



MAI 2017

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

LE PRIX DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

e-cancer.fr



L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'Institut national du cancer est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique chargé de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Groupement d'intérêt public, il rassemble en son sein l'État, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les fédérations hospitalières et les organismes de recherche.

Ses missions

- Assurer une approche globale des pathologies cancéreuses
- Stimuler l'innovation
- Produire des expertises et recommandations pour les décideurs et professionnels de santé
- Animer les organisations territoriales en cancérologie
- Analyser les données pour mieux orienter l'action
- Informer et diffuser les connaissances liées aux cancers

L'Institut national du cancer pilote la mise en œuvre du Plan cancer 2014-2019

pour le compte des ministères chargés de la santé et de la recherche.

Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement les innovations au service des malades.

Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :

- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Ce document répond à l'Objectif 5 : accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients

Ce document doit être cité comme suit : © Le prix des médicaments anticancéreux, Collection Etats des lieux et des connaissances, INCa, mai 2017

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**

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

COORDINATION

Aïda BIGOT, interne en pharmacie

Sophie NEGELLEN, responsable du département Médicament

Thierry BRETON, directeur général

Norbert IFRAH, président

CONTRIBUTION

Muriel DAHAN, directrice de la direction des Recommandations et du médicament

Natalie HOOG-LABOURET, responsable du programme AcSé et de la Recherche en pédiatrie

Christine LE BIHAN, responsable de projet, département Observation, veille, évaluation

Jacques ROPERS, responsable du département Recherche clinique

SOMMAIRE

1.	INFORMATIONS CHIFFRÉES SUR LES MÉDICAMENTS COÛTEUX	7
1.1.	MÉDICAMENTS HOSPITALIERS INITIALEMENT COÛTEUX.....	7
1.2.	MÉDICAMENTS DE VILLE INITIALEMENT COÛTEUX.....	13
1.3.	MÉDICAMENTS DEVENUS COÛTEUX.....	21
2.	PIPELINES D'UN PANEL DE CANCERS.....	22
1.4.	CANCERS DU SEIN	23
1.5.	CANCERS DU POUMON	26
1.6.	CANCERS DE LA PROSTATE	30
1.7.	CANCERS COLORECTAUX	32
1.8.	CANCERS DU REIN.....	34
1.9.	MÉLANOMES.....	36
1.10.	CANCERS DE L'OVAIRE	38
1.11.	CANCERS DE LA THYROÏDE	40
1.12.	MYÉLOME MULTIPLE.....	42
1.13.	LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES (LLC)	45
1.14.	LYMPHOMES DE HODGKIN (LH)	47
1.15.	LYMPHOMES DIFFUS À GRANDES CELLULES B.....	49
1.16.	LES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES	51
1.17.	LES CAR-T.....	54
1.18.	LES CANCERS DE L'ENFANT.....	55

POINTS ESSENTIELS

Ce rapport rappelle des éléments de contexte sur le prix des médicaments anticancéreux, donne des informations chiffrées sur le prix des médicaments anticancéreux coûteux et décrit, pour un panel de cancers, les principaux médicaments en développement et attendus sur le marché, sous deux ans. Toutefois, il ne dispose pas de certitude, à ce stade, ni sur leur commercialisation ni sur l'impact financier chiffré de ces évolutions.

Des innovations en cancérologie sont annoncées par rafales sur le marché dans le monde et en France. Elles devraient constituer une rupture dans l'attitude générale vis-à-vis des cancers en commençant par les formes avancées. Ces innovations parfois très coûteuses, aujourd'hui les immunothérapies spécifiques médicamenteuses¹ et demain les CAR-T, vont mettre à rude épreuve la soutenabilité financière de ce poste de dépenses.

Leur impact budgétaire prévisible est même susceptible d'interroger la capacité des systèmes de protection sociale Français à maintenir un accès à l'innovation et aux meilleurs traitements pour tous les patients.

En effet, depuis quelques années, les nouveaux médicaments anticancéreux sont commercialisés à des coûts unitaires particulièrement élevés, largement supérieurs aux prix pratiqués antérieurement. L'escalade des prix est devenue la norme et ceux-ci apparaissent en partie déconnectés du gain thérapeutique apporté. En cancérologie, les innovations -parfois décisives et parfois moins- se sont succédé à un rythme soutenu : ce mécanisme a pu conduire à des prix élevés.

De surcroît, le paradigme d'un traitement reposant à chaque assaut thérapeutique sur quelques cycles de chimiothérapie se voit concurrencé dans plusieurs situations par des prises médicamenteuses au très long cours, pour diminuer la maladie résiduelle infraclinique et prévenir la récurrence. Ce qui conduit, même si la raison en est fort différente, à une durée de traitement comparable à ce qui se voit dans quelques maladies chroniques non malignes à des prix de dose unitaire sans aucune comparaison.

Pour mémoire, le nombre de nouveaux cas de cancers en France métropolitaine tend à augmenter ces dernières années. Il est estimé en 2015 à 385 000 (211 000 hommes et 174 000 femmes) et le nombre de décès par cancer, à 149 500 (84 100 hommes et 65 400 femmes). Les cancers sont la première cause de mortalité en France. Le nombre de personnes, de 15 ans et plus, en vie en 2008 et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3 millions : 1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes².

En 2014, le montant total des dépenses liées à la liste en sus des établissements des secteurs privé et public confondus a représenté 2,87 milliards d'euros, dont 55,7 % sont pour les médicaments anticancéreux, pour 147 654 patients soignés. En médecine de ville, en 2015, 45 698 patients ont reçu une thérapie ciblée orale et 14 456 une hormonothérapie de nouvelle génération, pour un coût respectivement de 753,2 millions d'euros et de 230 millions d'euros.

Nous avons cherché à établir une vision à deux ans des évolutions possibles en matière de médicaments anticancéreux. Pour ce faire, nous avons utilisé l'horizon scanning public de Birmingham³, les retours du congrès international de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2016⁴, les informations de sociétés savantes des groupes coopérateurs en oncologie et de pharmaciens d'OMEDIT sur les pipelines actuels, les ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) de cohorte et les RTU (Recommandations temporaires d'Utilisation) en cours et établies par l'ANSM.

Au total, des évolutions très fortes sont à prévoir : 89 molécules ont été identifiées dans les pipelines et pourraient recevoir dans les deux prochaines années soit une autorisation de mise sur le marché soit une extension d'indication.

1 Au Japon, premier pays de commercialisation du médicament, le prix du nivolumab, une des 2 immunothérapies spécifiques, a été fixé à 143 000 \$ annuels. Aux États Unis, il est commercialisé au coût de 150 000 \$ par an.

2 Site internet de l'INCa – Épidémiologie des cancers ; <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers#toc-focus-sur-les-cancers-les-plus-fr-quents>

3 <http://www.hsric.nih.ac.uk/>

4 <https://am.asco.org/>

En première analyse, les prochaines années pourraient être marquées par l'apparition de nouvelles classes de médicaments et de nouvelles thérapies ciblées, par des extensions d'indications importantes pour des médicaments déjà autorisés, et enfin par l'approfondissement de l'immunothérapie spécifique.

De nouvelles classes de médicaments anticancéreux sont notamment attendues dans les deux ans dans les cancers du sein (anti-CDK 4 et 6), du poumon (anti-PDL1, anti-phosphatidylserine), du colon-rectum, de l'ovaire (anti-PDL1 notamment), dans les mélanomes (nouveaux inhibiteurs de checkpoint, IDO1, activateurs d'APC, agonistes de costimulation), dans le myélome multiple (anti-Bcl2 notamment), et dans la leucémie lymphoïde chronique (anti-Bcl2, anti-Syk, anti-CD37).

De nouveaux médicaments de thérapie ciblée vont enrichir l'arsenal thérapeutique de classes déjà existantes (anti-PARP, anti-PI3K, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, anti-ALK, anti-EGFR, anti-MEK, anti-ckIT, anti-BRAF, anti-VEGFR).

De nombreuses extensions d'indications thérapeutiques de médicaments déjà autorisés sont attendues dans de nouvelles localisations tumorales, à de nouveaux stades de la maladie, à de nouvelles lignes de traitement, ou bien encore dans de nouvelles associations. Cela concerne les thérapies ciblées mais également les médicaments d'immunothérapie spécifique (anti-PD1 notamment) qui sont développés dans de nombreux types tumoraux.

L'immunothérapie spécifique, qui constitue déjà une innovation de rupture dans le champ de l'oncologie, est susceptible d'impacter fortement les dépenses, ce d'autant qu'elle pourrait être administrée au long cours. Deux anti-PD1 et un anti-CTLA4 sont actuellement autorisés. Quatre autres anti-PD1, un autre anti-CTLA4, trois anti-PDL1 sont en développement. 61 essais cliniques de phase 2-3 et 3 incluant un anti-PD1 ou un anti-PDL1 avec une date de fin d'essai programmée entre 2016 et 2025 sont en cours. Les localisations investiguées sont multiples.

L'immunothérapie spécifique sera aussi potentiellement marquée par les développements concernant les CAR-T qui sont des lymphocytes T génétiquement modifiés. Ainsi, fin décembre 2015, on recensait 31 essais cliniques dont la date de lancement avait été programmée dans l'année. Ces traitements qui reposent sur une évolution technologique forte ouvrent de nouveaux horizons thérapeutiques aujourd'hui essentiellement en hématologie (mais pas seulement : cancers du sein triple négatifs par exemple), au prix d'une production actuellement complexe. Ils sont donc susceptibles d'impacter fortement les dépenses et de bouleverser l'organisation des soins dans le domaine de l'oncologie.

Au total, les éléments que nous avons pu collecter confortent l'impact probable fort des médicaments anticancéreux sur les dépenses et plaident pour une action déterminée compte tenu des niveaux de dépenses déjà engagées dans la lutte contre les cancers en général et dans les médicaments anticancéreux en particulier.

1. INFORMATIONS CHIFFRÉES SUR LES MÉDICAMENTS COÛTEUX

Cette partie décrit des données concernant le prix des médicaments anticancéreux. Les sources utilisées sont le site de l'ATIH⁵ (prix des médicaments anticancéreux de la liste en sus) et la base de données publique des médicaments⁶ (prix des thérapies ciblées par voie orale et des hormonothérapies de nouvelle génération), consultés en juillet 2016.

Elle décrit également des données concernant le nombre de patients traités par un anticancéreux. Les sources utilisées sont le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) ou des données transmises par la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés).

Elle décrit enfin les dépenses associées aux médicaments anticancéreux. Les sources utilisées sont le PMSI (médicaments hospitaliers), MEDICAM (médicaments délivrés en officine), RETROCEDAM (médicaments rétrocédés).

1.1. Médicaments hospitaliers initialement coûteux

Les médicaments anticancéreux hospitaliers coûteux sont essentiellement constitués par les médicaments de la liste en sus et les médicaments anticancéreux disponibles sous ATU au titre du post-ATU (hors rétrocession).

Nous n'avons pu recueillir que peu d'informations sur les médicaments sous ATU ou disponible au titre du post-ATU. Notre état des lieux chiffré porte donc essentiellement sur les médicaments anticancéreux de la liste en sus.

En 2014, 147 564 patients ont été traités par un anticancéreux de la liste en sus (parmi les séjours Médecine Chirurgie Obstétrique identifiés en cancérologie uniquement, données PMSI).

Le prix moyen d'un mois de traitement par un médicament anticancéreux de la liste en sus pour un patient de 70 kg pour 1,70 mètre est environ de 3 866 euros (minimum : 386 euros et maximum : 19 511 euros). L'ipilimumab est le médicament dont le prix mensuel de traitement est le plus élevé.

⁵ <http://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>

⁶ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Tableau 1. Nombre de patients traités par un médicament anticancéreux de la liste en sus en 2014

Dénomination commune internationale	Nombre de personnes (erreurs de chaînage exclues)		
	Tous les séjours MCO ⁷	Séjours MCO identifiés cancéro uniquement	Delta
Aflibercept	1369	1364	5
Aldesleukine	20	20	0
Arsenic trioxyde	117	114	3
Azacitidine	3760	3706	54
Bendamustine	5410	5337	73
Bevacizumab	32101	31329	772
Bortezomib	8875	8550	325
Brentuximab vedotin	468	451	17
Busulfan	1539	1486	53
Cabazitaxel	1913	1900	13
Cetuximab	11628	11559	69
Chlorhydrate d'idarubicine	34	34	0
Cladribine	254	244	10
Clofarabine	239	236	3
Cytarabine	428	423	5
Daunorubicine	35	34	1
Doxorubicine	6659	6617	42
Eribuline	3692	3671	21
Fotemustine	965	955	10
Ibritumomab tiuxetan	56	56	0
Idarubicine	1555	1536	19
Ipilimumab	1196	1174	22
Nélarabine	71	71	0
Ofatumumab	78	73	5
Panitumumab	2917	2900	17
Pemetrexed	17712	17584	128
Pentostatine	160	156	4
Pertuzumab	1306	1286	20
Porfimere sodique	16	16	0
Raltitrexed	885	882	3
Rituximab	32743	24003	8740
Samarium 153sm lexidronam pentasodique	112	109	3
Strontium-89 chlorure	12	12	0
Tasonermine	12	10	2
Temsirolimus	621	617	4
Trabectedine	494	493	1
Trastuzumab	18323	18112	211
Trastuzumab emtansine	446	443	3
Vinflunine	1	1	0

Les médicaments en grisé ont été radiés de la liste en sus en 2015 ; Données PMSI ; traitement INCa

7 MCO : Médecine – Chirurgie – Obstétrique

Prix d'une boîte et d'un mois de traitement pour chaque médicament anticancéreux de la liste en sus

Méthode de calcul du prix d'un mois de traitement pour chaque médicament de la liste en sus

Les calculs de doses sont réalisés pour un patient mesurant 1m70 et pesant 70 kg. La surface corporelle est donc, selon la formule de Dubois ci-dessous, de 1,8m².

$$SC[m^2] = \frac{\text{poids}^{0,425} [kg] \cdot \text{taille}^{0,725} [cm] \cdot 71,84 [m^2 / kg \cdot cm]}{10000}$$

Selon les indications, les schémas posologiques sont différents ; ainsi nous avons calculé les doses mensuelles pour chaque indication.

Les schémas posologiques sont ceux du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

La liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation en MCO et HAD, est disponible sur le site de l'ATIH (www.atih.sante.fr). Un tarif de responsabilité est fixé pour chaque UCD (unité commune de dispensation) par le Comité Economique des Produits de Santé, conformément à l'accord du 30 mars 2004, sous la forme d'avis publiés dans le Journal Officiel de la République Française. L'ATIH met régulièrement à jour un tableau synthétisant ces avis. La dernière mise à jour date du 7 juillet 2016, et a constitué notre support pour extraire les prix TTC en euros de chaque UCD.

Au vu des différences de schémas posologiques, nous avons dû choisir une méthode de calcul des doses mensuelles.

Pour les schémas posologiques présentant des cycles de 3 semaines, nous avons multiplié par 1,3 la dose par cure, pour arriver à une dose mensuelle (nous considérons qu'il y a 1,3 cycles dans un mois).

Pour les schémas posologiques présentant des cycles de 4 semaines, nous avons considéré qu'un mois de traitement correspondait à 4 semaines de traitement.

Dans un deuxième temps, le prix d'un mois de traitement a été calculé selon la formule suivante : (Dose mensuelle (en mg) / Dose par UCD) * prix de l'UCD.

Certaines spécialités pharmaceutiques sont disponibles sous différents volumes. Pour ces spécialités, nous avons calculé le prix mensuel de traitement pour chacun de ces volumes, puis gardé uniquement le volume présentant les prix les plus bas.

Exceptions :

Arzerra : le prix de cette spécialité n'a pas encore été fixé ni publié au JORF. Nous n'avons donc pas pu calculer le prix d'un mois de traitement (mention « NA » dans le tableau correspondant)

Evoltra : cette spécialité possède une indication d'autorisation de mise sur le marché pédiatrique. Ainsi, la méthode que nous avons choisie pour cette étude, à savoir le calcul du prix d'un mois de traitement pour un patient d'1m70 et de 70 kg, ne convient pas pour cette spécialité. Nous avons fait apparaître, par conséquent, la mention « NA (enfant) » dans le tableau correspondant.

Zevalin : cette spécialité radiopharmaceutique a une posologie différente des autres spécialités, car elle s'exprime en MBq/kg. Notre méthode de calcul des prix n'est pas adaptée à ce type de posologie. Par conséquent, nous avons laissé la mention « NA » pour le prix d'un mois de traitement.

Tableau 2. Prix d'une boîte et d'un mois de traitement pour chaque médicament anticancéreux de la liste en sus

Nom de spécialité	Nom DCI	Indication	Prix boîte TTC (€)	Prix d'un mois de traitement TTC (€)
Adcetris	brentuximab	Lymphome de Hodgkin Lymphome anaplasique à grandes cellules	3216	10536
Alimta	pemetrexed	Cancer bronchique non à petites cellules Mésothéliome pleural malin	1048	2451
Arzerra	ofatumumab	Leucémie lymphoïde chronique	NA	NA
Atriance	nélarabine	Leucémie aiguë lymphoblastique Lymphome lymphoblastique	298	12549
Avastin	bevacizumab	Cancer colorectal	933	2449
		Cancer du sein, cancer du rein		3265
		Cancer bronchique non à petites cellules		2388
		Cancer de l'ovaire, cancer péritonéal, cancer de la trompe de Fallope, carcinome du col utérin		3184
Bendamust	bendamustine	Leucémie lymphoïde chronique	280	1006
		Lymphome non hodgkinien		1570
		Myélome multiple		1359
Busilvex	busulfan	Greffe de cellules-souches hématopoïétiques en association avec le cyclophosphamide	264	3945
		Greffe de cellules-souches hématopoïétiques en association avec la fludarabine		2466
Busulfan FRK	busulfan	Greffe de cellules-souches hématopoïétiques en association avec le cyclophosphamide	264	7890
		Greffe de cellules-souches hématopoïétiques en association avec la fludarabine		4931
Caelyx	doxorubicine	Syndrome de Kaposi	378	1122
		Cancer du sein et cancer de l'ovaire		1699
		Myélome multiple		1325
Depocyte	cytarabine	Méningite lymphomateuse - induction/consolidation	1613	3225
		Méningite lymphomateuse - maintenance		1613
Erbitux	cetuximab	Cancer colorectal, cancer épidermoïde de la tête et du cou - attaque	168	1211
		Cancer colorectal, cancer épidermoïde de la tête et du cou - entretien		3028
Evoltra	clofarabine	Leucémie aiguë lymphoblastique (enfant)	1385	NA (enfant)
Gazyvaro	obinutuzumab	Leucémie lymphoïde chronique - cycle 1	3282	9845
		Leucémie lymphoïde chronique - cycles 2 à 6		3282
Halaven	eribuline	Cancer du sein	327	2137

Herceptin	trastuzumab	Cancer du sein - schéma 1 induction	1402	1308
		Cancer du sein - schéma 1 entretien		1276
		Cancer du sein - schéma 2 induction		654
		Cancer du sein - schéma 2 entretien		1308
Jevtana	cabazitaxel	Cancer de la prostate	4186	4081
Kadcyla	trastuzumab emtansine	Cancer du sein	2937	6014
Litak	cladribine	Leucémie à tricholeucocytes	306	1501
Mabthera	rituximab	Lymphome non hodgkinien folliculaire en rechute ou réfractaire en monothérapie	1600	3085
		Lymphome non hodgkinien en association - induction		771
		Lymphome non hodgkinien en association - entretien		386
		Leucémie lymphoïde chronique - cycle 1		771
		Leucémie lymphoïde chronique - cycles 2 à 6		1028
Nipent	pentostatine	Leucémie à tricholeucocytes	882	1270
Perjeta	pertuzumab	Cancer du sein - induction	2921	5843
		Cancer du sein - entretien		3798
Torisel	temsirrolimus	Adénocarcinome rénal	728	2426
		Lymphome du manteau - induction		12736
		Lymphome du manteau - entretien		7278
Trisenox	arsenic trioxyde	Leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3) - induction	402	11812
		Leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3) - consolidation		8437
Vectibix	panitumumab	Cancer colorectal	1493	3135
Velcade	bortezomib	Myélome multiple Lymphome à cellules du manteau	1066	3705
Vidaza	azacitidine	Syndrome myélodysplasique Leucémie myélomonocytaire chronique Leucémie aiguë myéloïde	309	2920
Yervoy	ipilimumab	Mélanome malin	14294	19511
Yondelis	trabectedine	Sarcome des tissus mous	212	2983
		Cancer de l'ovaire		2187
Zaltrap	aflibercept	Cancer colorectal métastatique	591	1654
Zavedos	chlorhydrate d'idarubicine	Leucémie aiguë lymphoblastique Leucémie aiguë myéloïde	212	685
Zevalin	ibritumomab tiuxetan	Lymphome folliculaire non hodgkinien	11129	NA

En 2014, le montant total des dépenses liées à la liste en sus des établissements des secteurs privés et public confondus a représenté 2.87 milliards d'euros, dont 55.7 % sont pour les médicaments anticancéreux.

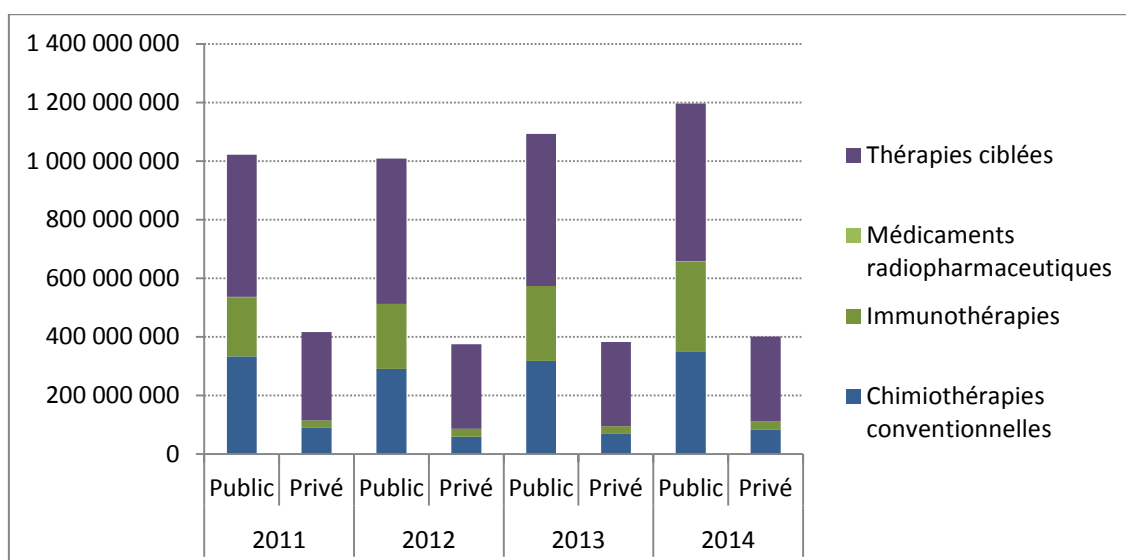
Le montant consacré à des médicaments anticancéreux de la liste en sus a augmenté entre 2013 et 2014 (+ 122.3 millions d'euros, +8.3 %).

La répartition des variations de dépenses s'est faite ainsi : thérapies ciblées + 21,9 millions d'euros (+2,7 %), chimiothérapie conventionnelle + 47,7 millions d'euros (+12,4 %) et immunothérapies + 52,4 millions d'euros (+18,6 %).

La figure 1 décrit les dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus pour les années 2011, 2012, 2013, 2014. Elle montre également la répartition des dépenses selon le type d'anticancéreux considéré.

La figure ci-dessous décrit les dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus pour les années 2011, 2012, 2013, 2014. Elle montre également la répartition des dépenses selon le type d'anticancéreux considéré.

Figure 1. Répartition des dépenses liste en sus selon le type de médicament anticancéreux pour les années 2011, 2012, 2013, 2014



Données PMSI ; traitement INCa

Dans le secteur public, la part des anticancéreux dans le montant total de la liste en sus en 2014 a augmenté par rapport à 2013, passant de 48,4 % à 50.5 % (1.196 milliards d'euros en 2014).

Les thérapies ciblées représentent à elles seules 45.0 % du montant consacré aux anticancéreux de la liste en sus.

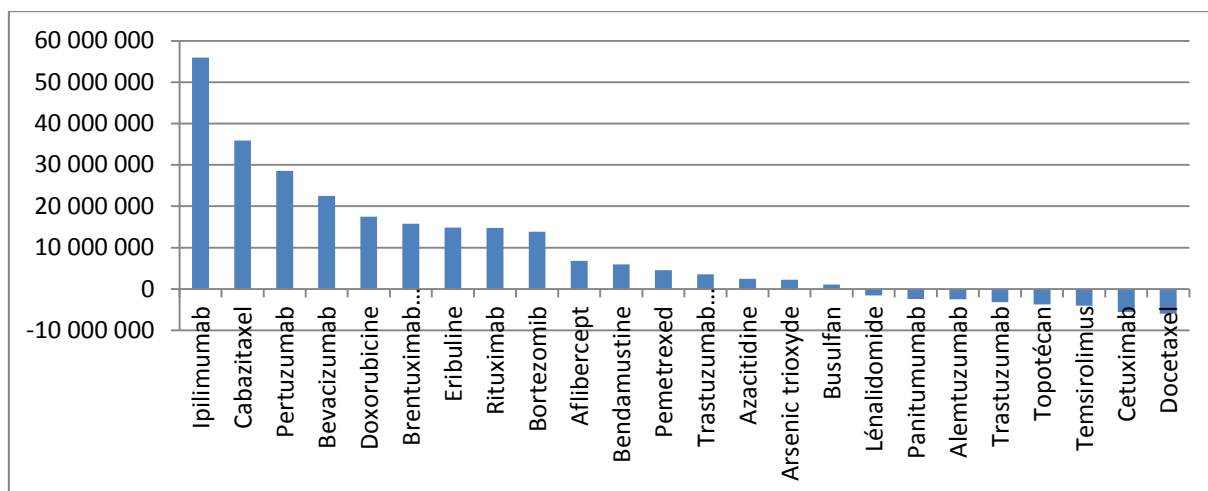
En 2014, les dépenses liées aux molécules anticancéreuses de la liste en sus des GHS sont concentrées sur très peu de molécules. Dix molécules de la liste en sus se partagent 1,079 milliard d'euros, soit 90.2 % des dépenses totales de cette liste. Il s'agit du bevacizumab (236 818 194€), du rituximab (230 928 750 €), du trastuzumab (172 235 473 €), du pemetrexed (118 975 107 €), du bortezomib (87 872 451 €), du cetuximab (81 145 291 €), de l'ipilimumab (59 415 771 €), de l'azacitidine (50 673 860 €), du cabazitaxel (21 799 190 €), et du pertuzumab (19 380 949 €).

Dans le secteur privé, en 2014, les traitements anticancéreux représentent 400.7 millions d'euros sur un montant total de 495.1 millions d'euros (part de 80.9 % des dépenses de la liste en sus). Les thérapies ciblées représentent à elles seules 72.3 % du montant consacré aux anticancéreux de la liste en sus sur ce secteur.

En 2014, dix molécules de la liste en sus sont à l'origine de 375.9 millions d'euros, soit 93.8 % des dépenses totales de cette liste. Il s'agit du bevacizumab (136 843 058 €), du trastuzumab (89 294 827 €), du cetuximab (36 515 066 €), du pemetrexed (34 592 547 €), du rituximab (25 201 901 €), du cabazitaxel (14 132 195 €), du panitumumab (11 621 231 €), de la doxorubicine (9 725 385 €), du pertuzumab (9 189 378 €) et de l'eribuline (8 782 736 €).

Parmi les médicaments anticancéreux hospitaliers, entre 2012 et 2014, seize médicaments sont associés à une hausse de leur dépense supérieure à 1,0 million d'euros ; huit médicaments à une baisse supérieure à 1,0 million d'euros. L'ipilimumab est associé à la hausse des dépenses la plus élevée avec + 59,4 millions d'euros. La baisse la plus importante est associée au docétaxel et s'élève à - 6,0 millions d'euros. La figure 1 illustre ces éléments.

Figure 2. Médicaments hospitaliers associés à une hausse ou une baisse de leur dépense supérieure à 1 million d'euros entre 2012 et 2014



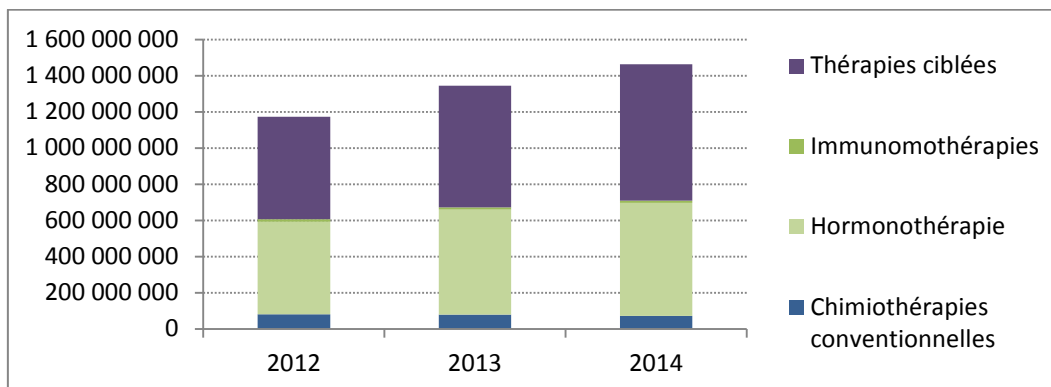
Données PMSI ; traitement INCa

1.2. Médicaments de ville initialement coûteux

En ville, les médicaments anticancéreux coûteux sont essentiellement constitués par les thérapies ciblées orales et certains médicaments d'hormonothérapie dispensés en officine (nouvelles hormonothérapies du cancer de la prostate) et à la marge par certains médicaments rétrocedés.

La figure 3 illustre la répartition des dépenses (en euros) liées aux anticancéreux en officine de ville pour les années 2012, 2013 et 2014.

Figure 3. Répartition des dépenses en euros associées aux médicaments anticancéreux dispensés en officine de ville pour les années 2012, 2013, 2014



Données MEDICAM ; traitement INCa

Thérapies ciblées orales

42 175 et 45 968 patients recevaient une thérapie ciblée orale dispensée en officine de ville respectivement en 2014 et 2015.

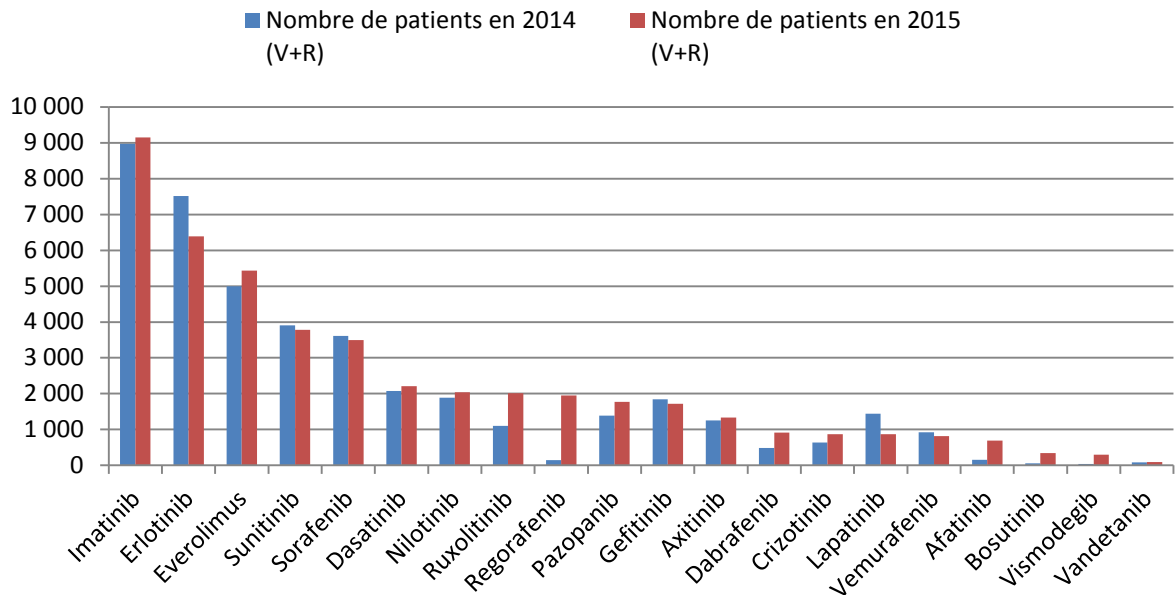
Tableau 3. Nombre de patients recevant une thérapie ciblée orale dispensée en ville en 2014 et 2015

	Nombre de patients en 2014	Nombre de patients en 2015
Afatinib	154	691
Axitinib	1 244	1 332
Bosutinib	0	271
Crizotinib	635	872
Dabrafenib	405	902
Dasatinib	2 072	2 209
Erlotinib	7 514	6 381
Everolimus	4 996	5 438
Gefitinib	1 842	1 714
Imatinib	8 974	9 150
Lapatinib	1 437	869
Nilotinib	1 886	2 041
Pazopanib	1 388	1 772
Regorafenib	0	1 894
Ruxolitinib	1 104	2 015
Sorafenib	3 611	3 496
Sunitinib	3 901	3 783
Vandetanib	86	94
Vemurafenib	926	818
Vismodegib	0	226
Total	42 175	45 968

Données CNAMTS, traitement INCa

La figure 4 décrit par médicament, le nombre de patients recevant en 2014 et 2015 une thérapie ciblée orale soit en officine de ville soit en rétrocession.

Figure 4. Nombre de malades traités par une thérapie ciblée par voie orale en 2014 et en 2015



Il faut noter qu'un malade peut recevoir plusieurs thérapies ciblées orales différentes la même année. Il est comptabilisé dans chaque population de traitement qui le concerne.

V+R : ville et rétrocession Source : Données CNAMTS (données régime général y compris sections locales mutualistes) – traitement INCa 2016

Considérant uniquement les thérapies ciblées orales dont le prix français est fixé, le prix moyen d'un mois de traitement par ce type de médicament pour un patient de 70 kg pour 1m70 est environ de 3 693 euros (minimum 1 802 euros ; maximum 7 133 euros). La thérapie ciblée par voie orale dont le prix de traitement mensuel moyen est le plus élevé est le dabrafenib. L'annexe 4 détaille le prix d'une boîte et d'un mois de traitement avec chacune des thérapies ciblées orales.

Prix d'une boîte et d'un mois de traitement pour chaque thérapie ciblée par voie orale

Méthode de calcul du prix d'un mois de traitement pour chaque thérapie ciblée par voie orale

De la même façon que pour les spécialités de la liste en sus, nous avons, dans un premier temps, calculé la dose mensuelle selon le schéma posologique de chaque indication.

Aucune adaptation par le poids ou la surface corporelle du patient n'est nécessaire pour ces thérapies.

Le recensement des prix de chaque présentation a été aisé pour les spécialités ayant un prix fixé par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et publié au Journal Officiel de la République Française.

Nous avons pu retrouver ces prix sur la base de données publique des médicaments, exprimés en euros TTC.

Dans un second temps, nous avons pu calculer le prix d'un mois de traitement, selon la formule suivante : (Dose mensuelle / Dose par boîte) * Prix d'une boîte

Si la boîte contenait 28 comprimés (ou un multiple de 28), nous avons considéré qu'un mois de traitement correspondait à 28 jours de traitement.

Si la boîte contenait 30 comprimés (ou un multiple de 30), nous avons considéré qu'un mois de traitement correspondait à 30 jours de traitement.

Pour les spécialités n'étant pas commercialisées en France, ou n'ayant pas encore de prix fixé par le CEPS, et ayant donc un prix libre, nous avons cherché le prix américain de ces spécialités, sur deux sites : en priorité sur DrugAbacus (www.drugabacus.org) et à défaut sur GoodRx (www.goodrx.com).

DrugAbacus s'est attaché à estimer les prix de traitement mensuel des spécialités disponibles sur le marché américain, basés sur la limite de paiement par Medicare. Ils sont exprimés en USD.

GoodRx est un site de comparaison de prix de médicaments disponibles aux Etats-Unis. Ainsi, il recense différents prix pour un mois de traitement d'une même spécialité en fonction de la pharmacie où l'on peut se procurer cette spécialité. Notre méthode s'attachant à calculer un prix moyen, lorsque le prix n'était disponible que sur GoodRx, nous avons choisi un prix au hasard, se trouvant dans la moyenne des prix. Ces prix sont également exprimés en USD.

Hormonothérapies

Nous avons utilisé la même méthode que celle utilisée pour les thérapies ciblées. Les deux spécialités ont un prix fixé par le CEPS, disponible sur la base de données publiques des médicaments.

Tableau 4. Prix d'une boîte et d'un mois de traitement pour chaque thérapie ciblée par voie orale

Spécialité	DCI	Indication	Posologie	Prix boîte TTC (€)	Prix d'un mois de traitement TTC (€)	Statut	Prix d'un mois de traitement aux États-Unis (USD)	Prix d'un mois de traitement aux États-Unis (€)
Afinitor	everolimus	Adénocarcinome rénal Cancer du pancréas endocrine Cancer du sein	10 mg/j	3500,11	3500,11			
Bosulif	bosutinib	Leucémie myéloïde chronique	500 mg/j	3274,57	3274,57			
Caprelsa	vandetanib	Carcinome thyroïdien	300 mg/j	4418,09	4418,09			
Cometriq	cabozantinib		140 mg/j			Non commercialisé en France	15328,00	13815,46
Cotellic	cobimetinib	Mélanome malin	60 mg/j pendant 21j			Prix libre	6338,98	5713,46
Erivedge	vismodegib	Carcinome basocellulaire	150 mg/j	4360,91	4360,91			
Giotrif	afatinib	Cancer bronchique non à petites cellules	40 mg/j	1870,48	1870,48			
Glivec	imatinib	Leucémie myéloïde chronique Tumeur stromale gastro-intestinale maligne Leucémie aiguë lymphoblastique Dermatofibrosarcome protuberans Syndrome myélodysplasique Syndrome myéloprolifératif Syndrome hyperéosinophile Leucémie chronique à éosinophiles Leucémie aiguë lymphoblastique	400 mg/j	2270,05	2270,05			
Iclusig	ponatinib	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoblastique	45 mg/j	5611,64	5611,64			
Imbruvica	ibrutinib	Lymphome du manteau	560 mg/j			Prix libre	15029,44	13546,36
		Leucémie lymphoïde chronique	420 mg/j			Prix libre	10486,50	9451,71
Inlyta	axitinib	Adénocarcinome rénal	5 mg * 2/j	3646,21	3646,21			
Iressa	gefitinib	Cancer bronchique non à petites cellules	250 mg/j	2249,48	2249,48			
Jakavi	ruxolitinib	Maladie de Vaquez	10 mg * 2/j	1966,37	3932,74			
		Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose secondaire (Plaquettes entre 100 et 200 G/L)	15 mg * 2/j	3802,31	3802,31			
		Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose secondaire (Plaquettes > 200 G/L)	20 mg * 2/j	3802,31	3802,31			

Lenvima	lenvatinib	Carcinome thyroïdien	24 mg/j			Prix libre	14602,00	13161,10
		Carcinome thyroïdien	24 mg/j			Prix libre	14602,00	13161,10
Lynparza	olaparib	Cancer de l'ovaire Cancer de la trompe de Fallope Cancer péritonéal	400 mg * 2/j			Prix libre	3073,26	2770,00
Mekinist	trametinib		2 mg/j			Non commercialisé en France	10414,00	9386,37
Nexavar	sorafenib	Cancer du foie Adénocarcinome rénal Carcinome thyroïdien	400 mg *2/j	3261,64	3261,64			
Odomzo	sonidegib		200 mg/j			Non commercialisé en France	10513,10	9475,69
Sprycel	dasatinib	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoblastique	100 mg/j	3521,17	3521,17			
Stivarga	regorafenib	Cancer colorectal Tumeur stromale gastro-intestinale maligne	160 mg/j pendant 21j	2553,09	2553,09			
Sutent	sunitinib	Tumeur stromale gastro-intestinale maligne Adénocarcinome rénal Cancer du pancréas	50 mg/j	4388,25	4388,25			
Tafinlar	dabrafenib	Mélanome malin	150 mg * 2/j	7132,57	7132,57			
Tagrisso	osimertinib	Cancer bronchique non à petites cellules	80 mg/j			Prix libre	13834,20	12469,07
Tarceva	erlotinib	Cancer bronchique non à petites cellules	150 mg/j	2195,88	2195,88			
		Cancer du pancréas	100 mg/j	1802,47	1802,47			
Tasigna	nilotinib	Leucémie myéloïde chronique	300 mg * 2/j	772,85	3091,40			
Tyverb	lapatinib	Cancer du sein	1250 mg/j	2499,70	2499,70			
Vargatef	nintedanib					Non commercialisé en France		
Votrient	pazopanib	Cancer du rein Sarcome des tissus mous	800 mg/j	2813,99	2813,99			
Xalkori	crizotinib	Cancer bronchique non à petites cellules	250 mg * 2/j	5541,19	5541,19			
Zelboraf	vemurafenib	Mélanome malin	960 mg * 2/j	1772,68	7090,72			
Zydelig	idelalisib	Leucémie lymphoïde chronique Lymphome folliculaire non hodgkinien	150 mg * 2/j			Prix libre	9988,10	9002,49
Zykadia	ceritinib	Cancer bronchique non à petites cellules	750 mg/j			Prix libre	14682,00	13233,21

En 2014, les thérapies ciblées orales représentent plus de la moitié des dépenses liées aux anticancéreux en officine de ville, soit 753.2 millions d'euros. Leur part n'a cessé d'augmenter depuis 2012. Elles sont à elles seules responsables de 187 millions d'euros d'augmentation du remboursement par rapport à 2012. L'imatinib est la principale thérapie ciblée délivrée en officine, elle représente à elle seule près de 185 millions d'euros et 12,6 % des dépenses d'anticancéreux en officine.

Hormonothérapies de nouvelle génération

11 970 et 14 456 patients recevaient une hormonothérapie de nouvelle génération (acétate d'abiraterone ou enzalutamide) dispensée en officine de ville respectivement en 2014 et 2015 (voir tableau détaillé en annexe 3).

Tableau 5. Nombre de patients recevant une hormonothérapie de nouvelle génération dispensée en ville en 2014 et 2015

	Nombre de patients en 2014	Nombre de patients en 2015
Abiraterone	8 632	8 490
Enzalutamide	3 338	5 966
Total	11 970	14 456

Données CNAMTS, traitement INCa

Le prix moyen d'un mois de traitement par hormonothérapie de nouvelle génération (acétate d'abiraterone ou enzalutamide) pour un patient d'1m70 et 70 kg est de 3061 euros (minimum : 2 960 euros ; maximum : 3162 euros).

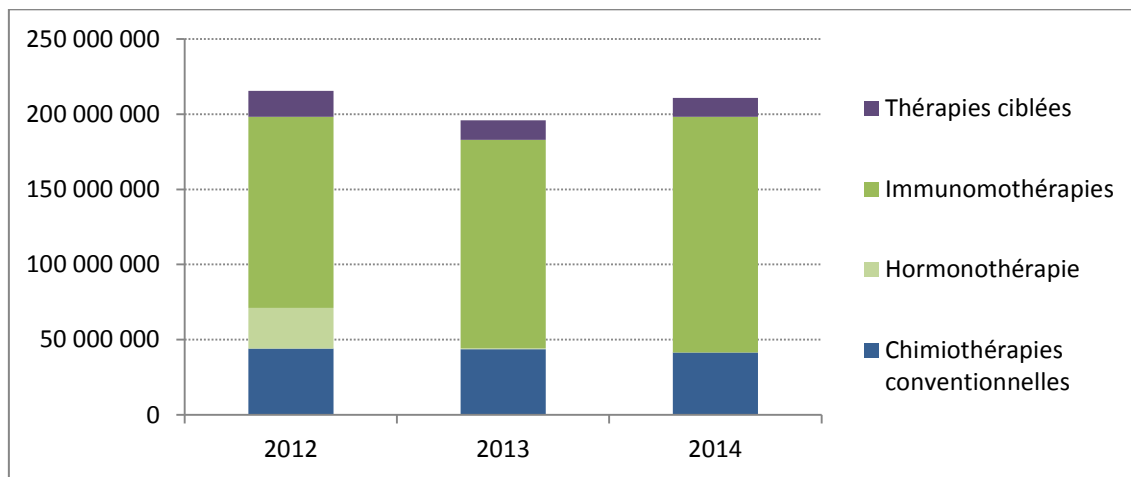
L'abiraterone représente à elle seule 12.3 % des dépenses d'anticancéreux en officine soit 180 millions d'euros. C'est aussi la molécule qui connaît la plus forte hausse des dépenses entre 2012 et 2014.

Rétrocession

En 2014, le montant global des remboursements réalisés par l'Assurance maladie, toutes spécialités médicales confondues, pour des médicaments placés sur la liste de rétrocession était de 2,417 milliards d'euros. Les médicaments anticancéreux représentent 8,7 % du total des remboursements réalisés pour des médicaments de la liste de rétrocession en 2014 contre 14,5 % en 2012.

La figure 5 détaille la répartition des dépenses liées aux médicaments anticancéreux rétrocedés en 2012, 2013 et 2014.

Figure 5. Répartition des dépenses en euros associées aux médicaments rétrocedés pour les années 2012, 2013, 2014



Données RETROCEDAM ; traitement INCa

Les dépenses étaient très concentrées, deux médicaments représentent à eux seuls environ 78 % des dépenses :

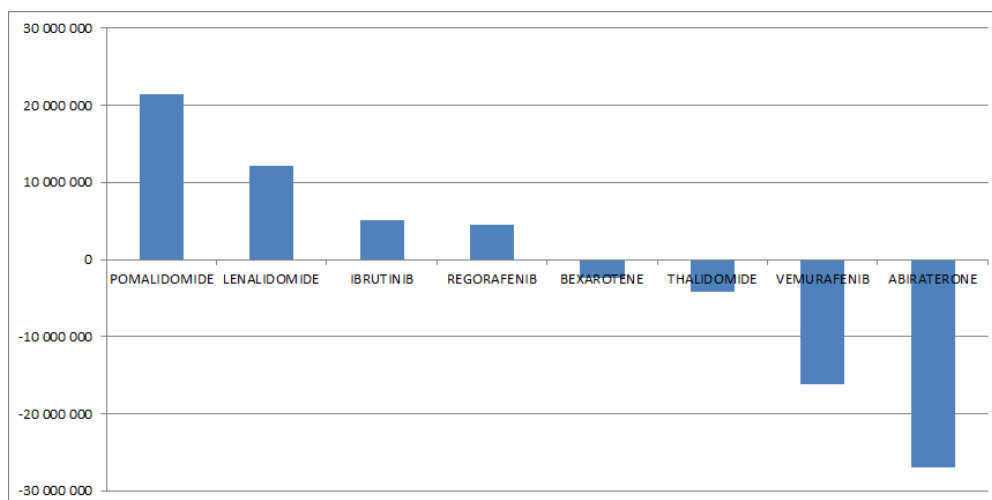
- le lenalidomide (immunothérapie imid) reste le médicament le plus remboursé, avec un montant de 126,7 millions d'euros. Il représente à lui seul 60,2 % des dépenses d'anticancéreux rétrocedés, ce montant est en hausse de 12,2 millions d'euros entre 2012 et 2014 ;
- le témozolomide avec 37,4 millions d'euros représente 18 % des dépenses d'anticancéreux rétrocedés. Ce montant est en hausse de 0,67 million d'euros entre 2012 et 2014.

Le pomalidomide est associé à la hausse des dépenses la plus élevée avec + 21,4 millions d'euros.

Il faut noter que les dépenses des anticancéreux rétrocedés sont très fortement impactées par les entrées et sorties des médicaments provisoirement inscrits sur la liste de rétrocession (le plus souvent pendant ou suivant leur ATU de cohorte), dans l'attente d'être mis à disposition de façon pérenne dans le circuit ambulatoire (dispensation en officine).

Ainsi, en 2014, la sortie de l'abiratéron et du vémurafénib de la liste de rétrocession vers le passage officinal se traduit par une diminution de - 43,1 millions d'euros. L'ibrutinib et le régorafénib, inscrits à titre provisoire sur la liste de rétrocession sont associés à une augmentation de 9,6 millions d'euros (cf. : figure 6).

Figure 6. Évolution des dépenses 2014 de plus d'1 million d'euros pour les médicaments rétrocedés



1.3. Médicaments devenus coûteux

Certains médicaments anticancéreux sont devenus coûteux suite à des rachats par de nouveaux laboratoires pharmaceutiques. C'est notamment le cas de la carmustine et du thiotépa genopharm®.

2. PIPELINES D'UN PANEL DE CANCERS

Date d'analyse : juillet 2016

Cette partie décrit d'une part les principaux médicaments en cours de développement et susceptibles d'obtenir une AMM ou une extension d'indication dans les deux années à venir pour un panel de cancers. Cette analyse a été menée en juillet 2016. Des tableaux décrivant avec plus de détails par cancer les indications des médicaments sont situés à la fin de chaque sous-partie.

Les sources suivantes ont été utilisées :

- l'horizon scanning public de Birmingham⁸ (consultation du site en juillet 2016 ; BHS). Cet horizon scanning est tenu par l'université de Birmingham au Royaume-Uni et décrit notamment les principaux médicaments attendus sur le marché dans les 2 ans. Toutefois, il n'est pas mis à jour en fonction des développements abandonnés. Malgré nos vérifications, certains développements ci-après décrits peuvent donc ne plus être d'actualité ;
- les retours du congrès international de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2016⁹ ;
- les informations de sociétés savantes, des GCO (Groupes coopérateurs en oncologie) et de pharmaciens d'OMEDIT sur les pipelines actuels ;
- les ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) de cohorte et RTU (Recommandations temporaires d'Utilisation) en cours et établies par l'ANSM.

Ces sources ne permettent toutefois pas d'assurer le recueil d'une information exhaustive. Il convient de noter que les AMM délivrées récemment n'ont pas été retenues dans la description des différents pipelines car elles ne concernent plus des développements à venir.

Pour chaque cancer solide décrit, l'Institut fournit en outre des données d'incidence issues du rapport « Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 »¹⁰ (nouveaux cas en France pour l'année 2012 ou 2009 et taux d'incidence (standardisé monde)).

Cette partie effectue d'autre part un focus sur deux types de médicaments anticancéreux dont le développement est en essor et susceptibles d'impacter fortement les dépenses : l'immunothérapie spécifique et les CAR-T. Une recherche des essais cliniques en cours avec ces médicaments a été effectuée sur le site clinicaltrials.gov afin de décrire les indications dans lesquelles sont attendus ces médicaments.

Aujourd'hui, 89 molécules ont été identifiées dans les pipelines et pourraient recevoir dans les deux prochaines années soit une autorisation de mise sur le marché soit une extension d'indication, touchant les cancers aux très fortes incidences.

8 <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>

9 <https://am.asco.org/>

10 Disponible sur le site internet de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>

1.4. Cancers du sein

En 2012 : 48 763 nouveaux cas
Taux d'incidence = 88.0 pour 100 000 femmes

Une nouvelle classe de médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant CDK 4 et 6 est attendue dans les cancers du sein avancés hormonodépendants. Ces thérapies ciblées pourraient être administrées en association à l'hormonothérapie. À cet égard, le palbociclib est déjà disponible en ATU de cohorte en France en association au fulvestrant dans les cancers du sein avancés prétraités.

Des anti-PARP (olaparib, talazoparib, niraparib) pourraient obtenir une AMM dans les cancers du sein notamment porteurs de la mutation BRCA au stade avancé de la maladie. Un autre anti-PARP (veliparib) pourrait être autorisé en association à la chimiothérapie dans les cancers du sein triples négatifs à un stade précoce.

Un inhibiteur de PI3K (buparlisib) pourrait obtenir une AMM dans les cancers du sein hormonodépendants HER 2 - en association à l'hormonothérapie, ainsi que dans les cancers métastatiques, en particulier si des marqueurs de sensibilité sont découverts

Un anti-erbB1-2/HER2-4 (neratinib) pourrait obtenir une AMM dans les cancers du sein HER2 + à différents stades de la maladie.

Un biosimilaire du trastuzumab est actuellement en développement.

Des immunostimulants sont également en cours de développement dans le cancer du sein métastatique, en particulier pour les tumeurs « triple négatives ».

Les médicaments lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine, triptoréline, fulvestrant et évérolimus, déjà autorisés en France sont susceptibles d'obtenir des extensions d'indications dans les années à venir dans la prise en charge des cancers du sein.

Enfin, l'allongement de la durée de traitement par letrozole de 5 à 10 ans en adjuvant du cancer du sein hormonodépendant après un traitement par tamoxifène est en discussion notamment pour certaines patientes avec des facteurs de risque de récurrence.

Tableau 6. Pipeline cancer du sein

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Olaparib (Lynparza) for metastatic breast cancer with germline BRCA mutation as second line	anti-PARP-1/2/3	oui cancer de l'ovaire BRCA	BHS ¹¹ OMEDIT Société savante
Talazoparib for locally advanced and/or metastatic breast cancer with germline BRCA 1/2 positive mutation	anti-PARP	non	BHS Société savante
Veliparib with carboplatin and paclitaxel for early-stage triple negative breast cancer as neoadjuvant therapy	anti-PARP 1 et 2	non	BHS OMEDIT
Niraparib for HER2-negative, germline BRCA mutated, locally advanced or metastatic breast cancer as first or second line	anti-PARP 1 et 2	non	BHS Société savante
Ribociclib for advanced hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer as first line	anti-CDK 4 et 6	non	BHS OMEDIT
Ribociclib for advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer in premenopausal women as first line	anti-CDK4 et 6	non	BHS OMEDIT
Palbociclib for advanced or metastatic, oestrogen-receptor positive, HER2-negative, recurrent breast cancer as second line	anti-CDK 4 et 6	non	BHS Société savante
Palbociclib for advanced ER-positive/HER2-negative breast cancer in post-menopausal women as first line in combination with letrozole	anti-CDK 4 et 7	non	BHS
Buparlisib in combination with fulvestrant for hormone-receptor positive/HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer	IPI3K	non	BHS Société savante
Buparlisib with fulvestrant for postmenopausal women with metastatic oestrogen-receptor positive, HER2 negative breast cancer as third line	IPI3K	non	BHS Société savante
Neratinib with capecitabine for advanced or metastatic HER2-positive breast cancer as third line	anti-erbB1-2/HER2-4	non	BHS
Neratinib for HER2-positive early breast cancer	anti-erbB1-2/HER2-4	non	BHS
Lapatinib (Tyverb) for early HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy in combination with trastuzumab	anti-HER2	oui cancer du sein	BHS
Lapatinib (Tyverb) in combination with a taxane for HER2-positive metastatic breast cancer as first line	anti-HER2	oui cancer du sein	BHS
Pertuzumab (Perjeta) with chemotherapy and trastuzumab for HER2-positive early breast cancer as adjuvant therapy	anti-HER2	oui cancer du sein métastatique et traitement néoadjuvant du cancer du sein	BHS Société savante
Trastuzumab emtansine in combination with pertuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer as first line	anti-HER2 + chimiothérapie	oui cancer du sein	BHS
Triptorelin (Decapeptyl SR) for premenopausal women with early endocrine responsive breast cancer	analogue de la gonadoreline	non	BHS

11 Birmingham Horizon Scanning

Fulvestrant (Faslodex) for advanced or metastatic, hormone-receptor positive breast cancer as first line	antagoniste des récepteurs aux oestrogènes	oui cancer du sein avancé prétraité	BHS
Everolimus (Afinitor) in combination with trastuzumab and vinorelbine for HER2/neu positive, locally advanced or metastatic breast cancer	ImTOR	oui cancer du sein	BHS
Palbociclib et hormonothérapie palbociclib + fulvestrant cancer du sein avancé RH+ prétraité palbociclib + letrozole cancer du sein avancé RH + en 1re ligne	anti-CDK 4 et 6	non	ASCO
Abemaciclib, cancers du sein métastatique HR+-HER2-	anti-CDK 4 et 6	non	ASCO
Myl-14010, biosimilaire du trastuzumab	anti-HER2	non	ASCO
Veliparib dans les cancers du sein	anti-PARP1 et 2	non	ASCO
Vaccination OPT-822-OPT821, cancer du sein métastatique prétraité	vaccin	non	ASCO
Augmentation de la durée de traitement des patientes par letrozole en adjuvant : passage de 5 à 10 ans	Inhibiteur de l'aromatase	oui cancer du sein	ASCO
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.	anti-CDK 4 et 6	non	ATUc
Immunostimulants en cours de développement pour le cancer du sein métastatique, notamment pour les tumeurs "triple négatives"	immunostimulant	non	Société savante

1.5. Cancers du poumon

**En 2012 : 39 495 nouveaux cas
Taux d'incidence = 51.7 pour 100 000 hommes
et 18.6 pour 100 000 femmes)**

Les anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) pourraient obtenir une extension d'indication en première ligne des cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) métastatiques, ainsi qu'en monothérapie dans les mésothéliomes pleuraux.

Les anti-PDL1 atezolizumab et durvalumab pourraient obtenir une AMM en deuxième ligne des CPNPC avancés.

L'anti-PDL1 avelumab pourrait également être autorisé dans certains cancers pulmonaires.

L'anti-CTLA4 ipilimumab pourrait obtenir une extension d'indication en association à des chimiothérapies dans les CPNPC de stade IV et dans les cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC) en première ligne.

L'association nivolumab / ipilimumab pourrait obtenir une AMM dans les CPPC de première ligne, mais aussi en 2^e ou 3^e ligne du traitement d'un mésothéliome pleural malin non résecable. L'association d'un anti-BRAF à un anti-MEK (dabrafenib et trametinib) pourrait obtenir une AMM dans les CPNPC avec la mutation BRAF.

L'anti-ALK crizotinib est prometteur dans les CPNPC avancés avec réarrangement de ROS1 et fait à cet égard l'objet d'une RTU pour la première ligne en France dans ce type tumoral. Une demande d'AMM est en cours.

De nouveaux anti-ALK, de 2^e génération, pourraient obtenir une AMM dans la prise en charge des CPNPC ALK +. Les phases III seront disponibles probablement dès 2017 avec ensuite des demandes d'AMM ou de modification d'AMM pour des produits déjà enregistrés pour les indications de résistance au crizotinib au-delà de la première ligne (ceritinib (Novartis), alectinib (Roche), brigatinib (Ariad)).

L'utilisation en première ligne des anti-EGFR de 3^e génération devrait voir le jour. Ceux-ci sont mieux tolérés et leur profil d'activité comprend la mutation exon 19 et 21 de l'EGFR mais aussi la mutation T790M de résistance située sur l'exon 20. Le premier candidat est l'osimertinib (Astra Zeneca) mais d'autres molécules sont en développement (dacomitinib, rociletinib). Les phases III seront disponibles probablement début 2018 avec ensuite des demandes d'AMM ou de modification d'AMM pour des produits déjà enregistrés pour les indications de résistance au-delà de la première ligne (osimertinib).

L'afatinib pourrait obtenir une extension d'indication dans les CPNPC avancés à cellules squameuses après échec d'une chimiothérapie à base de platine.

Un anti-MEK1 et 2, le selumetinib pourrait obtenir une AMM dans les CPNPC avancés de deuxième ligne KRAS mutés.

Un antagoniste du récepteur 9, le lefitolimod pourrait être autorisé en maintenance dans le CPPC.

Un anticorps anti-phosphatidylserine, le bavituximab pourrait être autorisé en association au docetaxel en deuxième ligne du CPNPC.

Enfin, des anticorps conjugués sont également en développement dans les cancers pulmonaires.

L'association bevacizumab et erlotinib en première ligne thérapeutique dans les cancers non épidermoïdes avec mutation activatrice de l'EGFR (obtention d'une autorisation par l'EMA en juin 2016) devrait obtenir une AMM prochainement. En effet, une étude a démontré que l'association induit une amélioration significative de la survie sans progression.

Un anti-angiogène le ramucirumab (Eli Lilly) est en cours de demande d'AMM, en association avec le docetaxel en seconde ligne thérapeutique dans les CPNPC. Ce médicament améliore la survie sans progression mais l'ampleur du bénéfice peut apparaître réduite quand on la compare à celle obtenues dans d'autres études, en particulier les immunothérapies. Néanmoins ce médicament est potentiellement intéressant chez ceux qui ne peuvent pas être traités par immunothérapie.

Certaines thérapeutiques ciblées notamment les molécules couplant un anticorps anti DLL3 et une toxine (rovalpituzumab) sont attendues dans les cancers à petites cellules.

L'association pemetrexed et cisplatine avec et sans bevacizumab dans l'indication des mésothéliomes pleuraux a été étudiée. La supériorité en survie globale de l'association avec le bevacizumab a été démontrée. Une demande de RTU est en cours et une demande d'extension de l'AMM du bevacizumab dans les mésothéliomes est envisagée.

Tableau 7. Pipeline cancer du poumon

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Lefitolimod for extensive small cell lung cancer as maintenance therapy	agoniste du récepteur 9	non	BHS
Dacomitinib for locally advanced or metastatic EGFR positive non-small cell lung cancer as first line	anti-EGFR	non	BHS Société savante
Afatinib (Giotrif) for advanced or metastatic, squamous non-small cell lung cancer progressing on or after platinum-based chemotherapy	anti-EGFR	oui Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) EGFR muté	BHS
Dacomitinib for advanced or metastatic non-small cell lung cancer as second or third line	anti-EGFR	non	BHS
Rociletinib for advanced or recurrent non-small cell lung cancer with the EGFR T790M mutation	anti-EGFR	non	BHS
Osimertinib en 1e ou 2e ligne pour le traitement du cancer non épidermoïde avec mutation activatrice de l'EGFR	Anti-EGFR	non	Société savante
Crizotinib (Xalkori) en RTU pour le traitement de 1e ligne du cancer bronchique non à petites cellules avancé avec réarrangement ROS1	anti-ALK	oui CPNPC ALK +	BHS RTU Société savante
Ceritinib (Zykadia) for advanced anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer as first line	anti-ALK	oui CPNPC ALK + Ligne 2	BHS Société savante
Alectinib for advanced ALK-positive, non-small cell lung cancer as first line	anti-ALK	non	BHS
Alectinib for locally advanced or metastatic ALK-positive, non-small cell lung cancer following failure of crizotinib	anti-ALK	non	BHS
Selumetinib for KRAS mutation-positive advanced non-small cell lung cancer as second line	anti-MEK1/2	non	BHS
Dabrafenib (Tafinlar) and trametinib (Mekinist) combination therapy for metastatic BRAF V600E positive non-small cell lung cancer	anti-BRAF/MEK	oui mélanome	BHS
Dabrafenib (Tafinlar) and trametinib (Mekinist) combination therapy for advanced BRAF mutated non-small cell lung cancer	anti-BRAF/MEK	non	BHS
Nivolumab (Opdivo) for stage IV or recurrent non-small cell lung cancer as first line	anti-PD1	oui mélanome CPNPC ligne 2	BHS Société savante
Nivolumab (Opdivo) for stage IV or recurrent PD-L1 positive non-small cell lung cancer as first line	anti-PD1	oui mélanome CPNPC ligne 2	BHS Société savante
Nivolumab (Opdivo) en monothérapie dans le mesothelioma pleural	Anti-PD1	oui mélanome CPNPC ligne 2	Société savante
Pembrolizumab (Keytruda) for PD-L1 strong-positive metastatic non-small cell lung cancer as first line	anti-PD1	oui mélanome	BHS Société savante
Atezolizumab for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer as second line	anti-PDL1	non	BHS

Ipilimumab (Yervoy) with paclitaxel and carboplatin for stage IV or recurrent non-small cell lung cancer	anti-CTLA4	oui mélanome	BHS
Ipilimumab (Yervoy) for small cell lung cancer as first line, in combination with etoposide and platinum therapy	anti-CTLA4	oui mélanome	BHS
Bavituximab for advanced non-small cell lung cancer as second line in combination with docetaxel	anti-phosphatidylserine Mab	non	BHS OMEDIT
Immunothérapie de première ligne qui pourrait remplacer la chimiothérapie dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC)	immunothérapie spécifique	oui	ASCO
Association nivolumab-ipilimumab dans les cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC)	anti-PD1/anti-CTLA4	oui	ASCO OMEDIT
Association nivolumab-ipilimumab en 2^e ou 3^e ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin non résecable	Anti-PD1/anti-CTLA4	oui	Société savante
Atézolizumab dans les CPNPC avancés de deuxième ligne le médicament pourrait être également associé au nab-paclitaxel et au carboplatine dans certains cancer pulmonaires	anti-PDL1	non	ASCO OMEDIT
Durvalumab dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules en 2^e ligne	anti-PDL1	non	Société savante
Alectinib CPNPC ALK + après crizotinib ou en ligne 1	anti-ALK	non	ASCO Société savante
Brigatinib CPNPC avec résistance acquise au crizotinib ALK +	anti-ALK	non	ASCO Société savante
Sacituzumab govitecan dans les cancers du poumon	anticorps conjugué	non	ASCO
Rovalpituzumab tesirine dans les cancers du poumon	anticorps anti-DLL3 conjugué à une toxine	non	ASCO Société savante
Dabrafenib et trametinib CPNPC BRAF V600E	anti-BRAF/MEK	oui	ASCO
Bevacizumab + paclitaxel versus docetaxel CBNPC en ligne 2 ou 3	anti-VEGFR + paclitaxel	oui	ASCO
Avelumab dans les cancers pulmonaires	anti-PDL1	non	OMEDIT
Veliparib en association avec carboplatine et paclitaxel dans certains cancers pulmonaires	anti-PARP	non	OMEDIT
Ramucirumab en 2^e ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules	anti-angiogène	non	Société savante
Association pemetrexed-cisplatine avec bevacizumab en RTU puis extension d'indication dans les mésothéliomes pleuraux	Chimiothérapie/ immunothérapie	non	Société savante
Association bevacizumab-erlotinib en 1^e ligne pour le traitement du cancer non épidermoïde avec mutation activatrice de l'EGFR	Anti-VEGFR/ anti-EGFR	non	Société savante

1.6. Cancers de la prostate

En 2009 : 53 465 nouveaux cas
Taux d'incidence = 99.4 pour 100 000 hommes

L'abiratéron et l'enzalutamide pourraient obtenir une extension d'indication en première ligne chez des patients hormono-naïfs avec un cancer de la prostate métastatique.

Des anti-PARP dont l'olaparib pourraient obtenir une AMM dans les cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration et avec un déficit de réparation de l'ADN (BRCA2 essentiellement).

L'anti-CTLA4 ipilimumab pourrait obtenir une extension d'indication dans les cancers de la prostate métastatiques hormonorésistants.

Le docetaxel a fait la preuve de son efficacité en association à l'hormonothérapie en première ligne des cancers de la prostate hormonodépendants naïfs de traitement et pourrait obtenir une extension d'indication.

Des médicaments appartenant à de nouvelles classes sont en cours de développement : une thérapie photodynamique à visée vasculaire (padeliporfin), un vaccin et un inhibiteur des clusterines.

Tableau 8. Pipeline cancer de la prostate

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Abiraterone (Zytiga) for hormone-naïve metastatic prostate cancer as first line	inhibiteur biosynthèse testostérone	oui cancer de la prostate autres lignes	BHS
Padeliporfin (Tookad soluble) for localised prostate cancer as first line	thérapie photodynamique à visée vasculaire	non	BHS
PROSTVAC Immunotherapy for chemotherapy-naïve hormone-relapsed prostate cancer	vaccin	non	BHS
Ipilimumab (Yervoy) for chemotherapy-naïve hormone-relapsed metastatic prostate cancer	anti-CTLA4	oui mélanome	BHS
Custirsén for locally advanced or metastatic hormone-relapsed prostate cancer as first and second line	inhibiteur de clusterines	non	BHS
Abiratérone dans les cancers métastatiques de la prostate hormonodépendant	inhibiteur biosynthèse testostérone	oui cancer de la prostate autres lignes	Société savante
Enzalutamide en association aux agonistes de la LH-RH dans les cancers métastatiques de la prostate hormonodépendant naïfs de traitement	anti-androgène	oui dans certains cancers de la prostate	ASCO Société savante
Docetaxel en association à l'hormonothérapie en première ligne des cancers de la prostate hormonosensibles chez les patients avec une forte extension métastatique	taxane	oui dans de nombreuses localisations et une forme de cancers de la prostate	ASCO
Olaparib dans les cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration avec anomalie génomique sur l'un des gènes de réparation de l'ADN (mutation BRCA 1/2 notamment)	anti-PARP	oui cancer de l'ovaire	ASCO
Veliparib + abiraterone chez des patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et avec un déficit de réparation de l'ADN (BRCA2 essentiellement)	anti-PARP + inhibiteur biosynthèse testostérone	non pour veliparib oui abiratérone dans certains cancers de la prostate	ASCO Société savante

1.7. Cancers colorectaux

**En 2012 : 42 152 nouveaux cas
Taux d'incidence = 38.4 pour 100 000 hommes
et 23.7 pour 100 000 femmes)**

L'association nivolumab (anti-PD1) + ipilimumab (anti-CTLA4) pourrait obtenir une AMM dans les cancers du côlon MSI (instabilité microsatellite).

Le pembrolizumab pourrait obtenir une extension d'indication en monothérapie dans les cancers du côlon MSI en seconde ligne.

L'association cobimetinib (anti-MEK) + atézolizumab (anti-PDL1) pourrait obtenir une AMM dans les cancers colorectaux métastatiques prétraités.

Tableau 9. Pipeline cancer colorectal

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Nintedanib (Vargatef) for metastatic colorectal cancer as second and subsequent line	ITK VEGFR 1-3 PDGFR α et β FGFR 1-3	oui cancers pulmonaires	BHS
Irinotecan-eluting beads (DC Bead, DC Bead M1 and DC Bead Lumi) for liver metastases secondary to colorectal cancer	inhibiteur de topoisomérase I délivré par chimio-embolisation transartérielle	marquage CE pour DC bead	BHS
Pembrolizumab (Keytruda) for locally advanced or metastatic colorectal cancer with high-level microsatellite instability as second line	anti-PD1	oui mélanomes cancers pulmonaires	BHS
MABp1 (Xilonix) for metastatic colorectal cancer as third line	anti-IL-1 α	non	BHS
Cobimetinib + atézolizumab dans les cancers du côlon métastasés prétraités	anti-MEK / PDL1	oui pour cobimétinib (mélanome) et non pour atézolizumab	ASCO
Nivolumab + ipilimumab dans les cancers du côlon MSI	anti-PD1/CTLA4	oui nivolumab dans les mélanomes, les CPNPC, les carcinomes rénaux ipilimumab dans les mélanomes	ASCO OMEDIT
Lefitolimod dans les cancers colorectaux	agoniste du récepteur 9	non	OMEDIT

1.8. Cancers du rein

En 2012 : 11 573 nouveaux cas
Taux d'incidence = 14.5 pour 100 000 hommes
et 5.8 pour 100 000 femmes

Le lenvatinib pourrait obtenir une extension d'indication en association à l'évérolimus.

Le cabozantinib, un nouvel anti-VEGFR/RET/AXL vient d'obtenir un avis positif du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dans les cancers du rein métastatiques après échec d'un anti-VEGFR et pourrait obtenir une extension d'indication en première ligne thérapeutique.

Le sunitinib pourrait obtenir une extension d'indication en situation adjuvante.

Tableau 10. Pipeline cancer rein

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Lenvatinib in combination with everolimus for advanced or metastatic renal cell carcinoma as second line	anti-VEGFR + anti-mTOR	oui cancers thyroïde	BHS OMEDIT
Cabozantinib (Cabometyx) dans les cancers du rein métastatiques prétraités par anti-VEGFR	anti-VEGFR/RET/AXL	non vient de recevoir un avis positif du CHMP dans cette indication	ASCO
Cabozantinib (Cabometyx) dans les cancers du rein métastatiques en première ligne	anti-VEGFR/RET/AXL	non	ASCO
Sunitinib en adjuvant des cancers du rein	anti-VEGFR	oui cancers du rein GIST	Société savante

1.9. Mélanomes

Pour les mélanomes de la peau : en 2012 : 11 176 nouveaux cas
Taux d'incidence = 10.8 pour 100 000 hommes et 11.0 pour 100 000 femmes

Le masitinib (nouvel anti-ckIT) pourrait obtenir une AMM dans les mélanomes avancés et métastatiques exprimant la mutation c-KIT.

Le binimetinib, un nouvel anti-MEK, pourrait obtenir une AMM dans les mélanomes avancés NRAS positifs en première et/ou seconde ligne.

Le selumetinib, un nouvel anti-MEK, pourrait obtenir une AMM dans les mélanomes métastatiques de l'uvée en première ligne.

Un reovirus (pelareorep) est en développement en deuxième ligne des mélanomes métastatiques en association à la chimiothérapie.

Le vemurafenib pourrait obtenir une extension d'indication chez les enfants/adolescents atteints de mélanome métastatique BRAF V600.

L'association anti-BRAF/MEK encorafenib et binimetinib pourrait obtenir une AMM dans les mélanomes métastatiques de première et deuxième ligne BRAF V600.

L'association ipilimumab et pembrolizumab pourrait obtenir une autorisation dans les mélanomes métastatiques.

Les molécules prometteuses dans les mélanomes métastatiques sont les IDO1, les nouveaux inhibiteurs de checkpoint (LAG3, KIR, TIM3), les agonistes de costimulation (CD137, OX40) et les activateurs d'APC (agonistes CD 40).

La technique des CART pourrait déboucher mais sans doute au-delà de deux ans sur des autorisations de mise sur le marché dans les mélanomes métastatiques.

L'ipilimumab pourrait éventuellement obtenir une extension d'indication en adjuvant. L'association inhibiteurs de BRAF et de MEK pourrait obtenir une autorisation en adjuvant des mélanomes tout comme les anti-PD1.

Tableau 11. Pipeline mélanome

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Masitinib for advanced or metastatic malignant melanoma with a c-kit juxtamembrane mutation	anti-ckit/LYN/FYN	non	BHS OMEDIT
Binimetinib MEK162 for NRAS mutation positive advanced malignant melanoma as first and second line	anti-MEK	non	BHS
Selumetinib for metastatic uveal melanoma as first line	anti-MEK	non	BHS
Pelareorep (Reolysin) with or without chemotherapy for metastatic malignant melanoma as second line	type 3 reovirus	non	BHS
Ipilimumab (Yervoy) for malignant melanoma as first line adjuvant therapy	anti-CTLA4	Oui mélanome avancé	BHS Société savante
Vemurafenib (Zelboraf) for metastatic BRAF V600 mutation positive melanoma in children and adolescents	anti-BRAF	oui mélanome BRAF + adultes	BHS
Encorafenib and binimetinib for BRAF V600 mutation-positive melanoma as first and second line	anti-BRAF / MEK	non	BHS
Binimetinib dans le mélanome métastatique muté NRAS résistant à l'immunothérapie	anti-MEK	non	ASCO
Imiquimod dans les mélanomes	modificateur de la réponse immunitaire	oui sous forme de crème dans les verrues génitales et périanales externes, les petits carcinomes basocellulaires et les kératoses actiniques	OMEDIT
Pembrolizumab + epacadostat dans les mélanomes	anti-PD1 + IDO1	oui pour pembrolizumab dans les mélanomes et non pour epacadostat	OMEDIT
Ipilimumab + pembrolizumab en combinaison dans les mélanomes métastatiques	antiPD1 + anti-CTLA4	oui dans les mélanomes	Société savante
Indoleamine 2, dioxygénase 1 inhibiteur dans les mélanomes métastatiques	IDO1	non	Société savante
LAG3 dans les mélanomes métastatiques	LAG3	non	Société savante
KIR dans les mélanomes métastatiques	KIR	non	Société savante
CD137 dans les mélanomes métastatiques	CD 137	non	Société savante
OX40 dans les mélanomes métastatiques	OX40	non	Société savante
Agoniste de CD40 dans les mélanomes métastatiques	Agoniste CD 40	non	Société savante
Anti-BRAF + anti- MEK en adjuvant des mélanomes	antiBRAF et MEK	oui	Société savante
Anti-PD1 en adjuvant des mélanomes	anti-PD1	oui	Société savante

1.10. Cancers de l'ovaire

Pour 2012 : 4 615 nouveaux cas
Taux d'incidence = 7.6 pour 100 000 femmes

Le rucaparib (nouvel anti-PARP) pourrait obtenir une AMM dans les cancers de l'ovaire BRCA mutés.

Le binimetinib (nouvel anti-MEK1-2) pourrait obtenir une AMM dans les cancers de l'ovaire récurrents prétraités.

Le virus pelareorep pourrait obtenir une AMM en association au paclitaxel dans les cancers de l'ovaire récurrents.

La chimiothérapie conjuguée paclitaxel et poliglumex pourrait obtenir une AMM dans le traitement de maintenance du cancer de l'ovaire avancé.

Le niraparib, un nouvel anti-PARP, pourrait obtenir une AMM dans le traitement de maintenance après chimiothérapie à base de platine chez les patientes BRCA mutées et chez celles qui ont une signature de déficit en recombinaison homologue (HRD).

Le cediranib, un nouvel anti-VEGFR, pourrait obtenir une AMM en 2ème ligne des cancers de l'ovaire.

Le rucaparib, un nouvel anti-PARP, pourrait obtenir une AMM dans le traitement des cancers de l'ovaire avec mutation BRCA en rechute sensible.

L'olaparib pourrait obtenir une extension d'indication en maintenance de première ligne pour les patientes avec mutation BRCA.

L'immunothérapie spécifique (pembrolizumab, atezolizumab, avelumab) est en cours de développement dans les cancers de l'ovaire.

Tableau 12. Pipeline cancer de l'ovaire

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Rucaparib for advanced BRCA-mutated ovarian cancer	anti-PARP	non	BHS
Binimetinib for recurrent or persistent ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer as second and subsequent line	anti-MEK1-2	non	BHS
Pelareorep in combination with paclitaxel for recurrent or persistent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer	virus	non	BHS
Paclitaxel poliglumex (Xyotax) for advanced ovarian cancer as maintenance therapy	chimiothérapie conjuguée	non	BHS
Niraparib for high grade serous, platinum sensitive ovarian cancer as second line maintenance therapy	anti-PARP	non	BHS
Cediranib for ovarian cancer as second line	anti-VEGFR	non	BHS
Rucaparib en monothérapie dans le traitement des cancers de l'ovaire avec mutation BRCA en rechute sensible	anti-PARP	non	GCO
Niraparib en traitement en maintenance après chimiothérapie à base de platine non seulement chez les patientes mutées et chez les patientes qui ont une signature de déficit en recombinaison homologue (HRD)	anti-PARP	non	GCO
Olaparib en maintenance de première ligne pour les patientes avec mutation BRCA	anti-PARP	oui cancers de l'ovaire	GCO
Pembrolizumab dans les cancers de l'ovaire	anti-PD1	oui mélanomes cancers pulmonaires	GCO
Atezolizumab dans les cancers de l'ovaire	anti-PDL1	non	GCO
Avelumab dans les cancers de l'ovaire	anti-PDL1	non	GCO

1.11. Cancers de la thyroïde

En 2012 : 8 211 nouveaux cas
Taux d'incidence = 5.5 pour 100 000 hommes
et 13.8 pour 100 000 femmes

Le vandetanib pourrait obtenir une extension d'indication dans de nouvelles formes de cancers de la thyroïde.

Le selumetinib, un nouvel anti-MEK, pourrait obtenir une AMM en première ligne des cancers de la thyroïde différenciés en association avec l'iode radioactif.

Tableau 13. Pipeline cancer thyroïde

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Vandetanib (Caprelsa) for locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer as second line	anti-VEGFR2/EGFR/RET	oui cancer médullaire de la thyroïde avancé agressif et symptomatique	BHS
Selumetinib with radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer as first line	anti-MEK	non	BHS

1.12. Myélome multiple

Un anti-eEF1A2 (plitidepsin) pourrait être autorisé dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire en quatrième ligne et en combinaison avec la dexaméthasone en troisième ligne.

Un reovirus (reolysin) pourrait être autorisé dans le myélome multiple en rechute.

Le carfilzomib pourrait obtenir une extension d'indication en deuxième ligne en association avec la dexaméthasone.

Le daratumumab pourrait obtenir une extension d'indication en association au bortezomib et à la dexaméthasone en deuxième ligne du myélome multiple en rechute ou réfractaire et en association au lenalidomide et à la dexaméthasone.

L'elotuzumab pourrait obtenir une extension d'indication avec le lenalidomide en première ligne du myélome multiple.

Le lénalidomide pourrait obtenir une extension d'indication en maintenance après une greffe de cellules-souches autologues.

Le venetoclax (anti-BCL2) pourrait être autorisé en association au bortezomib et à la dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire.

L'ixazomib, le premier inhibiteur du protéasome par voie orale, pourrait obtenir une AMM en association au lenalidomide et à la dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute (dossier actuellement en réexamen par le CHMP).

Le pembrolizumab et l'isatuximab (anti-CD38) pourraient être autorisés dans le myélome multiple mais *a priori* pas dans les deux ans à venir.

Tableau 14. Pipeline myélome multiple

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source	Commentaire
Plitidepsin (Aplidin) for relapsed and refractory multiple myeloma as fourth line	anti-eEF1A2	non	BHS	
Plitidepsin (Aplidin) in combination with dexamethasone for multiple myeloma as third line	anti-eEF1A2	non	BHS	
Reolysin for relapsed or refractory multiple myeloma	type 3 reovirus	non	BHS	
Carfilzomib (Kyprolis) in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma as second line	inhibiteur du protéasome	oui myélome multiple en rechute en association avec lénalidomide et dexaméthasone	BHS	
Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma as second line	anti-CD38	oui Myélome multiple en rechute ou réfractaire en monothérapie	BHS	
Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma	anti-CD39	oui Myélome multiple en rechute ou réfractaire en monothérapie	BHS	
Elotuzumab with lenalidomide for multiple myeloma as first line	anti-SLAMF7	oui myélome multiple en rechute en association avec lénalidomide et dexaméthasone	BHS	
Lenalidomide (Revlimid) for multiple myeloma, post autologous stem cell transplantation - maintenance/consolidation therapy	imid	oui myélome multiple (ligne 1 non éligible à la greffe et en association à la dexaméthasone après un traitement antérieur) syndrome myélodysplasique lymphome à cellules du manteau	BHS	
Daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone dans le myélome multiple réfractaire ou en rechute après au moins une ligne de traitement	anti-CD38	oui en monothérapie dans le myélome multiple	ASCO Société savante	
Daratumumab-bortezomib-dexaméthasone traitement de rattrapage du myélome multiple	anti-CD38	oui en monothérapie dans le myélome multiple	ASCO Société savante	

Lenalidomide : traitement de maintenance après greffe autologue de cellules-souches et melphalan dans le myélome multiple	imid	oui myélome multiple (ligne 1 non éligible à la greffe et en association à la dexaméthasone après un traitement antérieur) syndrome myéodysplasique lymphome à cellules du manteau	ASCO Société savante	
Association Venetoclax, bortezomib, dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire	anti-BCL2 inhibiteur du protéasome	oui pour bortezomib et dexaméthasone non pour venetoclax	ASCO	
Elotuzumab dans le myélome multiple en première ligne en association à lénalidomide et dexaméthasone	anti-SLAMF7	oui myélome multiple en rechute en association avec lénalidomide et dexaméthasone	ASCO Société savante	
Carfilzomib en rechute en administration hebdomadaire	Inhibiteur du protéasome	oui dans le myélome	Société savante	
Ixazomib en association avec lénalidomide et dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute	Inhibiteur du protéasome	non	Société savante	
Pembrolizumab dans le myélome	anti-PD1	oui mélanome	Société savante	Peu probable dans les 2 ans
Isatuximab dans le myélome	anti-CD38	non	Société savante	Peu probable dans les 2 ans

1.13. Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)

L'ibrutinib pourrait obtenir une extension d'indication en association à la bendamustine et au rituximab.

L'obinutuzumab pourrait obtenir une extension d'indication en association avec la bendamustine ou d'autres agents de chimiothérapie en première ligne.

Le venetoclax (anti-Bcl2) pourrait obtenir une AMM dans la LLC et notamment avec del17p ou TP53 mutée. Il pourrait être autorisé en monothérapie puis en association au rituximab.

Le duvelisib (anti-PI3K) pourrait être autorisé dans la LLC en rechute.

Le rituximab pourrait être autorisé en entretien après un protocole RFC (Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide).

L'acalabrutinib, un nouvel ITK (Inhibiteur de la Tyrosine Kinase) de Bruton, pourrait être autorisé dans le traitement de la LLC.

Un anti-Syk (GS-9973) pourrait être autorisé dans la LLC en rechute.

Le daratumumab et la tetraspanine (anti-CD37) pourraient être autorisés dans la LLC.

Tableau 15. Pipeline Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Ibrutinib (Imbruvica) with bendamustine and rituximab for chronic lymphocytic leukaemia (LLC) or small lymphocytic lymphoma as second line	ITK Bruton	oui lymphome à cellules du manteau, LLC, maladie de Waldenstrom	BHS
Obinutuzumab (Gazyvaro) with bendamustine for chronic lymphocytic leukaemia as first line	anti-CD20	oui LLC en association avec chlorambucil chez des patients avec comorbidités	BHS
Duvelisib for relapsed chronic lymphocytic leukaemia as second and subsequent line	IPI3K	non	BHS
Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation	anti-bcl2	non	BHS
Venetoclax with rituximab for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia as second and subsequent line	anti-bcl2	non	BHS
Venetoclax dans la LLC	anti-bcl3	non	ASCO Sociétés savantes
Rituximab en entretien après un schéma RFC dans le traitement de la LLC	anti-CD20	oui dans la LLC, les LNH, la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique	ASCO
CAR T dans les hémopathies malignes à cellules B	Lymphocytes T modifiés	non	Sociétés savantes
Acalabrutinib dans la LLC	ITK Bruton	non	Sociétés savantes
GS-9973 dans la LLC en rechute	anti-Syk	non	Sociétés savantes
Obinutuzumab en association avec une chimiothérapie dans la LLC non prétraitée	anti-CD20	oui LLC en association avec chlorambucil chez des patients avec comorbidités	Sociétés savantes
Daratumumab dans la LLC	anti-CD38	oui dans le myélome	Sociétés savantes
Tetraspanine dans la LLC	anti-CD37	non	Sociétés savantes

1.14. Lymphomes de Hodgkin (LH)

Le pembrolizumab pourrait être autorisé en troisième ou quatrième ligne du LH.

Le nivolumab pourrait être autorisé dans le LH en deuxième ligne.

Tableau 16. Pipeline Lymphome de Hodgkin

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Pembrolizumab for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma as third and fourth line	anti-PD1	oui cancer du poumon mélanome	BHS
Nivolumab (Opdivo) for Hodgkin lymphoma in brentuximab treated patients as second line	anti-PD1	oui cancer du poumon mélanome rein	BHS
Nivolumab (Opdivo) for Hodgkin lymphoma in brentuximab naive patients as second line	anti-PD1	oui cancer du poumon mélanome rein	BHS
CAR T dans les hémopathies malignes à cellules B	Lymphocytes T modifiés	non	Sociétés savantes

1.15. Lymphomes diffus à grandes cellules B

L'évérolimus pourrait être autorisé en maintenance dans le traitement de ce lymphome.

Le nivolumab pourrait être autorisé en deuxième ligne.

L'ibrutinib pourrait être autorisé en première ligne en association au protocole R-CHOP.

La vincristine liposomale pourrait être autorisée en première ligne en association avec une chimiothérapie.

La pixantrone pourrait obtenir une extension d'indication en association au rituximab en deuxième ligne et plus.

Tableau 17. Pipeline Lymphome diffus à grandes cellules B

Médicament et indication	Classe	AMM dans une autre indication	Source
Everolimus (Afinitor) for diffuse large B-cell lymphoma as maintenance therapy	ImTOR	oui cancers du rein, du sein, tumeurs neuroendocrines	BHS
Nivolumab (Opdivo) for diffuse large B cell lymphoma as second line	anti-PD1	oui mélanome, cancers du poumon, cancers du rein	BHS
Ibrutinib (Imbruvica) with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma as first line	ITK Bruton	oui lymphome à cellules du manteau, LLC, maladie de Waldenstrom	BHS
Vincristine liposomal (Marqibo) in combination with chemotherapy for elderly patients with newly diagnosed CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma as first line	vinca-alcaloïde liposomial	non	BHS
Pixantrone (Pixuvri) in combination with rituximab for diffuse large B-cell lymphoma or grade 3 follicular lymphoma as second and subsequent line	aza-anthracènedione cytotoxique	oui lymphome non hodgkinien agressif à cellules B	BHS
CAR T dans les hémopathies malignes à cellules B	Lymphocytes T modifiés	non	Sociétés savantes

1.16. Les immunothérapies spécifiques

L'année 2015 a été marquée par l'arrivée sur le marché d'inhibiteurs de checkpoint prometteurs en termes d'efficacité : le pembrolizumab (Keytruda®) et le nivolumab (Opdivo®).

Ces médicaments sont probablement amenés à devenir des traitements de référence dans un grand nombre de cancers, compte tenu de leur efficacité et de la très grande diversité d'une part des cancers visés dans les essais cliniques et d'autre part des schémas étudiés (associations, premières lignes, situations adjuvantes et néoadjuvantes, notamment).

Actuellement, leurs indications concernent le mélanome en première ligne seul (nivolumab, pembrolizumab) ou en association (nivolumab et ipilimumab) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), en deuxième ligne en monothérapie (nivolumab et prochainement pembrolizumab), et le carcinome rénal en deuxième ligne en monothérapie (nivolumab). On estime à plus de 26 000 le nombre de personnes potentiellement concernées par ces indications en France.

Les indications à venir pour ces médicaments vont élargir substantiellement leur population cible : le pembrolizumab a obtenu le statut de breakthrough therapy dans l'indication du cancer colorectal métastatique MSI-H (instabilité microsatellite haute) en novembre 2015 et dans la maladie de Hodgkin le 18 avril 2016 ainsi que des gains en survie globale dans les carcinomes à cellules de Merkel ; de son côté le nivolumab présente des gains en survie dans les cancers de la tête et du cou métastatiques réfractaires et dans le mélanome à 5 ans.

Notons l'arrivée prochaine des anti-PDL1 tels que l'avélumab et le durvalumab qui ont obtenu le statut breakthrough therapy de la FDA respectivement en novembre 2015 dans le carcinome métastatique à cellules de Merkel et en février 2016 dans les cancers urothéliaux exprimant PD-L1.

Offre des immunothérapies spécifiques à venir

Les essais cliniques de phase 2/3 et 3 enregistrés sur le site clinicaltrials.gov américain en avril 2016 permettent de donner un aperçu des indications et des nouvelles molécules anti-PD-1 ou anti-PD-L1 à venir pour les périodes allant d'aujourd'hui à l'horizon 2020 puis de 2020 à l'horizon 2025 :

Actuellement, 4 autres anti-PD-1 sont en développement : le pidilizumab (CT-011), l'AMP-224, le BGB-A317 et le REGN2810, auxquels s'ajoutent 3 anti-PD-L1 : l'atézolizumab, le durvalumab et l'avélumab.

Par ailleurs, un nouvel anticorps monoclonal ciblant CTLA-4, le trémélimumab, viendra concurrencer l'ipilimumab sur une partie de ses indications.

Le trémélimumab est fréquemment positionné en association au durvalumab dans son développement clinique.

Le développement des anti-PDL1 est tout aussi important que celui des anti-PD1. Le premier qui devrait arriver sur le marché est l'atézolizumab qui vient d'obtenir une AMM aux Etats-Unis (cancer de la vessie) et pour lequel une AMM européenne est en cours d'instruction (cancer de la vessie et cancer du poumon).

Les essais cliniques sont majoritairement en première ligne indépendamment du statut PD-L1 positif de la tumeur ou au-delà.

Les localisations investiguées sont multiples ; les plus fréquentes sont le mélanome (cutané et non cutané), les cancers du poumon (à petites cellules moins fréquemment que les non à petites cellules), les cancers urothéliaux (vessie), les cancers de la tête et du cou (en association ou non au cétuximab ou à des petites molécules), les gliomes et glioblastomes (en

première ligne ou non, en association au bévacicumab ou non), les cancers du rein, de l'estomac et de la jonction gastro-oesophagienne, ou les cancers du sein triple négatif. Les hémopathies malignes sont également investiguées, notamment le myélome multiple et le lymphome de Hodgkin.

Le tableau ci-dessous présente un bilan des 61 essais cliniques de phases 2/3 et 3 incluant un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 dont la date de fin d'essai programmée est prévue entre 2016 et 2025.

Tableau 18. Bilan des essais cliniques de phase 2/3 et de phase 3 évaluant un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 (avril 2016)

Bilan des essais cliniques de phases 2/3 et 3 enregistrés sur la base clinicaltrials.gov			
Année	Localisation	Stratégie thérapeutique	n
2017	Estomac	≥ 1ère ligne	2
	Poumon à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	2
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	4
	Vessie	1ère ligne	1
	Primitif du foie	1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	1ère ligne	1
	Myélomes	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	≥ 1ère ligne	1
	Glioblastome	≥ 1ère ligne	1
	Tête et cou	≥ 1ère ligne	2
Tête et cou	1ère ligne	1	
2018	Estomac	≥ 1ère ligne	1
	Estomac	1ère ligne	1
	Œsophage	≥ 1ère ligne	1
	Ovaire	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	4
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	4
	Rein	1ère ligne	1
	Carcinome hépatocellulaire	≥ 1ère ligne	1
	Métastases cérébrales	≥ 1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	≥ 1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Lymphome de Hodgkin	≥ 1ère ligne	1
	Myélomes	1ère ligne	1
Tête et cou	≥ 1ère ligne	1	
2019	Estomac	1ère ligne	1
	Œsophage	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	3
	Rein	1ère ligne	1
	Vessie	≥ 1ère ligne	1
	Colorectal MSI-H ou dMMR	≥ 1ère ligne	1
	Métastases hépatiques	≥ 1ère ligne	1
	Glioblastome	1ère ligne	1
2020	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	1
	Rein	1ère ligne	1
	Vessie	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Mélanomes cutanés et oculaires	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	1ère ligne	1
2021	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Vessie	adjuvant/néo-adjuvant	1
2022	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	adjuvant/néo-adjuvant	1
2023	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	1
2024	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
2025	Poumon non à petites cellules	adjuvant/néo-adjuvant	1
Total général			61

Source : clinicaltrials.gov

Sur la période 2016-2020

308 essais cliniques inclus dans le registre ont une date de fin programmée comprise entre 2016 et 2020 :

- 16 en adjuvant ou néoadjuvant, ciblant les cancers du poumon non à petites cellules, du rein (cellules claires), de la vessie (en phase 3, pour 2018), les mélanomes cutanés (en phase 3, pour 2020), le glioblastome, l'estomac, le pancréas, la plèvre (mésothéliome), le rectum, le sein (triple négatif) et le cancer de la tête et du cou ;
- 47 en première ligne : ciblant (phases 3 uniquement ici) les cancers du poumon non à petites cellules (2017-2020), de la vessie (2017), du foie, les mélanomes cutanés (2018), de la tête et du cou (2018), de l'estomac (2018), du rein (2018 - 2019), le myélome, le glioblastome (2019) et le sein (triple négatif, pour 2020) ;
- 244 en première ligne ou au-delà, dans un large panel de localisations, pour des sous-groupes de pathologies présentant notamment une charge importante en mutations génétiques ou moléculaires : l'appareil digestif (autre que côlon et rectum), l'appareil génital féminin, l'appareil respiratoire, l'appareil urinaire, le cancer colorectal, le foie et les voies biliaires, les localisations métastatiques, les mélanomes, la prostate, différentes situations en hématologie (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies aiguës myéloïdes et leucémies lymphoïdes chroniques), les sarcomes, le sein (triple négatif), la thyroïde, le système nerveux (gliomes et glioblastomes) et les cancers de la tête et du cou ;
- ciblant (phase 3 uniquement ici) les cancers de l'estomac (2017), de l'œsophage (2018), de l'ovaire (2018), du poumon à petites cellules et du poumon non à petites cellules (2017), de la vessie (2019), colorectal (MSI-H ou dMMR – déficit bi-allélique de réparation des mésappariements, pour 2019), le cancer primitif du foie (2018), les localisations métastatiques cérébrales et hépatiques (2018 et 2019), les mélanomes cutanés (2018), les lymphomes hodgkiniens (2018, le nivolumab a obtenu le statut fast track pour cette indication de la part de la FDA le 14 avril 2016), le myélome (2017), le cancer du sein triple négatif (2017), les gliomes et glioblastomes (2017) et les cancers de la tête et du cou (2017).

Sur la période 2021-2025

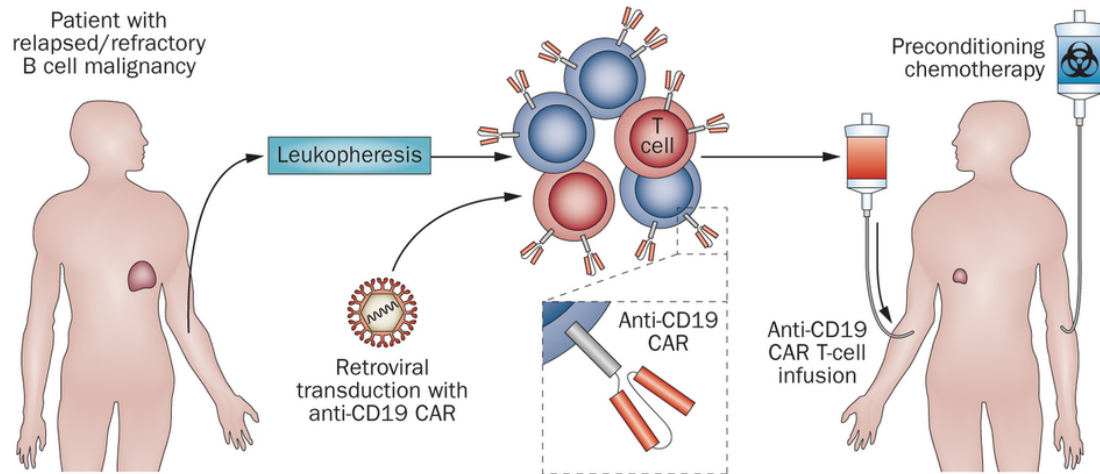
21 essais cliniques inclus dans le registre ont une date de fin d'essai programmée comprise entre 2021 et 2025 :

- 5 en adjuvant ou néoadjuvant (en phases 2 et 3) dans le poumon non à petites cellules, la vessie et le sein triple négatif
- 3 en première ligne (en phases 2 et 3) dans le poumon non à petites cellules et la vessie
- 13 en première ligne ou au-delà, dont 4 en combinaison visant le checkpoint (poumon non à petites cellules, mélanome et syndromes myélodysplasiques, en phases 2 et 3)
- ciblant les cancers du poumon non à petites cellules, les mélanomes cutanés, la leucémie lymphoïde chronique, les syndromes myélodysplasiques et les sarcomes des tissus mous.

1.17. Les CAR-T

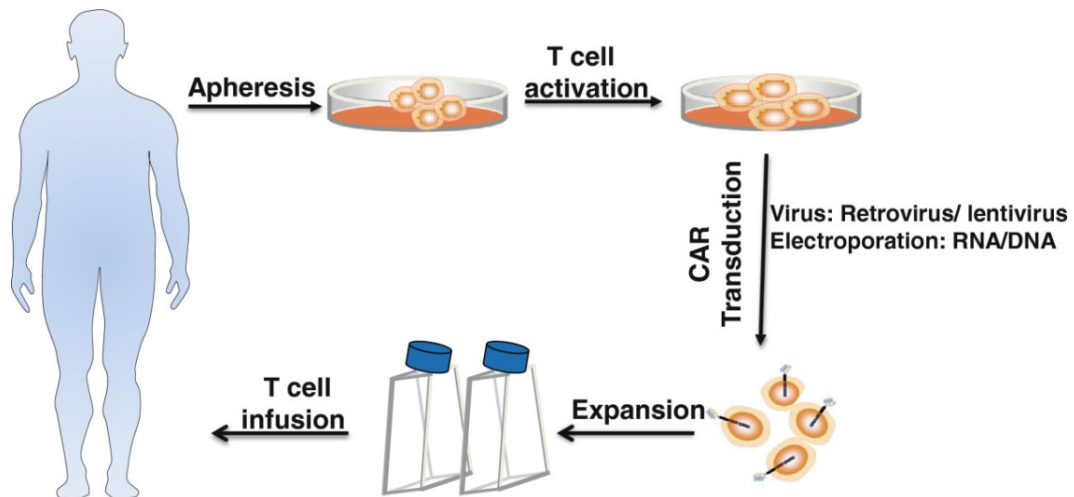
Les CAR-T (chimeric antigen receptor T) sont des lymphocytes T génétiquement modifiés et préparés in vitro pour reconnaître des cellules tumorales et les attaquer (activation du système immunitaire) une fois ré-injectés au donneur malade (voir en annexe 5).

Figure 7. Schéma simplifié de l'emploi des CAR-T



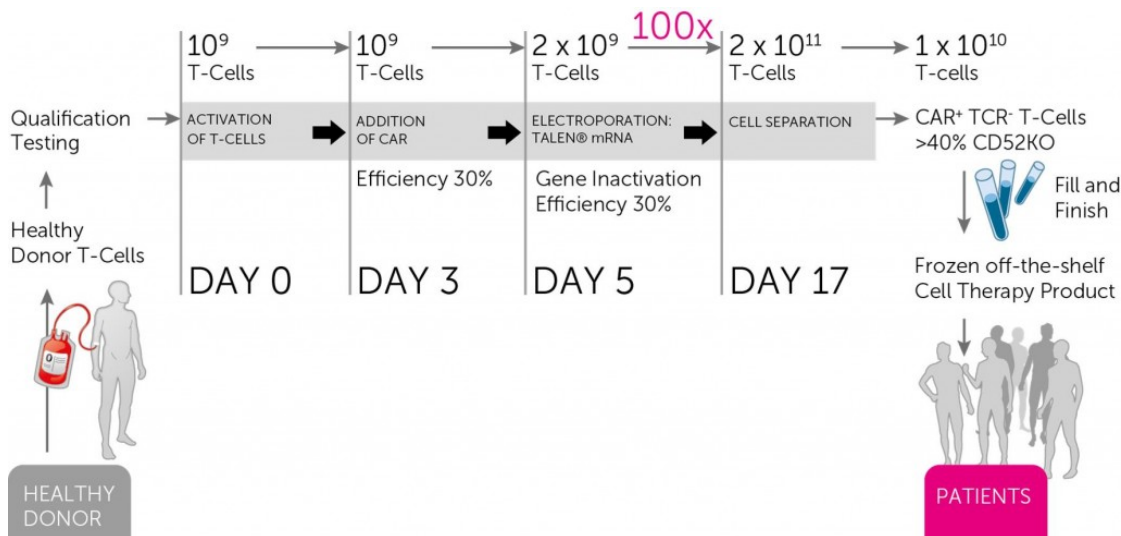
Source : Klebanoff et al. (2014) Nature Reviews Clinical Oncology 11, 685–686 doi:10.1038/nrclinonc.2014.190 ; traitement : <http://labiotech.eu>

Figure 8. Les 5 étapes de la préparation des CAR-T autologues



Source : Shi et al. (2014) Molecular Cancer 13:219, doi: 10.1186/1476-4598-13-219 ; traitement : <http://labiotech.eu>

Figure 9. Production des UCART19 par Collectis – durée du process et étapes de fabrication engagées pour une production à grande échelle de CAR-T universels



Source : Collectis ; traitement : <http://labiotech.eu>

Fin décembre 2015, on comptait 31 essais cliniques dont la date de lancement programmée était prévue en 2015 dans le registre clinicaltrials.gov américain. Les deux-tiers concernaient l'hématologie (beaucoup d'hémopathies malignes à cellules B) et un tiers l'oncologie. En oncologie les pathologies visées étaient le cancer du sein triple négatif, les cancers de la tête et du cou, les mésothéliomes et le glioblastome de haut grade. Seuls 4 essais de phase 2 étaient en cours (dont 1 avec un sponsor académique).

Ces traitements constituent une évolution technologique forte et peuvent offrir une solution thérapeutique de dernier recours, essentiellement en hématologie, avec une efficacité parfois spectaculaire au prix d'une production actuellement complexe du fait de nombreuses étapes techniques (plasmaphérèse, réingénierie du récepteur, culture cellulaire, réinjection) avec des rendements inconstants. Ces nouveaux traitements, s'ils arrivent au terme de leur développement, sont donc susceptibles de bouleverser l'organisation des soins dans le domaine de l'oncologie et d'impacter les dépenses.

1.18. Les cancers de l'enfant

Les informations de cette partie sont exclusivement issues de l'analyse de la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE).

Méthode

En complément des médicaments anticancéreux onéreux déjà autorisés pour un usage pédiatrique, tout médicament d'oncologie ayant un plan d'investigation pédiatrique (PIP) autorisé peut ultimement recevoir une autorisation pour un usage en oncologie et hématologie pédiatriques, et par conséquent être prescrit dans les 2 ans à venir.

Les données de tous les PIP autorisés pour les médicaments d'oncologie ont été collectées sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et les médicaments onéreux prescrits aujourd'hui par les oncologues et hématologues pédiatriques ont été listés. Les pédiatres peuvent rencontrer des difficultés en terme de prescription de ces médicaments à cause de leur prix ; ces difficultés ont été également identifiées.

Considérant le stade de développement du PIP (complet, en cours ou non débuté) ainsi que les données d'activité déjà disponibles, les médicaments ont été classés en 3 catégories en fonction de leur probabilité de prescription chez l'enfant et l'adolescent dans les deux prochaines années (très forte, intermédiaire et très faible).

Résultats

- 61 médicaments ont été étudiés : 52 (85 %) sont autorisés (seulement 8 ont une autorisation pour une tumeur maligne pédiatrique) et 9 ont une autorisation en cours. 57 (93 %) ont un PIP autorisé.
- 19 (31 %) ont une très forte probabilité d'être prescrits chez l'enfant dans les 2 prochaines années, soit grâce à une autorisation de mise sur le marché, soit hors autorisation de mise sur le marché mais en raison d'un besoin identifié chez l'enfant avec des données suffisantes et satisfaisantes pour justifier néanmoins cet usage chez l'enfant.
- 9 (10%) ont une probabilité intermédiaire d'être prescrits dans les 2 prochaines années, principalement car leur développement pédiatrique est assez avancé (même si le médicament n'est pas éligible à une autorisation de mise sur le marché pédiatrique) et car ils disposent d'une preuve de bénéfice chez les patients.
- 33 (54 %) ont une très faible probabilité d'être prescrits dans les 2 prochaines années car ils sont essentiellement en phase précoce de développement chez l'enfant. Cette situation peut changer après ces deux années, voire plus tôt, si une efficacité remarquable est observée.

Trois sujets méritent d'être soulignés en termes d'accessibilité et de prix :

1. Anticorps monoclonaux anti-GD2 pour le traitement du neuroblastome

- Une étude randomisée positive de phase III démontre un ratio bénéfice/risque positif pour un anticorps anti-GD2 (dinutuximab, Unitixin®) en association avec de l'acide rétinoïque, un IL2 recombinant et du GM-CSF recombinant, chez des patients nouvellement diagnostiqués pour un neuroblastome à haut risque. Les anticorps monoclonaux anti-GD2 en traitement de maintien sont devenus un standard de prise en charge pour cette indication.

Unitixin® a une autorisation de mise sur le marché européenne (14/8/2015) pour cette indication, obtenue après achèvement d'un PIP.

Depuis juin 2016, le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ne recommande plus l'usage d'Unitixin® au Royaume-Uni. L'Unitixin® est commercialisé en Allemagne et aux Pays-Bas. En France, la Commission de Transparence et la Haute Autorité de Santé n'ont pas encore publié leur conclusion quant à son utilisation.

- APN 311® est un anticorps monoclonal anti-GD2 développé en Europe, et est actuellement disponible en France pour des patients atteints de neuroblastome à haut risque, par le biais d'essais cliniques encadrés par un PIP.

La mise en application de l'autorisation de mise sur le marché de APN 311® est actuellement en cours et la décision de l'EMA devrait être connue dans les 6 à 10 prochains mois. Si le médicament est autorisé, la question de son prix et de son accessibilité sera soulevée.

En conclusion, les anticorps anti-GD2 font désormais partie du traitement standard du neuroblastome à haut risque. De nombreuses molécules sont déjà approuvées ou en cours d'examen.

2. L-Asparaginase pour le traitement de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

- La L-Asparaginase fait partie du traitement standard de la LAL chez l'enfant. Deux molécules sont autorisées et prescrites en France : Kidrolase® et Erwinase® (AMM le 30/2/2015).
- Erwinase® (ASMR IV) est prescrit chez les patients présentant une hypersensibilité à Kidrolase®. Erwinase® est un médicament coûteux. Ce médicament est dans une situation de tension d'approvisionnement et de rupture de stock qui a fait l'objet d'un traitement par l'ANSM.
- Oncaspar® est autorisé chez les enfants et les adultes ayant une LAL depuis le 29/6/2016 (avec une ASMR V). Il ne sera utilisé en France que dans le cadre d'essais cliniques.
- Spectrila® est autorisé chez des enfants et des adultes atteints de LAL depuis le 4/1/2016, après achèvement du PIP. En France, la Commission de Transparence et la Haute Autorité de Santé n'ont pas encore publié leur conclusion et les pédiatres n'ont pas l'intention de l'utiliser pour le moment.
- GR-ASPA®, Asparaginase encapsulée dans des érythrocytes, est en développement dans le cadre d'un PIP et ne semble pas être prescrit dans les deux prochaines années.

3. Focalisation sur les médicaments onéreux avec une accessibilité majeure dans les deux prochaines années

- Blincyto® (traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique) doit recevoir son autorisation pédiatrique dans les prochains mois. Ce médicament n'est plus disponible sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis son octroi d'autorisation de mise sur le marché en novembre 2015.
- Mabthera® a montré une activité importante en association à une chimiothérapie chez des enfants nouvellement diagnostiqués pour des tumeurs malignes à cellules B à haut risque dans le cadre d'un essai randomisé de phase III et d'un PIP. Mabthera® semble être le traitement standard, et devrait recevoir une autorisation pédiatrique dans les deux prochaines années pour cette indication.
- Les CAR-T (autologues ou allogéniques) connaissent un nouveau développement dans les leucémies aiguës pédiatriques. Des résultats remarquables, y compris chez les enfants, ont été rapportés.
- Inotuzumab (pas encore autorisé ; sous PIP) et Mylotarg® (autorisé chez les adultes ; sous PIP) sont des molécules efficaces dans le traitement des leucémies aiguës.
- Mozobil® sera bientôt autorisé chez les enfants, basé sur des données obtenues dans un PIP achevé.

Dinutuximab et APN 311 ouvrent le chemin des premiers médicaments onéreux autorisés pour des tumeurs malignes chez l'enfant. Les données pédiatriques sont manquantes pour la plupart des médicaments onéreux autorisés chez l'adulte, puisque leur développement pédiatrique a été retardé et la plupart des PIP ont à peine débuté. Le nombre de médicaments onéreux autorisés pour le traitement de tumeurs malignes pédiatriques pourrait changer dans les deux prochaines années.

Tableau 19. Médicaments avec une autorisation de mise sur le marché (octroyée ou en cours d'octroi) pour des tumeurs malignes pédiatriques

Active Substance	Commercial Name	EU MAA date	Authorized in children	PIP/MA Holder	PIP condition (s) / indication (s)	Date of PIP approval	Probability of being prescribed in children within the next 2 years	Comment
dinutuximab	Unituxin	14/08/2015	yes	United Therapeutics Europe Ltd	Treatment of neuroblastoma	05/09/2013	very high	it is indicated for neuroblastoma. NICE in the UK just refused reimbursement. In France, patients currently receive anti-GD2 (APN311) within trials for the time being (see below)
(ch14.18/CHO) (APN311)	no name	submitted for NB	no	Apeiron Biologics	Treatment of neuroblastoma	07/04/2014	very high	if the compound is granted a marketing autorisation in Europe within the next 2 years, it will be used in many children with high risk neuroblastoma
Erwiniase L-asparaginase	Erwinase	30/2/2015	ASMRIV 7/10/2015	EUSA Pharma	no	no	very high	drug authorized for ALL. Used only in children experiencing hypersensitivity reaction with L-asparaginase
defibrotide	Defitelio	18/03/2013	ASMRIV 9/7/2014	Gentium Spa	no	no	very high	indicated for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) in adults, adolescents, children and infants over 1 month of age.
Mercaptopurine monohydrate	Xaluprine	09/03/2012	ASMRIV 8/1/2014	Nova Laboratories Ltd	Acute lymphoblastic leukaemia	20/04/2009	very high	a new pediatric formulation of 6MP (oral suspension) indicated in ALL. Prescription outside hospitals.
everolimus	Votubia	02/09/2011	ASMRIII 20/3/2013	Novartis Europharm Ltd	Treatment of subependymal giant-cell astrocytoma; Treatment of angiomyolipoma	22/01/2014	very high	the first drug approved for the treatment of a pediatric malignancy following completion of a PIP. Will concern a very small number of children. Off-label use in GVHD
Imatinib mesilate	Glivec	07/11/2001	ASMRI 28/5/2014 ped Phi+ ALL	Novartis Europharm Ltd	Dermatofibrosarcoma protuberans; Kit (CD 117)-positive gastrointestinal stromal tumours; Hypereosinophilic syndrome and/or chronic eosinophilic leukaemia with FIP1L1-platelet-derived growth factor receptor alpha gene re-arrangement; Myelodysplastic / myeloproliferative diseases associated with platelet-derived growth factor receptor gene re-arrangements; Philadelphia chromosome (BCR-ABL translocation)-positive acute lymphoblastic leukaemia; Philadelphia chromosome (BCR-ABL translocation)-positive chronic myeloid leukaemia	27/01/2012	very high	PIP has been completed. Drug is authorized for use in children. Generics are expected soon
recombinant L-asparaginase	Spectrila	04/01/2016	yes	Medac	Treatment of lymphoblastic lymphoma; Treatment of acute lymphoblastic leukaemia	29/04/2013	very low	the drug is indicated for ALL. Very unlikely to be prescribed (see the topic asparaginase in children)
darbepoetin alfa	Aranesp	08/06/2001	yes	Amgen Europe B.V.	Treatment of anaemia due to chronic disorders	30/10/2015	very low	authorized in children for anemia associated with renal chronic failure but not non malignant aplasia
L-asparaginase encapsulated in erythrocytes	GRASPA	pre-registration	no	Erytech pharma	Treatment of acute lymphoblastic leukaemia	04/09/2015	very low	not yet authorized in EU (file submitted in september 2015). May not play a, important role in the treatment of ALL (see the topic asparaginase)

Tableau 20. Médicaments avec ou sans autorisation de mise sur le marché chez l'adulte, et ayant une très forte probabilité d'être prescrits dans les 2 années à venir

Active Substance	Commercial Name	EU MAA date	Authorized in children	PIP/MA Holder	PIP condition (s) / indication (s)	Date of PIP approval	Probability of being prescribed in children within the next 2 years	Comment
Blinatumomab	Blinicyto	23/11/2015	no	Amgen Europe B.V.	Treatment of acute lymphoblastic leukaemia	13/06/2014	very high	pediatric trials within PIP nearly completed but the drug is not yet authorized in children. Problem in getting the drugs fro children
rituximab	MabThera	02/06/1998	no	Roche Registration Ltd	Treatment of autoimmune arthritis; Treatment of diffuse large B-cell lymphoma	18/01/2013	very high	the PIP has been completed with positive results when added to chemotherapy. Will be part of standard treatment of children with high-risk Burkitt lymphoma within the next two years. Evaluated in a trial for the treatment of opsomyoclonia
gemtuzumab ozogamycin	Mylotarg	24/01/2008	no	Pfizer	Treatment of acute myeloid leukaemia	18/03/2016	very high	off-label used in children with AML. Trials planned with a PIP
dasatinib	Sprycel	20/11/2006	no	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Treatment of Philadelphia-chromosome (BCR-ABL translocation)-positive acute lymphoblastic leukaemia; Treatment of Philadelphia-chromosome (BCR-ABL translocation)-positive chronic myeloid leukaemia	02/05/2013	very high	pediatric trials within PIP nearly completed. Likely to be authorized in children within the next 2 years.
Bevacizumab	Avastin	12/01/2005	no	Roche Registration Ltd	Treatment of high-grade glioma	22/01/2014	very high	the PIP has been completed with negative results. The drug is frequently prescribed off-label in brain tumor relapses, in particular in combination with irinotecan, and in the treatment of pseudoprogression/radiation necrosis in pediatric brain tumors
azacytidine	Vidaza	17/09/2008	no	Celgene	no	no	very high	in pediatric trial and used off label in pediatric hematological malignancies
ruxolitinib	Jakavi	17/03/2015	no	Novartis	no	no	very high	use in children with GVHD
Plerixafor	Mozobil	31/07/2009	no	Genzyme Europe B.V.	Myelosuppression caused by chemotherapy to treat malignant disorders, which requires an autologous haematopoietic stem cell transplant	29/10/2013	very high	pediatric trial within PIP has been completed. Very likely to be authorized for use in children in the next two years
Fosaprepitant	Ivemend	11/01/2008	no	Merck Sharp & Dohme Ltd	Prevention of nausea and vomiting	22/01/2014	very high	prodrug of aprepitant for IV use. Not yet authorized and use in children
Aprepitant	Emend	11/11/2003	no	Merck Sharp & Dohme Ltd	Prevention of nausea and vomiting	22/01/2014	very high	already in algorithms for decision-making in vomiting in children
Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19 (CTL019)	no name	no	no	Novartis Europharm Limited	Treatment of B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	11/05/2015	very high	pediatric evaluation has just started but the drug is very likely to be prescribed, especially in relapsed ALL, considering the preliminary high efficacy. High cost for care of children should be anticipated.
Glucarpidase	Voraxase	EU MA file withdrawal 21/06/2007	no	Protherics PLC	Treatment of methotrexate toxicity	30/07/2013	very high	the drug is routinely prescribed through a temporary use autorisation

Tableau 21. Médicaments avec ou sans autorisation de mise sur le marché chez l'adulte, et ayant une probabilité intermédiaire d'être prescrits dans les 2 années à venir

Active Substance	Commercial Name	EU MAA date	Authorized in children	PIP/MA Holder	PIP condition (s) / indication (s)	Date of PIP approval	Probability of being prescribed in children within the next 2 years	Comment
Brentuximab vedotin	Adcetris	25/10/2012	no	Takeda Pharma A/S	Treatment of anaplastic large cell lymphoma; Treatment of Hodgkin lymphoma	03/10/2014	intermediate	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. The drug could be used off-label in ALCL and Hodgkin
Dabrafenib (mesilate)	Tafinlar	26/08/2013	no	Novartis Europharm Limited	Treatment of solid malignant tumours (excluding melanoma); Treatment of melanoma	22/12/2014	intermediate	ongoing pediatric trials (single agent and combo with MEK inhibitor) within PIP over the next 2 years. Possible off-label use, especially in malignant gliomas and langerhans histiocytosis
Ipilimumab	Yervoy	13/07/2012	no	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Treatment of all conditions included in the category of malignant neoplasms (except melanoma, nervous system, haematopoietic and lymphoid tissue)	08/05/2015	intermediate	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. Preliminary results in pediatric malignancies not compelling with high toxicity
nilotinib	Tasigna	19/11/2007	no	Novartis Europharm Ltd	Treatment of chronic myeloid leukaemia	21/12/2015	intermediate	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. There are several options for targeted agents in pediatric CML. Will concern very few patients
Nivolumab	Opdivo	19/06/2015	no	Bristol-Myers Squibb International Corporation	Treatment of all conditions included in the category of malignant neoplasms (except nervous system, haematopoietic and lymphoid tissue)	07/03/2014	intermediate	pediatric evaluation of PD1 inhibitors started in 2015. too early to say if few or many patients will benefit. Probably a smaller number of malignancies than in adults. High risk of off-label use in Hodgkin
Pembrolizumab	Keytruda	17/07/2015	no	Merck Sharp & Dohme Ltd	Treatment of all conditions included in the category of malignant neoplasms (except nervous system, haematopoietic and lymphoid tissue)	07/03/2014	intermediate	pediatric evaluation of PD1 inhibitors started in 2015. too early to say if few or many patients will benefit. Probably a smaller number of malignancies than in adults. High risk of off-label use in Hodgkin
sonidegib	Odomzo	14/08/2015	no	Novartis Europharm Ltd	Treatment of medulloblastoma	24/09/2013	intermediate	Unlikely to be approved since the development in medulloblastoma was stopped. Could be prescribed off-label with few patients with MB can really benefit from a sonidegib inhibitor
Trametinib (dimethyl sulfoxide)	Mekinist	30/06/2014	no	Novartis Europharm Limited	Treatment of all conditions included in the category of malignant neoplasms (except melanoma, nervous system, haematopoietic and lymphoid tissue); Treatment of melanoma	02/04/2014	intermediate	ongoing pediatric trials (single agent and combo with B-RAF inhibitor) within PIP over the next 2 years. Possible off-label use, especially in malignant gliomas
vemurafenib	Elboraf	17/02/2012	no	Roche Registration Ltd	Treatment of melanoma	08/04/2011	intermediate	already prescribed off-label in pediatric langerhans histiocytosis. The PIP concerns only B-RAF mt metastatic melanoma, (extremely rare in adolescents)

Tableau 22. Médicaments avec ou sans autorisation de mise sur le marché chez l'adulte, et ayant une très faible probabilité d'être prescrits dans les 2 années à venir

Active Substance	Commercial Name	EU MAA date	Authorized in children	PIP/MA Holder	PIP condition (s) / indication (s)	Date of PIP approval	Probability of being prescribed in children within the next 2 years	Comment
talimogene laherparepvec	Imlygic	16/12/2015	no	Amgen Europe B.V.	Treatment of solid malignant non-central-nervous-system tumours	01/03/2013	very low	the pediatric trial within the PIP has not yet started
Cobimetinib	Cotellic	20/11/2015	no	Roche Registration Ltd	Treatment of malignant solid tumours	16/05/2014	very low	the pediatric trial within the PIP is just starting
Lenvatinib	Lenvima	28/05/2015	no	Eisai Europe Ltd	Treatment of osteosarcoma; Treatment of follicular thyroid cancer; Treatment of papillary thyroid cancer	28/10/2014	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years, particularly in osteosarcoma
Tilmanocept	Lymphoseek	19/11/2014	no	Navidea Biopharmaceuticals Limited	Visualisation of lymphatic drainage of solid malignant tumours for diagnostic purposes	21/12/2015	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. The scope of use in children is rather limited
Ibrutinib	Imbruvica	21/10/2014	no	Janssen-Cilag International NV	Treatment of mature B-cell neoplasm	30/10/2015	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. Possible off-label use in very few children with relapsed NHL
Idelalisib	Zydelig	18/09/2014	no	Gilead Sciences International Ltd	Treatment of mature B-cell neoplasm	03/09/2014	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. Possible off-label use in very few children with relapsed NHL
obinutuzumab	Gazyvaro	23/07/2014	no	Roche Registration Ltd	Treatment of acute lymphoblastic leukaemia; Treatment of mature B-cell lymphoma	01/03/2013	very low	pediatric trials within PIP not yet started. Possible off-label use in very few children with relapsed NHL
Cabozantinib	Cometriq	21/03/2014	no	Exlisis/ TMC Pharma Services Ltd	Treatment of malignant solid tumours	04/07/2012	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
Regorafenib	Stivarga	26/08/2013	no	Bayer Pharma AG	Treatment of all conditions contained in the category of malignant neoplasms (except haematopoietic and lymphoid tissue)	27/10/2014	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
Ponatinib	Idcusig	01/07/2013	no	Ariad Pharma Ltd	Treatment of acute lymphoblastic leukaemia; Treatment of chronic myeloid leukaemia	04/07/2012	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. There are several options for targeted agents in pediatric CML
Bosutinib	Bosulif	27/03/2013	no	Pfizer Limited	Treatment of chronic myeloid leukaemia (CML)	03/09/2010	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. There are several options for targeted agents in pediatric CML
decitabine	Dacogen	20/09/2012	no	Janssen-Cilag International NV	Treatment of acute myeloid leukaemia	23/09/2013	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
pixantrone (dimaleate)	Pixuvri	10/05/2012	no	CTI Life Sciences Limited	Treatment of non-Hodgkin lymphoma	10/04/2015	very low	no interest for another anthracycline like drug in pediatric oncology and hematology
Vandetanib	Caprelsa	17/02/2012	no	AstraZeneca AB	Treatment of medullary thyroid carcinoma	29/11/2013	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
Eribulin	Halaven	17/03/2011	no	Eisai Europe Ltd	Treatment of soft tissue sarcoma	15/06/2015	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
Pazopanib	Votrient	14/06/2010	no	Novartis Europharm Ltd	Treatment of non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcoma; Treatment of Ewing sarcoma family of tumours; Treatment of rhabdomyosarcoma	10/06/2014	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.

Tableau 23. Médicaments avec ou sans autorisation de mise sur le marché chez l'adulte, et ayant une très faible probabilité d'être prescrits dans les 2 années à venir

Active Substance	Commercial Name	EU MAA date	Authorized in children	PIP/MA Holder	PIP condition (s) / indication (s)	Date of PIP approval	Probability of being prescribed in children within the next 2 years	Comment
Eltrombopag	Revolade	11/03/2010	no	Novartis Europharm Limited	Treatment of secondary thrombocytopenia	07/02/2013	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years. The drug is prescribed in children within a RTU for essential thrombocytopenia
paclitaxel	Abraxane	11/01/2008	no	Celgene Europe Ltd	Treatment of solid malignant tumours	26/04/2013	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
Sunitinib	Sutent	19/07/2006	no	Pfizer Limited	Treatment of gastro-intestinal stromal tumour	01/06/2015	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years in GIST. Will concern very few patients
Bevacizumab	Avastin	12/01/2005	no	Roche Registration Ltd	Treatment of non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma; Treatment of rhabdomyosarcoma	22/01/2014	very low	the PIP has been completed with negative results.
Docetaxel	Taxotere	27/11/1995	no	Sanofi-Aventis	Nasopharyngeal carcinoma	16/05/2008	very low	the PIP has been completed in head and neck with negative results
Lipegfilgrastim	Lonquex	25/07/2013	no	Sicor Biotech UAB	Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia; Treatment of chemotherapy-induced neutropenia	21/12/2015	very low	
Denosumab	Xgeva	13/07/2011	no	Amgen Europe B.V.	Treatment of giant cell tumour of bone; Treatment of chronic idiopathic arthritis (including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and juvenile idiopathic arthritis); Prevention of skeletal related events in patients with bone metastases; Treatment of bone loss associated with sex hormone ablative	30/01/2015	very low	
Febuxostat	Adenuric	21/04/2008	no	Menarini International Operations Luxembourg S.A.	Prevention of hyperuricaemia; Treatment of hyperuricaemia	27/11/2015	very low	unlikely to be prescribe in children. Two drugs, Uricozyme and Fasturtec, fulfill the needs for treatment of tumour lysis induced hyperuricemia in children
volasertib	no name	breakthrough designation US in AML	no	Boeinger Ingelheim	Treatment of acute myeloid leukaemia	30/10/2015	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
Olaratumab	no name	priority review in the US	no	Eli Lilly	Treatment of osteosarcoma; Treatment of soft tissue sarcoma	27/11/2015	very low	pediatric trial within PIPnot yet started
Midostaurin	no name	breakthrough designation US in FLT3-mTAML	no	Novartis Europharm Ltd	Treatment of mast cell leukaemia; Treatment of malignant mastocytosis; Treatment of acute myeloid leukaemia	07/11/2014	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
Vosaroxin	Qinprezo	currently being evaluated by EMA for AML	no	Suness Europe	Treatment of acute myeloid leukaemia	04/12/2015	very low	ongoing pediatric trials within PIP over the next 2 years.
Momelotinib	no name	no	no	Gilead Sciences International Ltd	Treatment of post-polycythaemia vera myelofibrosis; Treatment of polycythaemia vera; Treatment of post-essential thrombocythaemia myelofibrosis; Treatment of essential thrombocythaemia; Treatment of acute lymphoblastic leukaemia	10/07/2015	very low	
ABT-263	Navitoclax	no	no	Abbvie	Treatment of acute lymphoblastic leukaemia; Treatment of non-Hodgkin lymphoma	10/06/2011	very low	



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 : 978-2-37219-322-1

ISBN net : 978-2-37219-323-8

DEPÔT LÉGAL MAI 2017



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

ETATPRIXMEDANTIK17

e-cancer.fr

