatinib	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
Glivec	imatinib	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
Glivec	imatinib	Patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie	important	I
Herceptin	trastuzumab	Traitement du cancer du sein précoce HER2 positif après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)	important	I
Tasigna	nilotinib	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
Avastin	bevacizumab	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
Sprycel	dasatinib	LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate	important	II
Glivec	imatinib	Patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.	important	II
Nexavar	sorafenib	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
Sutent	sunitinib	Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance	important	II
Sutent	sunitinib	Traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte (modification du libellé d'indication pour inclure la 1ère ligne depuis le 11/01/2007)	important	II
Torisel	temsirolimus	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	important	II
Herceptin	trastuzumab	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	important	II
Kadcyla	trastuzumab emtansine	Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : <ul style="list-style-type: none"> • 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
Erbix	cetuximab	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

Spécialité	DCI	Indications	SMR	ASMR
Erbitux	cetuximab	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
Xalkori	crizotinib	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
Imbruvica	ibrutinib	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
Zydelig	idelalisib	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
Glivec	imatinib	Patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)	important	III
Glivec	imatinib	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-PDGFRalpha	important	III
Glivec	imatinib	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
Tyverb	lapatinib	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
Perjeta	pertuzumab	Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou local ément récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique	important	III
Jakavi	ruxolitinib	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 thrombocythémie essentielle	important	III
Sutent	sunitinib	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
Zelboraf	vemurafenib	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	important	III
Iclusig	ponatinib	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
Iclusig	ponatinib	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
Inlyta	axitinib	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine	important	IV
Avastin	bevacizumab	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	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	bevacizumab	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

Spécialité	DCI	Indications	SMR	ASMR
Cometriq	cabozantinib	Cometriq est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) 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
Zykadia	ceritinib	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
Erbitux	cetuximab	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'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan	important	IV
Tarceva	erlotinib	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	important	IV
Afinitor	everolimus	Traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF	important	IV
Afinitor	everolimus	Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte	important	IV
Imbruvica	ibrutinib	Imbruvica est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire	important	IV
Zydelig	idelalisib	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
Glivec	imatinib	Traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical	important	IV
Lenvima	lenvatinib	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
Tasigna	nilotinib	Chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée	important	IV
Lynparza	olaparib	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
Votrient	pazopanib	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 (neo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS	important	IV
Stivarga	régorafenib	Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.	important	IV
Jakavi	ruxolitinib	Jakavi est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.	important	IV
Nexavar	sorafenib	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
Torisel	temsirrolimus	Torisel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire	important	IV
Herceptin	trastuzumab	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	important	IV

Spécialité	DCI	Indications	SMR	ASMR
Caprelsa	vandetanib	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
Erivedge	vismodegib	Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de : • carcinome basocellulaire métastatique symptomatique • carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées	important	IV
Xgeva	dénosumab	Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résecables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.	modéré	IV
Afinitor	everolimus	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase	modéré (ex faible)	IV (ex V)
Nexavar	sorafenib	Traitement du carcinome hépatocellulaire	important (indication restreinte)	IV & na
Tarceva	erlotinib	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
Iressa	gefitinib	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
Votrient	pazopanib	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
Giotrif	afatinib	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
Zaltrap	aflibercept	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
Avastin	bevacizumab	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
Avastin	bevacizumab	Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF	important	V
Avastin	bévacizumab	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
Bosulif	bosutinib	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
Erbitux	cetuximab	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

Spécialité	DCI	Indications	SMR	ASMR
Erbitux	cetuximab	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
Tafinlar	dabrafenib	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600	important	V
Tyverb	lapatinib	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
Vectibix	panitumumab	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
Vectibix	panitumumab	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	panitumumab	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	panitumumab	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	panitumumab	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	important	V
Vectibix	panitumumab	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
Herceptin	trastuzumab	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
Tyverb	lapatinib	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
Cyramza	ramucirumab	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
Sutent	sunitinib	Traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte	modéré	V
Avastin	bevacizumab	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)
Stivarga	regorafenib	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 & na
Herceptin	trastuzumab	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités 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

Spécialité	DCI	Indications	SMR	ASMR
Herceptin	trastuzumab	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
Herceptin	trastuzumab	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
Sprycel	dasatinib	Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.	insuffisant	na
Tarceva	erlotinib	Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.	insuffisant	na
Tarceva	erlotinib	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	na
Vargatef	nintedanib	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.	insuffisant	na
Cyramza	ramucirumab	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	na

GLOSSAIRE

AC :	Anticorps
AcSé :	Accès sécurisé
ADCC :	<i>Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity</i>
ALK :	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>
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
BCR-ABL :	<i>Break-Point Cluster Region-Abelson</i>
BRCA :	<i>Breast Cancer</i>
BTK :	<i>Bruton Tyrosine Kinase</i>
CCR :	Cancer colorectal
CD :	<i>Cluster Differentiation</i>
CDK :	<i>Cyclin Dependant Kinase</i>
CEPS :	Comité économique des produits de santé
CPNPC :	Cancer du poumon non à petites cellules
CPPC :	Cancer du poumon à petites cellules
DCI :	Dénomination commune internationale
DFSP :	DermoFibroSarcome Protuberans
DGOS :	Direction générale de l'offre de soins
EGFR :	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA :	<i>European Medicines Agency</i>
FDA :	<i>Food Drug Administration</i>
GHS :	Groupe homogène de séjour
GIST :	<i>Gastro Instestinal Stroma Tumor</i>
HAD :	Hospitalisation à domicile
HAS :	Haute Autorité de santé
HER :	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ICGC :	<i>International Cancer Genome Consortium</i>
IPK :	Inhibiteur de Protéine Kinase
ITK :	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
IWCLL :	<i>International Workshop Group on CLL</i>
IWG :	<i>International Working Group</i>
JAK :	<i>Janus kinase</i>
LLC :	Leucémie lymphoïde chronique
LMC :	Leucémie myéloïde chronique
MaHR :	<i>Major Hematologic Response</i>
MCO :	Médecine chirurgie obstétrique
MCyR :	<i>Major Cytogenetic Response</i>
MEK :	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MET :	<i>Mesenchymal-epithelial transition</i>
m-TOR :	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NGS :	<i>Next Generation Sequencing</i>
N Lymph :	Néoplasie lymphoïde
N Myél :	Néoplasie myéloïde
PARP :	<i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PDGFR :	<i>Platelet-derived growth factor receptor</i>
PI3K :	<i>Phospho-Inositide 3-Kinase</i>
PIP :	Plan d'investigation pédiatrique
RANKL :	<i>Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand</i>
RECIST :	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RET :	<i>REarranged during Transfection</i>
RTK :	Récepteur tyrosine kinase
RTU :	Recommandation temporaire d'utilisation
SG :	Survie globale
SMR :	Service médical rendu
SNC :	Système nerveux central
STM :	Sarcome des tissus mous
TC :	Thérapie ciblée
TCGA :	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TCGO :	Tumeur à cellules géantes de l'os
VEGF-R :	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>

LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER EN 2015
/ÉTAT DES LIEUX ET ENJEUX



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

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

Conception : INCa

ISSN 2104-953X

ISBN 978-2-37219-214-9

ISBN net 978-2-37219-215-6

DEPÔT LÉGAL JUILLET 2016

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

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

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

