

# LA CHIMIOTHÉRAPIE ORALE DU CANCER EN 2014

**L**e cancer demeure la première cause de mortalité en France. Les chiffres d'incidence ont doublé ces 30 dernières années, en partie du fait de l'augmentation et du vieillissement de la population. En France, trois millions de personnes vivent avec ou après un cancer. La morbidité est cependant en diminution (plus d'une personne sur deux guérit après un diagnostic de cancer, mais les disparités sont importantes selon les types de cancer), grâce notamment à un accès plus précoce au diagnostic, mais aussi aux progrès de la prise en charge thérapeutique.

L'évolution des connaissances, le développement étonnamment rapide des innovations médicales et technologiques ont en effet bouleversé les modes de prise en charge et en particulier la chimiothérapie du cancer.

Le médicament anticancéreux s'inscrit actuellement dans de nouveaux paradigmes. Les concepts et les pratiques évoluent rapidement et profondément en cancérologie, en lien avec le développement des connaissances scientifiques qui permettent de mieux comprendre la biologie des tumeurs et le rôle de la génétique et d'identifier de nouvelles cibles d'action.

La médecine de précision, fondée sur l'analyse des caractères biologiques et génétiques de la tumeur du patient, est

en plein essor notamment en France où son déploiement est activement soutenu. Les immunothérapies spécifiques du cancer s'installent et viennent encore enrichir l'arsenal thérapeutique.

La réalisation du diagnostic moléculaire du cancer s'impose désormais dans de nombreuses pathologies cancéreuses afin d'identifier les patients susceptibles de répondre aux thérapies ciblées notamment et d'éviter des traitements inutiles. La création en 2006 des plateformes de génétique moléculaire<sup>1</sup> en France en a permis l'essor et en garantit l'égalité d'accès, situation unique au monde.

Des situations jusqu'alors sans alternative médicamenteuse disposent désormais d'options thérapeutiques (indica-

1. 28 plateformes mises en place en France sous financement INCa et DGOS.

tions dans des besoins médicaux non couverts). Le système des Autorisations Temporaires d'utilisation (ATU) en permet fréquemment un accès précoce.

En 2013, de nouveaux médicaments ont profondément modifié la prise en charge et le pronostic de certains cancers; c'est le cas notamment des nouveaux traitements du mélanome métastatique (immunothérapies spécifiques, thérapies ciblées), maladie quasi orpheline jusqu'en 2011, et des nouvelles hormonothérapies orales dans le cancer de la prostate.

Certains médicaments anticancéreux sont mis à disposition sur la base de données recueillies lors d'études cliniques de phase précoce, ce qui doit conduire à une surveillance accrue du médicament en vie réelle, *a fortiori* quand ces médicaments disposent d'un mécanisme d'action original.

Les chiffres de l'année 2013 mis à disposition par l'Institut national du cancer (INCa) traduisent ces évolutions, ils mettent en évidence une activité de chimiothérapie en France toujours croissante et en mutation du fait du développement particulier des chimiothérapies par voie orale et en particulier de la médecine de précision.

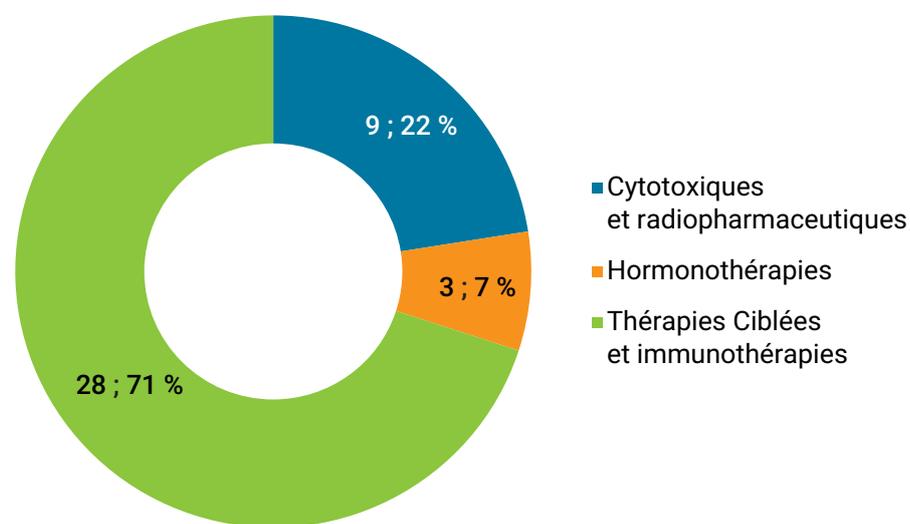
Le développement de ces chimiothérapies orales représente un enjeu majeur pour notre système de santé qui doit adapter ses organisations pour mieux coordonner et sécuriser la prise en charge qui devient ambulatoire, impliquer le patient notamment en développant l'éducation thérapeutique et enfin créer les conditions pour que tous les patients qui en ont besoin puissent y avoir accès.

Face à tous ces changements qui constituent autant de défis, le Plan cancer 2014-2019 prône la mise en place d'une politique globale volontariste du médicament en cancérologie.

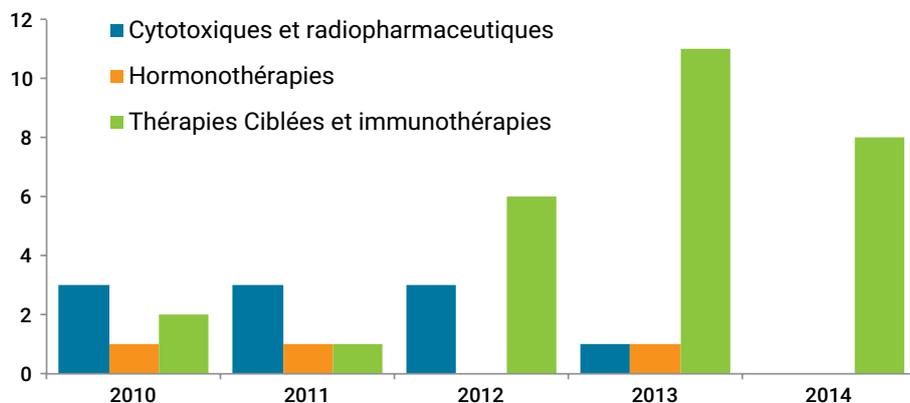
**LA CHIMIOTHÉRAPIE ORALE S'INSTALLE DE FAÇON DYNAMIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER**

L'offre des médicaments anticancéreux est dynamique et se caractérise ces dernières

années (2010-2014) par l'arrivée rapide d'un nombre important de nouvelles molécules et ce, pour un nombre croissant d'indications autorisées (AMM initiales et extensions d'indication): 67 nouveaux médicaments autorisés et 97 indications au cours de la dernière décennie. En



**FIGURE 1 : Classes des molécules mises sur le marché pour la première fois sur la période 2010-2014**



**FIGURE 2 : Classes des molécules mises sur le marché pour la première fois sur la période 2010-2014**

## LA CHIMIOTHÉRAPIE ORALE DU CANCER EN 2014

moyenne, 8 AMM initiales ont été accordées par an en cancérologie sur la période 2010-2014 (c'est-à-dire 8 nouvelles substances mises à disposition pour la première fois); 13 l'ont été en 2013.

Cette offre se caractérise également par une proportion élevée de nouvelles entités moléculaires (ou molécules First in Class<sup>2</sup>) du cancer, représentées majoritairement par les thérapies ciblées (figures 1 et 2), reflet évident des progrès majeurs de la génomique du cancer et de la compréhension de la carcinogénèse.

Le potentiel de développement des thérapies ciblées semble en théorie majeur si l'on se réfère au nombre important de mutations identifiées par tumeurs. Ce nombre est, en médiane, compris entre 50 et 1500 anomalies génétiques, et donne ainsi une idée du nombre de cibles thérapeutiques potentielles et du développement possible de cet axe thérapeutique. L'enjeu scientifique actuel est de déterminer parmi celles-ci, celles qui seront des cibles pertinentes à exploiter en thérapeutique ainsi que les associations de médicaments qui, ciblant des anomalies complémentaires ayant un rôle dans le développement tumoral, pourront ou devront être associées pour être plus efficaces.

### Le nombre de patients ayant un cancer et recevant un anticancéreux administré par voie orale a augmenté de façon importante ces dernières années.

Ce phénomène s'explique par :

- Un nombre croissant de molécules *per os* disponibles surtout ces dernières années (23 en 4 ans) (figure 3); 73 médicaments anticancéreux par voie orale sont disponibles fin 2014 dont la majorité appartient à la classe des thérapies ciblées (figure 4).

2. Une molécule est considérée comme First in Class s'il n'existe pas d'autre médicament ayant le même mécanisme d'action.

Nombre cumulé de molécules *per os* ayant une AMM

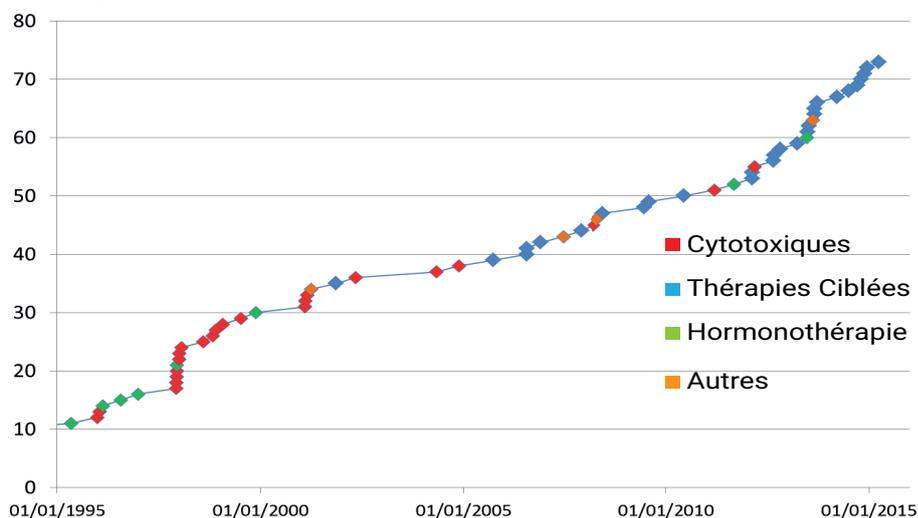


FIGURE 3 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM

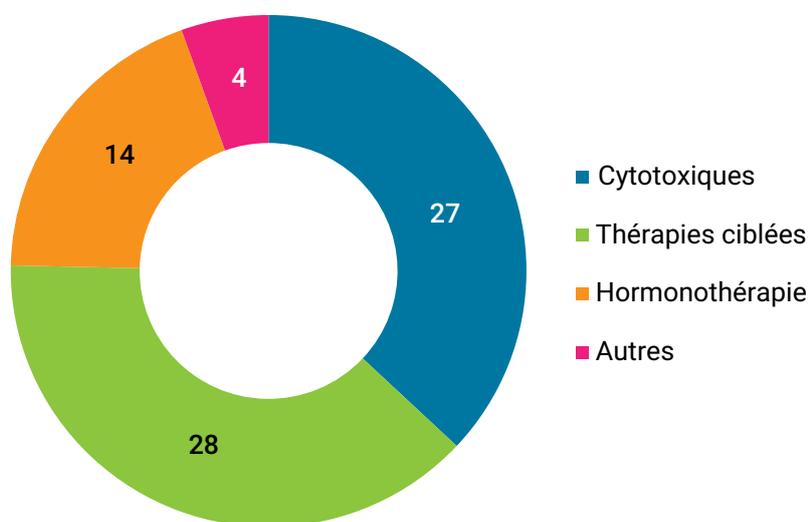


FIGURE 4 : Répartition des chimiothérapies orales

- Des patients traités de plus en plus longtemps : les thérapies ciblées se distinguent des chimiothérapies conventionnelles, sauf exceptions, par une prise au long cours jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. La population prévalente de patients recevant un anti-

cancéreux par voie orale augmente en conséquence, les patients pouvant rester sous traitement plusieurs années.

- Un élargissement de l'offre thérapeutique avec une utilisation séquentielle ou en association des molécules avec

l'arsenal existant. Les anticancéreux par voie orale ne sont pas une simple alternative à la voie injectable. Mis à part le cas des quelques molécules cytotoxiques, il n'y a le plus souvent pas d'équivalent injectable des molécules *per os*.

### LES NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES CONSTITUENT DES AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES

Au-delà d'une modalité d'administration plus aisée qui permet de réduire les hospitalisations, les anticancéreux *per os* sont le plus souvent des innovations thérapeutiques ayant démontré un gain d'efficacité, soit chez des patients en situation d'échec thérapeutique, soit en première ligne de traitement. Certains sont devenus le traitement de référence dans l'indication qu'ils traitent : c'est le cas des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant ABL dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, mais aussi des thérapies ciblées dans les cancers du poumon non à petites cellules ciblant les anomalies de ALK. De nouveaux traitements sont dorénavant disponibles pour des types de cancer qui en étaient quasiment dépourvus auparavant (exemple du mélanome métastatique).

Notons que vu la fréquence de ces anomalies, le nombre de patients concernés reste cependant encore faible et fait miroiter des espoirs parfois encore lointains pour certaines tumeurs conventionnelles.

### L'ESSOR DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ORALE EST ASSOCIÉ À DES ENJEUX MAJEURS POUR LE SYSTÈME DE SANTÉ

#### Des enjeux d'organisation et de coordination des acteurs

La prise orale facilite l'administration du traitement. Pour autant, le développement de la chimiothérapie orale a des impacts pour les malades et l'ensemble des acteurs de la prise en charge :

- Le patient lui-même, qui prend seul la responsabilité de la prise du traitement au domicile et qui peut être confronté à des difficultés ayant des conséquences sur son adhésion au traitement (observance) tel un sentiment de solitude face à la prise en charge du cancer et à la survenue d'effets indésirables ou à une banalisation de la chimiothérapie.
- Les professionnels de santé de premier recours (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) qui prennent en charge ces patients en ville, tout en manquant parfois d'une information spécifique, dans la mesure où les prescriptions sont réalisées par des médecins hospitaliers oncologues et où ils sont rarement confrontés à ces médicaments en raison des populations ciblées assez rares.
- Les professionnels hospitaliers enfin, à travers le changement des pratiques, la diminution des hospitalisations, l'augmentation des files actives de patients sous traitement, l'augmentation du nombre de consultations, la complexité des consultations et du suivi.

En outre, la fréquence des effets indésirables associés aux anticancéreux *per os* (qui sont essentiellement des thérapies ciblées pour les nouveaux traitements autorisés), leurs spécificités et niveaux de gravité restent élevés ainsi que les interactions médicamenteuses sont particulières. Ces toxicités apparaissent le plus souvent chez des patients ambulatoires et ce sont les professionnels de santé de

premier recours qui peuvent être amenés à les gérer.

L'ensemble de ces situations nouvelles appelle la mise en place d'actions en termes d'organisation et de communication, afin que qualité et sécurité de la prise en charge ambulatoire soient assurées.

#### Des enjeux économiques : elle participe aux coûts élevés et en augmentation des médicaments du cancer

En 2013, les dépenses associées aux traitements anticancéreux pour l'Assurance maladie s'élèvent à 2,6 milliards d'euros par an (contre 2,4 milliards en 2012), répartis comme suit (hors dépenses intra GHS) :

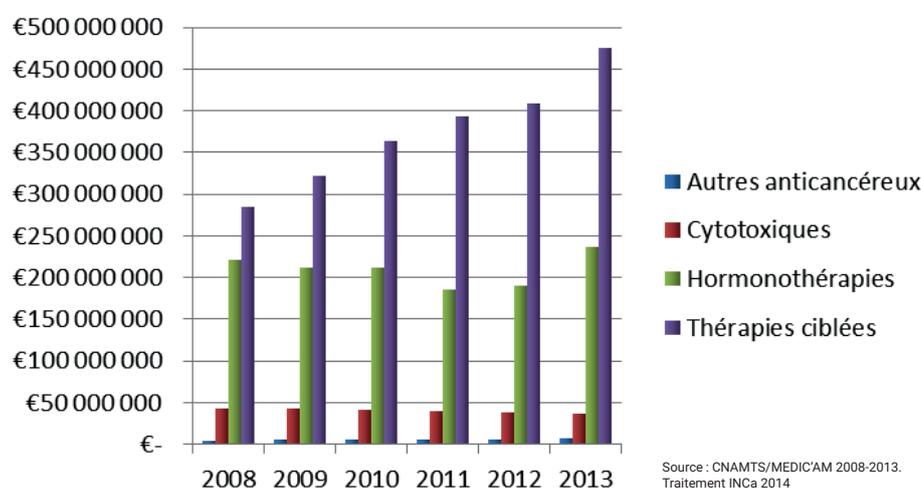
- 1,5 milliard lié aux médicaments de la liste en sus à l'hôpital<sup>3</sup> ;
- 200 millions pour la rétrocession<sup>4</sup> dont près de 150 concernent les thérapies ciblées ;
- 880 millions pour l'officine, soit une augmentation de 14 % par rapport à 2012, essentiellement portée par les chimiothérapies orales - environ 86 % des montants - et notamment les thérapies ciblées (avec une part de 54 % et une croissance de +15,7 %).

La part de la chimiothérapie orale dans ces dépenses est connue pour ce qui concerne les dépenses de ville (figure 5). Elle représente 757 millions d'euros en 2013 soit une augmentation de 17,5 % par rapport à 2012 (644 millions d'euros en 2012).

Le développement des chimiothérapies orales a également un impact sur la structure des coûts du traitement des cancers dans les établissements de santé, à travers une diminution des séjours hospitaliers et la progression des consultations, conduisant à une évolution des modes de tarification en cours d'élaboration sous l'égide du ministère en charge de la santé (Direction générale de l'offre de soins, DGOS) et en concertation avec les acteurs.

3. Soit plus de la moitié du montant total de la liste dite « en sus » et ce, pour 36 médicaments du cancer, avec une augmentation du montant consacré à ces médicaments de +6,7 % entre 2012 et 2013, et avec des particularités notables : des dépenses concentrées sur très peu de ces molécules - 5 molécules représentant à elles seules près de 840 millions d'euros de dépenses ; une majoration des coûts liés aux thérapies ciblées de la liste en sus - une dépense d'environ 1,0 milliard d'euros en 2012 (+5,2 %).  
4. Médicaments délivrés par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé pour des patients non hospitalisés.

## LA CHIMIOTHÉRAPIE ORALE DU CANCER EN 2014



**FIGURE 5 :** Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie *per os*

### DES ACTIONS SONT CONJUGUÉES POUR ACCOMPAGNER LE VIRAGE AMBULATOIRE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

Les difficultés et les enjeux du développement de la chimiothérapie orale ont été identifiés par l'ensemble des acteurs de la prise en charge du cancer et des actions structurantes sont prévues dans le cadre du Plan cancer 2014-2019 afin d'y répondre.

Une approche impliquant plus largement les malades eux-mêmes et les professionnels de santé de premier recours se dessine autour du parcours de santé du patient et des impératifs de sécurité et de qualité des soins.

Elle s'appuie sur des actions mises en place, ou en cours, au niveau national et dans les régions, sous l'impulsion des décideurs et agences d'expertise (ministère en charge de la santé, agences régionales de santé, INCa, en particulier) avec l'ensemble des acteurs et des parties prenantes,

notamment établissements de santé, professionnels de santé, réseaux, associations de malades, et suivant plusieurs axes autour du bon usage des médicaments, de la coordination ville-hôpital, de l'information du patient, de la formation des professionnels de santé, de la bonne communication des informations. Il s'agit de :

- veiller à la qualité et à la sécurité des prises en charge notamment par l'élaboration de recommandations pour le suivi et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale<sup>5</sup>, de référentiels nationaux pour une prise en charge des cancers optimale et harmonisée au niveau du territoire et d'outils d'information pour les professionnels de premier recours;
- renforcer la coordination entre professionnels de santé en ville et à l'hôpital, par le déploiement d'outils de communication entre professionnels de santé, en particulier le dossier communicant en cancérologie (DCC) et des expérimentations de plateformes d'échanges (telles que des permanences téléphoniques hospitalières destinées aux médecins traitants ou aux pharmaciens);

- développer de nouvelles compétences et de nouveaux métiers, à travers notamment l'expérimentation d'un dispositif d'infirmiers coordonnateurs en cancérologie<sup>6</sup> et la définition du rôle des infirmiers cliniciens dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale<sup>7</sup> ainsi que la mise en oeuvre de protocoles de coopération entre professionnels de santé;
- permettre à chacun d'être acteur de sa prise en charge, grâce au développement de programmes d'éducation thérapeutique du patient passant dans un premier temps par la formation des professionnels de santé<sup>8</sup> et des outils d'information des patients<sup>9</sup>.

Les objectifs de faciliter au quotidien les parcours de santé, de mieux informer et mieux accompagner les usagers dans leurs parcours de santé, de renforcer les outils proposés aux professionnels pour leur permettre d'assurer la coordination du parcours des patients, et les objectifs de bon usage du médicament, tels qu'ils sont inscrits dans le projet de loi de modernisation de notre système de santé, traduisent la prise de conscience collective de l'importance d'accompagner le virage ambulatoire lié au développement de la chimiothérapie orale.

5. Élaboration en cours, par l'INCa, de référentiels nationaux de prise en charge des cancers et de recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale.

6. Expérimentation en cours depuis 2010 de l'intervention d'infirmiers de coordination en cancérologie et intégrant pour les patients traités par chimiothérapie orale des actions d'information et d'éducation thérapeutique en lien avec le médecin traitant, sous l'égide de la DGOS en lien avec l'INCa.

7. Nouveau métier d'infirmier en pratiques avancées, inscrit dans le projet de Loi de Modernisation du Système de Santé, qui pourrait avoir un rôle important dans l'instauration et le suivi de prises en charge de chimiothérapies orales.

8. Appel à projets lancé par l'INCa en 2014 pour le soutien d'actions de formation des professionnels de santé à l'éducation thérapeutique des patients traités par chimiothérapie orale.

9. Guides et plateforme Cancer Info, déclinaison des recommandations de bonne pratique et de gestion des effets indésirables, notamment.

---

## CONCLUSION

Si le développement de la chimiothérapie anticancéreuse par voie orale constitue un axe d'évolution fort de la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cancer, dont les nombreuses implications doivent faire l'objet d'une juste reconnaissance et d'un accompagnement, comme le souligne le Plan cancer 2014-2019, il ne doit pas faire oublier, d'une part, que la plupart des molécules *per os* mises sur le marché n'ont pas vocation aujourd'hui à remplacer des spécialités administrées par voie parentérale, mais à s'inscrire dans un continuum de prise en charge des patients tout au long de leur maladie et, d'autre part, qu'un certain nombre d'innovations médicamenteuses actuelles (anti-PD1 notamment) ou à venir sont des thérapeutiques intraveineuses.

Le paysage de la chimiothérapie anticancéreuse est ainsi appelé à se complexifier. Ce qui souligne l'importance d'un accompagnement coordonné du patient dans son parcours de soins.

L'arrivée de nouveaux médicaments anticancéreux à l'efficacité prometteuse récompense les efforts réalisés par l'ensemble de la communauté oncologique (chercheurs, industries, professionnels de santé). Ces promesses ne pourront cependant être pleinement réalisées que si l'accès à ces nouvelles molécules est garanti à tous les patients qui en ont besoin. Enfin, le prix très élevé de ces innovations médicamenteuses interroge la capacité du système de protection sociale à assurer le financement pérenne de ces nouveaux traitements, dans le cadre des modèles actuels d'accès au remboursement et de fixation du prix des médicaments.

Cette situation, compte tenu des niveaux de dépenses déjà engagées dans la lutte contre le cancer en général et dans les traitements anticancéreux en particulier, impose une action rapide et déterminée.

---

**LA CHIMIOTHÉRAPIE ORALE  
DU CANCER EN 2014**



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

Impression :

ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-154-8

ISBN net : 978-2-37219-155-5

DEPÔT LÉGAL DÉCEMBRE 2015

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  
Fax +33 (1) 41 10 50 20  
diffusion@institutcancer.fr

NACHIMIO15

[e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

