

Le coût des thérapies ciblées en France : réflexions de l'Académie Nationale de médecine (ANM)

Jacques Rouëssé

Membre correspondant de l'ANM

*Président de la commission cancer
de l'ANM*

Marseille 33^e journées de la SFSPM

Deux problèmes

- ***La qualité*** : les nouveaux produits, **des +** à prouver
- ***La quantité*** : les adjuvants **des –** à trouver
 - Pour les malades
 - Pour l'Assurance maladie

Informations sur la prescription des molécules onéreuses en cancérologie

Groupe de travail mixte :

Académie nationale de médecine (ANM) - Haute autorité de santé (HAS)

Gilles Bouvenot, François Meyer, Lise Rochaix, Jacques Rouëssé, Maurice Tubiana,

Marie-Christine Woronoff Lems.

Juin 2009 – janvier 2011

Invités permanents :

Claude Sureau (ANM et Comité National d'Ethique)

Natalie Hoog-Labouret. (INCa)

Personnalités auditionnées :

CNE, Pierre Le Coz (vice président)

CNOM: , Piernick Cressard

Cancérologues : Jean-Charles Soria (Institut Gustave-Roussy).

CNAMTS, Catherine Bismuth

Comité Economique des Produits de Santé,,Noël Renaudin,

Economistes de la santé :

Jean de Kervasdoué (Conservatoire des Arts et Métiers),

Claude Le Pen (Université Dauphine),

LEEM: Yves Juillet

OCDE : Valérie Paris ,

Union Nationale de l'Hospitalisation Privée en Cancérologie :Gérard Parmentier

**Nouvelles molécules en cancérologie
Biothérapies : anticorps monoclonaux**

Inhibiteurs des protéine-kinases, Anti HER2 (rôle important dans la croissance tumorale) Anti VEGF...

- Avec cibles : Expression d'HER2, de CD20, d'EGFR
trastuzumab (Herceptine®) , rituximab (Mabthera®),
gefitinib (Iressa®)...
- Sans cibles : les antiangiogéniques, bevacizumab
(Avastin®)...
- Intermédiaires : lapatinib (Tykerb®), imatinib (Glivec®)..

Molécules onéreuses en cancérologie

- **Transformation du pronostic**
 - Imatinib leucémies myéloïdes chroniques et dans les tumeurs gastriques stromales ;
- **Amélioration indiscutable l'espérance de vie** : trastuzumab pour les cancers du sein surexprimant fortement le gène HER2/neu ,
 - rituximab dans les lymphomes malins non hodgkiniens avec expression de CD-20,
- **Amélioration, prouvée, mais modeste..**
 - **Cancers du rein, hépatocarcinomes...** régressions inespérées de formes évoluées
 - **cancers colo-rectaux « avancés »**
 - médiane de survie en mois : 4 à 6 sans traitement spécifique,, 11 dans les années 80 en utilisant des chimiothérapies standard,, 25 actuellement en utilisant les chimiothérapies nouvelles et un anticorps monoclonal anti VEGF le bévaccizumab (Avastin®).
 - **cancers broncho-pulmonaires**
 - médiane de survie en mois : 2,4 (BSC) , 12 mois (avec l'utilisation du gefitinib), et + si l'on utilise l'erlotinib chez les patients qui présentent une mutation de l'exon 19 du récepteur de l'EGF.

Cancers primitifs : Espoirs pour les autres si les produits sont évalués en adjuvants

un avis récent du Conseil d'Etat a débouté une firme pharmaceutique qui avait déposé un recours contre l'absence de non remboursement par les pouvoirs publics d'un médicament qui ne prolongeait que de moins d'un mois l'espérance moyenne de survie.

Le coût

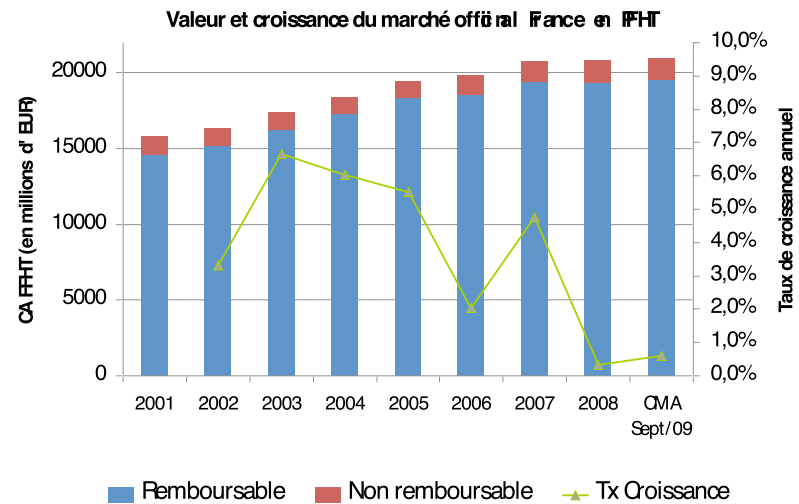
Peter Singer : New-York Times du 15 juillet 2009

Est-il éthique de dépenser **\$ 54 000** pour allonger une espérance de vie de **quelques mois** ?

Journal of National Cancer Institute 2009

La **prolongation de 12 mois de la vie des 550.000 Américains** qui décèdent du cancer tous les ans = **\$ 440 milliards par an.**

Un marché ville proche de la croissance zéro en 2008 et 2009



Source: IMS Health - LMP SO 2009.

Prix des médicaments et niveau général des prix



Note : les prix ont été convertis en une monnaie commune sur la base du taux de change moyen de 2005.
La moyenne de l'OCDE est une moyenne géométrique. Le coefficient de la variable indépendante "Niveau
général des prix" (0.7917) était statistiquement significatif au seuil de 1 % (t de Student = 6.04).
Source : *Les prix des médicaments sur un marché global*, d'après Eurostat-
OECD Purchasing Power Parity Programme, 2007.

Le coût en France 2008 marché hospitalier
5,2 Milliards = 18% du marché « pharmacie » total (ville+hôpital)

Dépenses d'anticancéreux de la liste en sus
dans les établissements publics et Espic (hors secteur privé) =
1,04 milliards d'euros en 2009, (INCa, 2010)
progression **2008-2009 = + 6,5%**
(≤+3% dépenses pharmaceutiques générales)
91% des coûts des anticancéreux de la liste en sus se répartissent entre

10 molécules :

bévacizumab (19,3%),	cétuximab (6,7%)
rituximab (16,8%),	bortezomib (5,5%),
trastuzumab (12,8%),	irinotécan (4,8%),
docétaxel (11,5%)	gemcitabine (3,4%) ;
premetrexed (8,1%),	

Les biothérapies (bévacizumab, rituximab, tratuzumab,
bortezomib) représentent 61 % des coûts

En résumé

- Thérapies ciblées en forte croissance. Entre 2000 et 2007, 38 nouvelles molécules pour le cancer, dont 11 thérapies ciblées
- Liste « T2A molécules onéreuses » en croissance: 2,4 milliards d'Euros en 2008 (pour un marché pharmaceutique total de 24,4 milliards)
- De nouvelles formes de régulation des prix à trouver et expérimenter pour assurer la viabilité du système.

Sources données chiffrées:

Inca, situation de la chimiothérapie cancéreuse en 2007; CEPS, Rapport d'activité

En France, liste des spécialités « liste en sus » .

Remboursement intégral par les régimes obligatoires d'assurance maladie

Pour les établissements qui ont adhéré au **contrat de bon usage** (CBU)
des médicaments et des produits et prestations établi
conjointement par le directeur général de l'agence régionale de santé et
l'assurance maladie dans des conditions définies par décret,
Pénalités si l'établissement adhérent ne respecte pas les stipulations de ce contrat

Les CBU sont fondés sur les référentiels de bon usage disponibles (RBU)
lesquels bénéficient du triple sceau de l'AFSSAPS, de l'INCa et de la HAS et font l'objet d'une
réévaluation annuelle.

La liste « T2A molécules onéreuses » est en croissance atteignant **2,4 milliards d'Euros en 2008,**
pour un marché pharmaceutique total de 24,4 milliards.

Dispositions dans certains pays de l'OCDE

Au Danemark, et dans certaines provinces canadiennes, :
Budget d'une enveloppe annuelle pour les molécules onéreuses

La Suède prise en compte d'un certain nombre de valeurs dans la
décision de prise en charge :
Pas de discrimination selon l'âge et le sexe,
Prise en compte ratio coût/efficacité, et de QALY

Au Royaume Uni, le National Institut for Health and Clinical
Excellence (NICE) sous la pression publique, a récemment révisé
ses règles pour les médicaments de fin de vie (< 2ans et vie
prolongée de > 3 mois et pour une petite population cible).

Ventes d'anticancéreux pour 100 000 habitants (2007)

France : 5.000 000 €

Autriche : 4.000. 000 €

Suisse : 3 500 000 €

Allemagne, Pays Bas : 3.000.000 €

Royaume Uni : 2.000.000 €

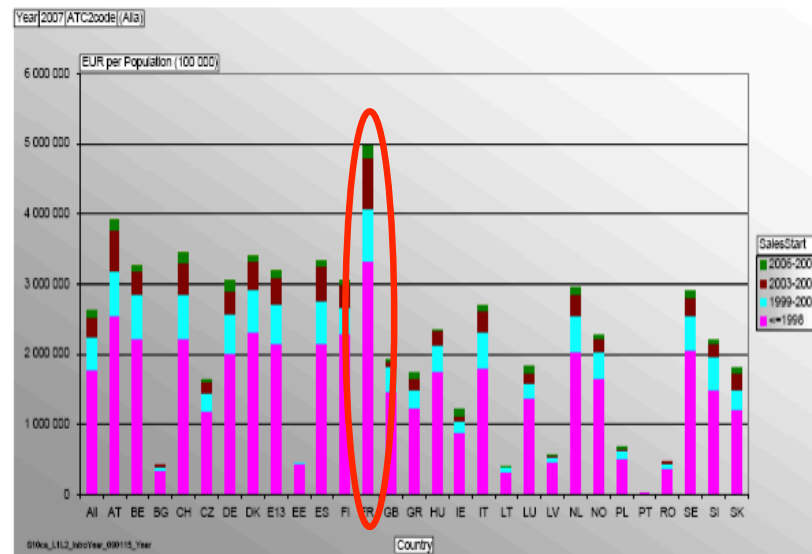


Figure 1
 Euros (€)
 Ireland,

Ventes des anticancéreux en 2007 pour 100 000 habitants
 Tiré de « Comparator report on patient access to Cancer drugs
 in Europe » de Nils Wilking Stockholm 2009

eece,

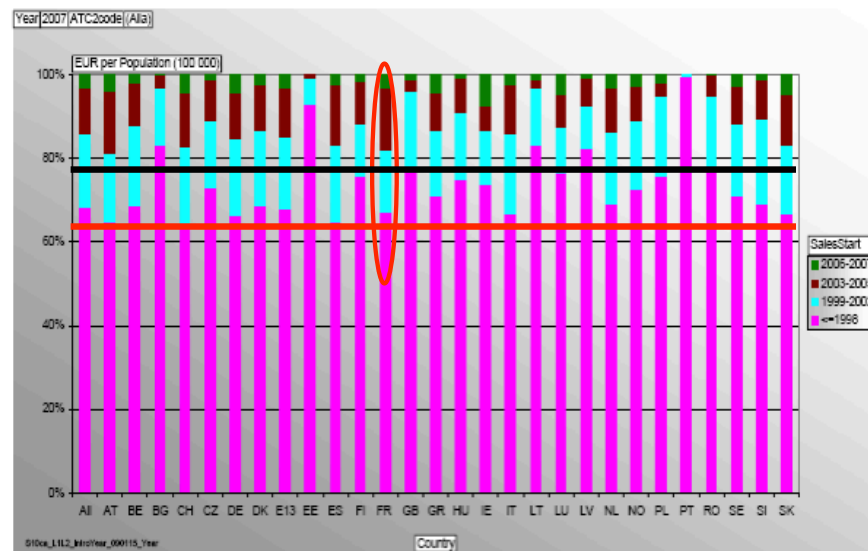
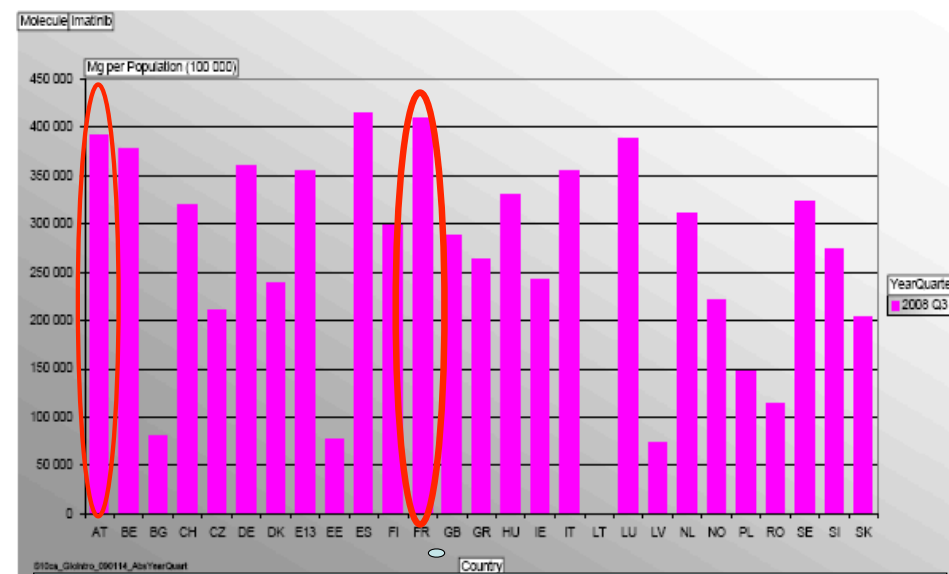


Figure 3-3. The proportions of recent drugs prescribed in 2007 by time period of launch. Portugal data for either hospital or retail sales

Proportions de produits récents prescrits
Les plus « actuels » l'Espagne, la Suisse
Le plus « conservateur » la Roumanie, le RU



Imatinib (Glivec) indiqué dans les leucémies myéloïdes chroniques et les GIST

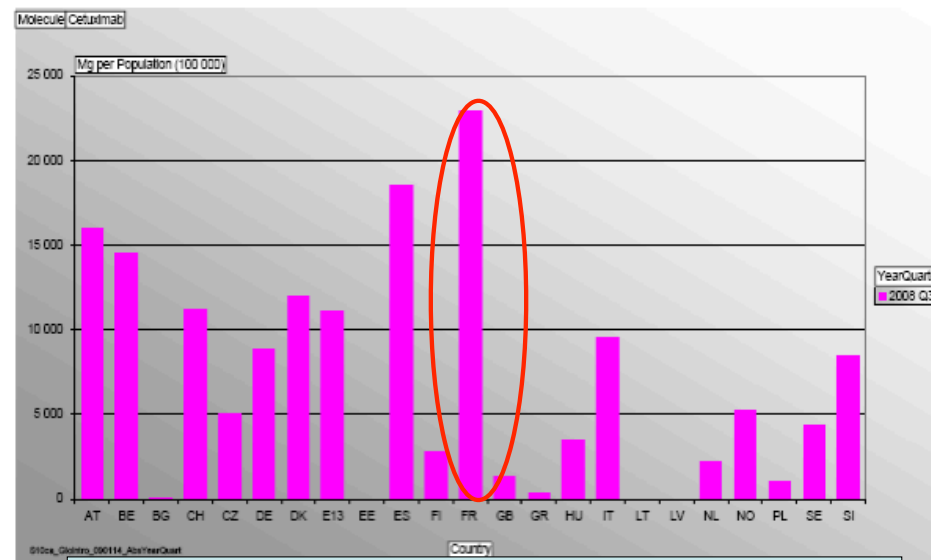


Figure 1: Ventes de Cetuximab (Erbix®) (cancers de la tête et du cou) en 2007

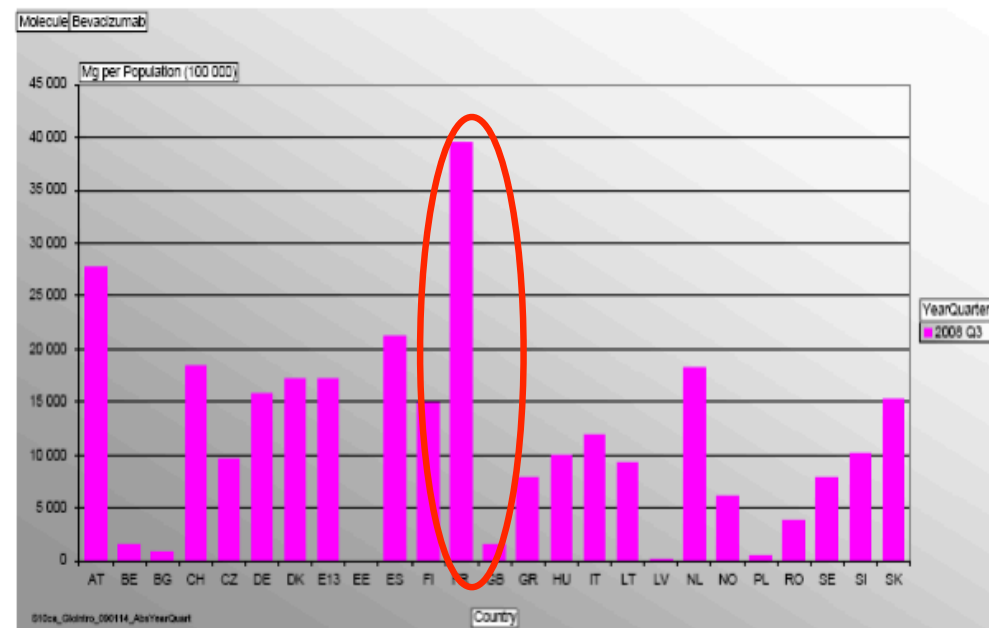


Figure 3-27. Usage of Bevacizumab (Avastin) seins poumons et reins in mg/100,000 inhabitants in E13 and other countries. Bevacizumab (Avastin) seins poumons et reins bevacizumab is also indicated for breast cancer.

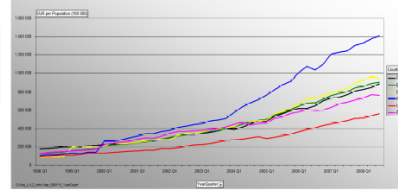
Ce qui paraît souhaitable

- **En dehors des diagnostics où la prescription des nouvelles molécules onéreuses peut s'imposer tel l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique, ce qui n'exclut pas que les données sur l'évolution de la maladie doivent être rigoureusement collectées, trois garanties devraient être exigées des oncologistes médicaux[1] :**
 - 1) des critères rigoureux permettant d'identifier la cible moléculaire, justifiant la prescription ;
 - 2) des critères stricts de suivi ;
 - 3) des critères précis des règles d'arrêt du traitement.
- De son côté, l'Assurance Maladie doit se doter de spécialistes capables de dialoguer utilement avec les oncologues

Total sales of oncology drugs during 1998-2008 in Euros/100,000 inhabitants in E13= western European average; France (FR), Germany (DE), Great Britain (GB), Italy (IT) and Spain (ES).

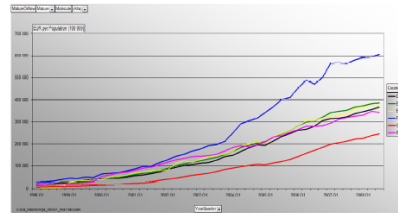
**"All"
Cancer
Drugs
L1 + L2A+B**

X axis = Years
Y axis = Sales in €/100,000 inh.

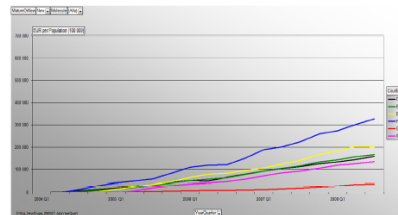


**"Mature"
Drugs**

E 13 =
France (FR) =
Germany (DE) =
Great Britain (GB) =
Italy (IT) =
Spain (ES) =



**"New"
Drugs**



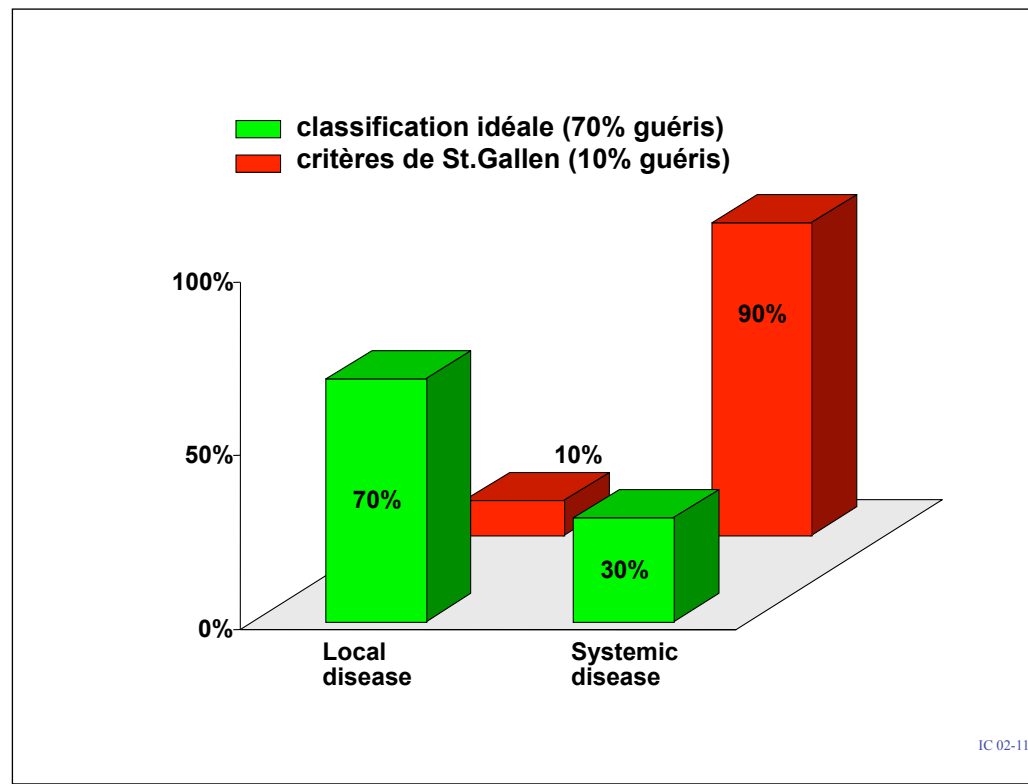
Comparator report on
patient access to
cancer drugs in
Europe - 2009.

<http://www.comparatorreports.se/>

« Mature » : AMM
avant et jusqu'à 2002

« New » : AMM
2003-2008

*Nils Wilking et al. Kalinska Institutet,
Stockholm, Sweden*



IC 02-11

Figure 1.

Comparison of risk classifications: front columns show the real situation (more than 70 % of all node-negative breast cancer patients are cured by surgery alone, only 30% will have recurrence), rear column the St. Gallen classification (only 10 % or less of node-negative patients are classified as cured). The intermediate column show risk classification as it can be performed by using new prognostic factors uPA and PAI-1: a rather high proportion (56 %) are classified as having very low risk of recurrence ("cured"), for patients of this group adjuvant therapy should be avoided.

IN ÉCRAN

TESTS DE MARQUEURS DU CANCER DU SEIN

Hormonothérapie
**15 % à 20 %
erronés**

Herceptin
**30 %
erronés**

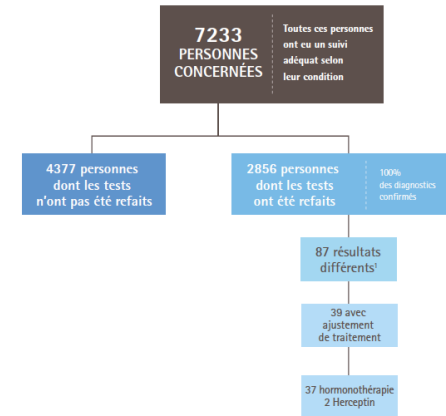
1:12 | 2:41

Vous regardez présentement
 L'étude révèle que des erreurs de diagnostic du
 cancer du sein sont commises au Québec. Le reportage
 Normand Grondin.
 diffusé le 27 mai 2009 à 17 h 03

Visitez le site de l'émission
[Le téléjournal - RCI](#) >
 Réseau de l'information



Bilan de la démarche de réévaluation des tests en pathologie du cancer du sein



¹ Résultats différents : les résultats considérés initialement négatifs au Québec ont été jugés positifs par PenoPath Laboratories.

High False-Negative Rate of *HER2* Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction of the Oncotype DX Test: An Independent Quality Assurance Study

David J. Dubbs, Molly E. Klein, Syed K. Mohsin, Raymond R. Tubbs, Yongli Shuai, and Rohit Bhargava

See accompanying editorial doi: 10.1200/JCO.2011.37.5824 and article doi: 10.1200/JCO.2010.31.2455

ABSTRACT

Purpose *HER2* (*ERBB2*) status is an important prognostic and predictive marker in breast carcinoma. In recent years, Genomic Health (GHI), purveyors of the Oncotype DX test, has been separately reporting *HER2* by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) to oncologists. Because of the lack of independent evaluation, this quality assurance study was undertaken to define the concordance rate between immunohistochemistry (IHC)/fluorescent in situ hybridization (FISH) and GHI RT-PCR *HER2* assay.

Methods All patients at three participating laboratories (Magee-Womens Hospital [Pittsburgh, PA], Cleveland Clinic [Cleveland, OH], and Riverside Methodist Hospital [Columbus, OH]) with available *HER2* RT-PCR results from GHI were included in this study. All IHC-positive and equivocal patient cases were further evaluated and classified by FISH at respective laboratories.

Results Of the total 843 patient cases, 784 (93%) were classified as negative, 36 (4%) as positive, and 23 (3%) as equivocal at the three institutions using IHC/FISH. Of the 784 negative patient cases, 779 (99%) were also classified as negative by GHI RT-PCR assay. However, all 23 equivocal patient cases were reported as negative by GHI. Of the 36 positive cases, only 10 (28%; 95% CI, 14% to 45%) were reported as positive, 12 (33%) as equivocal, and 14 (39%) as negative.

Conclusion There was an unacceptable false-negative rate for *HER2* status with GHI *HER2* assay in this independent study. This could create confusion in the decision-making process for targeted treatment and potentially lead to mismanagement of patients with breast cancer if only GHI *HER2* information is used.

J Clin Oncol 29. © 2011 by American Society of Clinical Oncology

David J. Dubbs, Molly E. Klein, and
Rohit Bhargava, Magee-Womens Hospi-
tal of University of Pittsburgh Medical
Center; Yongli Shuai, University of Pitts-
burgh Cancer Institute Biostatistics
Faculty; Pittsburgh, PA; Syed K.
Mohsin, Riverside Methodist Hospital,
Columbus; and Raymond R. Tubbs,
Cleveland Clinic Lerner College of
Medicine, Cleveland, OH.

Submitted January 14, 2011; accepted
June 8, 2011; published online ahead
of print at www.jco.org on October 11,
2011.

Authors' disclosures of potential con-
flicts of interest and author contribu-
tions are found at the end of this
article.

Corresponding author: Rohit Bhargava,
MD, Magee-Womens Hospital of
UPMC, 395 Harker St, Pittsburgh, PA;
e-mail: rbhargava@mail.magee.edu.

© 2011 by American Society of Clinical
Oncology

0732-183X/11/2939-1820/\$0

DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7963

Sur 36 +
GHI en classait
12 équivoques
14 -

**Ki-67: level of evidence and methodological considerations
for its role in the clinical management of breast cancer:**

analytical and critical review

Elisabeth Luporsi • Fabrice André • Frédérique Spyrtos • Pierre-Marie Martin •
Jocelyne Jacquemier • Frédérique Penault-Llorca • Nicole Tubiana-Mathieu •
Brigitte Sigal-Zafrani • Laurent Arnould • Anne Gompel • Caroline Egele •
Bruno Poulet • Krishna B. Clough • Hubert Crouet • Alain Fourquet • Jean-Pierre
Lefranc • Carole Mathelin • Nicolas Rouyer • Daniel Serin • Marc Spielmann • Margaret
Haugh • Marie-Pierre Chenard • Etienne Brain • Patricia de Cremoux • Jean-Pierre
Bellocq

Breast Cancer Res Treat

Received: 11 October 2011 / Accepted: 12 October 2011

Springer Science+Business Media, LLC. 2011