



FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Mise en évidence des difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses
orales : exploitation des bases de données médico-administratives de l'Assurance
maladie

Présenté par

Claire DELON

Soutenu le 10 juillet 2017

Professeur Pascal WEHRLÉ, Président du jury

Docteur Bruno MICHEL, Directeur de thèse

Docteur Morgane BECK, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Mise en évidence des difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses
orales : exploitation des bases de données médico-administratives de l'Assurance
maladie

Présenté par

Claire DELON

Soutenu le 10 juillet 2017

Professeur Pascal WEHRLÉ, Président du jury

Docteur Bruno MICHEL, Directeur de thèse

Docteur Morgane BECK, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

**UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE PHARMACIE**

Doyen : Jean-Pierre GIES

Directeurs-adjoints : Line BOUREL (enseignement)
Clarisse MAECHLING (enseignement)
Thierry VANDAMME (recherche)

Étudiant : Céline LORETH

Responsable administratif : Alain MULLER

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Alain	BERETZ	Pharmacologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Marcel	HIBERT	Chimie organique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Marie-Claude	KILHOFFER	Biologie moléculaire
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Annelise	LOBSTEIN	Pharmacognosie
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Pierre	LEVEAU	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Karine	ALARCON	Chimie bioorganique
Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Youri	ARNTZ	Biophysique moléculaire
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Mélanie	BOURJOT	Pharmacognosie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Iuliia	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Yveline	RIVAL	Chimie organique
Carole	RONZANI	Toxicologie
Claude	SCHNEIDER	Biochimie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

À M. Bruno MICHEL,

Merci de m'avoir permis de travailler sur un sujet très actuel et de m'encadrer depuis mon stage réalisé à l'OMEDIT. C'est toujours un plaisir d'échanger avec vous au sujet de l'avenir de notre profession. Votre disponibilité et votre gentillesse m'ont permis d'aboutir à la rédaction de cette thèse dans les meilleures conditions.

À M. Pascal WEHRLÉ,

Merci de m'avoir formé à un métier que j'affectionne. Vous avez toujours su être disponible, à la fois pour ma réorientation en cours de cursus vers le métier de pharmacien d'officine et dans l'encadrement de ce travail.

À Mme Morgane BECK,

Merci pour ton implication et l'apport de ton expertise dans ce projet depuis le premier jour. Je suis très heureuse d'avoir pu travailler à tes côtés durant mon stage à l'OMEDIT et par la suite. Merci pour la gentillesse et ton oreille attentive.

À Mme Marie-Christine RYBARCZYK-VIGOURET,

Merci de m'avoir accueilli à l'OMEDIT Alsace et de m'avoir permis de travailler sur un sujet innovant. Je suis heureuse d'avoir pu profiter de votre expertise et de vos conseils tout au long de mon stage. Votre intérêt pour le sujet a été communicatif.

À Jérôme,

Sans toi, ce travail n'aurait jamais pu aboutir. Ta patience et ton implication ont rendu ce projet possible. Merci pour ton écoute et ta bonne humeur.

À mes parents, à mon frère,

Merci d'être là depuis toujours, de m'épauler et de me soutenir dans tout ce que j'entreprends. Vous avez vécu (et subi) ces 6 années d'études avec moi. Je vous aime.

À ma famille,

Merci pour votre amour et votre soutien.

À Daniel,

Merci de m'avoir permis de faire mon tout premier stage en pharmacie. C'est grâce à toi que je suis là aujourd'hui.

À Marina, Delphine, Adrien et Benjamin,

On a grandi ensemble. Je suis très fière des personnes que vous êtes devenues. Merci d'être présents pour moi dans toutes les situations.

À Anthony, Marine, Hélène, Pauline, Clémence, Linda, Malick, Julien, Laura et les autres,

Merci à tous pour les 6 années passées à la fac ensemble. Merci pour les soirées, les rires...

À David,

Sommaire

Introduction	11
<u>Première partie : la chimiothérapie anticancéreuse orale</u>	
I. Classification des médicaments anticancéreux oraux	13
II. Le poids de la chimiothérapie anticancéreuse <i>per os</i> en Alsace – secteur ambulatoire....	22
A. Mise en place d’une étude rétrospective utilisant les bases de données médico-administratives	22
B. Consommations et dépenses en médicaments anticancéreux en Alsace en 2014 – secteur ambulatoire	25
C. Évolution des consommations et dépenses en médicaments anticancéreux en Alsace entre les premiers semestres 2014 et 2015 – secteur ambulatoire.....	27
D. Analyse des consommations et dépenses en Alsace en 2014 par molécule – secteur ambulatoire	28
<u>Seconde partie : mise en évidence des difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses <i>per os</i></u>	
I. Contexte	32
II. Exploitation des bases médico-administratives de l’Assurance maladie d’Alsace.....	40
A. Objectifs.....	40
B. Méthodologie des études mises en place	40
C. Résultats de la première étude ; mise en évidence du défaut d’observance des patients pris en charge par chimiothérapie anticancéreuse <i>per os</i>	44
D. Résultats de la seconde étude ; détermination de la quantité de médicaments anticancéreux <i>per os</i> non utilisés en Alsace du fait du décès « prématuré » des patients...	52
III. Discussion	55
A. Principaux résultats.....	55
B. Observance	56
C. Perte financière	60
D. MANU	61
E. Points forts et limites de l’étude	63
IV. Perspectives.....	64
Conclusion	67
Bibliographie.....	69

Liste des figures

<i>Figure 1 : Conditions de délivrance et voies d'administration de médicaments anticancéreux en secteur ambulatoire.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 2 : Répartition des dépenses et du nombre de boîtes des médicaments anticancéreux dans le secteur ambulatoire – Alsace – année 2014</i>	<i>26</i>
<i>Figure 3 : Evolution de la dépense en médicaments anticancéreux per os sur le premier semestre des années 2014 et 2015 en secteur ambulatoire – Alsace</i>	<i>28</i>
<i>Figure 4 : Poids des classes de médicaments anticancéreux per os en dépenses et en nombre de boîtes dans le secteur ambulatoire – Alsace – année 2014</i>	<i>29</i>
<i>Figure 5 : Focus sur le 3 molécules pour lesquelles la dépense attachée aux médicaments anticancéreux a été la plus importante : l'imatinib, l'abiratéron et le lénalidomide</i>	<i>31</i>
<i>Figure 6 : Découpage de l'Alsace en territoire de santé</i>	<i>31</i>
<i>Figure 7 : Répartition des patients adultes traités par médicament anticancéreux en fonction de leur âge au premier janvier 2014, par tranche de 10 ans.....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 8 : Spécialités des prescripteurs à l'origine des prescriptions de médicaments anticancéreux per os délivrés en pharmacie d'officine- Alsace – du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015(en nombre de délivrance)</i>	<i>45</i>
<i>Figure 9 : Représentation de la gabegie entraînée par des délivrances trop fréquentes en fonction des classes thérapeutiques de médicaments anticancéreux per os - Alsace – du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 10 : Répartition du montant des dépenses en médicaments anticancéreux non utilisés en fonction des classes de médicaments anticancéreux et nombre de boîtes délivrées associées- Alsace – du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015</i>	<i>52</i>
<i>Figure 11 : Répartition de la quantité de boîtes entières non utilisées et de leurs coûts associés - Alsace – du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015</i>	<i>54</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Médicaments anticancéreux délivrés dans le secteur ambulatoire – Alsace – Année 2014 (extraction à partir de la base Erasme de l’Assurance maladie)</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 2 : Comparaison des médicaments anticancéreux en dépenses et nombre de boîtes délivrées entre le premier semestre de l’année 2014 et 2015- Alsace</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 3 : Médicaments anticancéreux per os les plus utilisés en nombre de patients traités – Alsace – Année 2014.....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 4 : Palmarès des anticancéreux à l’origine de la majeure partie de la dépense liée aux anticancéreux en 2014 en Alsace</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 5 : Détermination du MPR regroupé par molécule et nombre de patients associés</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 6 : Observation des MPR moyens pour chaque classe de médicaments anticancéreux per os et nombre de patients associés – Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 7 : Nombre de jours où un traitement anticancéreux a été manquant, nombre de patients associés et nombre moyen de jours sans traitement répertorié par classe thérapeutique – Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 8 : Etat des lieux du nombre de jours de traitement délivrés en surplus et dépenses associées - Alsace - du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 9 : Détermination de l’ELPT et nombre de patients persistants et non persistants pour chaque molécule anticancéreux orale – Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015.....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 10 : Nombre de patients, de boîtes, en dépense totale et en dépense pour les médicaments anticancéreux non utilisés- Alsace – du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 11 : Répartition théorique du nombre de boîtes entières non utilisées ; Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015</i>	<i>54</i>

Abréviations utilisées

5-FdUMP	5-fluorodéoxyuridine 5' monophosphate
5-FU	5-Fluorouracile
5-FUTP	5-fluorouracile triphosphate
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CIP	Code identifiant de présentation
CRIP	Centre de recherche de l'industrie pharmaceutique
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ELPT	Estimated Level of Persistence with Therapy
ERASME	Extraction, Recherches, Analyses pour un suivi Médico-Économique
GnRH	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
MANU	Médicaments anticancéreux non utilisés
MNU	Médicaments non utilisés
MPR	Medication possession ratio
mTOR	Mammalian target of rapamycin
OADS	Observation et Analyse des Données de Santé
OMEDIT	Observatoire des Médicaments des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMIT	Observatoire des Médicaments et de l'Innovation Thérapeutique
OMS	Organisation mondiale de la santé

RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RH	Récepteurs hormonaux
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SC	Surface corporelle
SERM	Selective estrogen receptor modulator
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité en France. En 2015, le nombre de décès par cancer était estimé à 149 500. De plus, l'incidence, tous cancers confondus, ne cesse de croître en France avec 385000 personnes diagnostiquées en 2012 soit plus de 11% de nouveaux cas par rapport à 2005. Suite à ce constat, une prise de conscience politique a conduit à faire du traitement contre le cancer une priorité nationale. Dans cette optique, les plans « cancer » contribuent à l'objectif de lutte contre le cancer et à l'amélioration de la prise en charge des patients. Le plan cancer 2014-2019 s'inscrit dans la continuité des deux premiers plans et présente quatre grandes priorités : guérir plus de malades, donner plus de moyens à la recherche fondamentale et à la recherche clinique, améliorer la vie des malades pendant et après le cancer, faire de la prévention une priorité (1,3).

Grâce à l'innovation thérapeutique ainsi qu'à l'amélioration de la prise en charge des patients, le cancer tend à devenir une maladie chronique. Les durées de traitement sont plus longues et les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont étendues à de nouvelles indications thérapeutiques. De ce fait, les dépenses associées au cancer sont de plus en plus importantes. L'évolution des cancers vers la chronicité ainsi que le prix très élevé des médicaments influencent fortement la dépense liée aux traitements anticancéreux. En 2015, la prise en charge du cancer (hors séances de radiothérapie réalisées dans le secteur privé libéral et hors dépenses des anticancéreux facturés en sus des groupes homogènes de séjours (GHS) liées au diagnostic, au traitement ou au suivi des personnes atteintes de cancer) s'élevait à 5,7 milliards d'euros et les molécules anticancéreuses facturées en sus des prestations d'hospitalisation de court séjour représentaient 1,7 milliards d'euros. La chimiothérapie anticancéreuse représentait 22% de ce montant (1,2).

Une forte évolution de l'utilisation des traitements médicamenteux du cancer a été observée en quelques années. Les cytotoxiques furent longtemps les seuls traitements médicamenteux utilisés en hospitalisation. Les innovations thérapeutiques ont ensuite conduit à la conception de nouveaux médicaments : les thérapies ciblées qui permettent de traiter spécifiquement un cancer et d'orienter le traitement préférentiellement vers les cellules cancéreuses, contrairement aux cytotoxiques. Ces thérapies ciblées ont d'abord permis le traitement des patients en hospitalisation de jour. Puis, ces médicaments ont offert la possibilité d'un traitement *per os* permettant la prise en charge des patients à domicile. Cette évolution a permis une bascule du circuit exclusivement hospitalier vers une prise en charge ambulatoire (4). Les thérapies ciblées *per os* prennent à présent de plus en plus d'importance dans le traitement des cancers. Elles représentaient 77% des thérapies ciblées utilisées en 2015 (5). Ces médicaments anticancéreux *per os* contribuent à la qualité de vie des patients, et leur permettent d'être pris en charge tout en demeurant dans un environnement qu'ils connaissent.

Toutefois, les thérapies anticancéreuses *per os* posent certaines difficultés. Bien qu'administrées par voie orale, ces molécules n'en gardent pas moins leurs toxicités et effets indésirables. Le patient peut alors être confronté à différentes difficultés. Il peut avoir du mal à suivre le traitement de manière assidue, entraînant ainsi un défaut d'observance et une mauvaise prise en charge du cancer. En plus de cela, les chimiothérapies anticancéreuses et plus particulièrement les thérapies ciblées *per os* sont très coûteuses et ne sont pas toujours proposées dans les conditionnements les plus appropriés. La chimiothérapie anticancéreuse *per os* semble être une source importante de médicament non utilisés, du fait par exemple du décès des patients ou de changements de traitements. Ces médicaments doivent alors être détruits et sont à la source d'une perte ponctuelle économique potentiellement considérable, mais qui n'a encore jamais été évaluée à ce jour en France.

Le travail suivant a consisté à évaluer les difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses orales disponibles dans le secteur ambulatoire depuis peu, ainsi que leurs répercussions économiques.

Dans un premier temps sont exposés les différentes classes de traitements anticancéreux *per os* disponibles à ce jour, ainsi qu'une description de la dépense occasionnée par l'utilisation de ces médicaments en Alsace en 2014. La seconde partie met en lumière les difficultés induites par l'emploi de ces nouvelles thérapies délivrées à présent en pharmacie de ville à l'appui de deux études exploitant les bases de données de l'Assurance maladie. Sont étudiés plus en détails le défaut d'observance des patients traités par chimiothérapies anticancéreuses ainsi que les médicaments anticancéreux non utilisés (MANU) en Alsace du fait du décès des patients avant qu'ils aient consommé en totalité de leurs médicaments anticancéreux.

Première partie : La chimiothérapie anticancéreuse orale

I. Classification des médicaments anticancéreux oraux

1. Cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques sont les plus anciennes chimiothérapies anticancéreuses *per os* existantes. Leur action est dirigée sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) par le biais de différents mécanismes. Les cytotoxiques peuvent agir en amont en empêchant la synthèse correcte de l'ADN, avoir une interaction directe avec l'ADN ou agir en aval en empêchant la synthèse correcte des protéines. Ils sont classés en fonction de leur mécanisme d'action.

a. Les antimétabolites

Les antimétabolites vont empêcher la synthèse des nucléotides. Il est possible de classer ces molécules en deux sous-classes. Certaines ont une structure ressemblante à celle des bases puriques ou pyrimidiques et vont être incorporées à la place des réels substrats entraînant l'interruption de la synthèse de l'ADN. D'autres antimétabolites entraînent l'inhibition enzymatique de certaines substances indispensables à la synthèse de bases nucléiques (6).

- Analogues de l'acide folique

La molécule notable de cette catégorie est le méthotrexate. De par sa structure proche de l'acide folique, le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase. Cette dernière ne peut alors pas réduire le dihydrofolate en tétrahydrofolate. La cascade de réaction est stoppée et l'activité de la thymidilate synthétase, nécessaire à la bonne synthèse des bases de l'ADN, est impossible (7).

Le méthotrexate a une action très générale permettant le traitement de diverses pathologies telles que certains cancers ou la polyarthrite rhumatoïde.

- Analogues des bases pyrimidiques

Les bases pyrimidiques sont au nombre de trois : la cytosine, la thymine et l'uracile. La thymine est présente uniquement dans l'ADN et l'uracile uniquement dans l'acide ribonucléique (ARN). Seule une méthylation par la thymidilate-synthétase permet la transformation de l'uracile en thymine. La cytosine est présente dans l'ADN et l'ARN.

Le 5-Fluorouracile (5-FU) est un analogue de l'uracile, et va être reconnu à sa place dans toute la chaîne métabolique. Le 5-FU est réduit en 5-fluorodéoxyuridine 5'monophosphate (5-FdUMP) et ce

dernier se lie à la thymidilate-synthétase de façon covalente. L'enzyme ne va pas pouvoir méthyler l'uracile en thymine, entraînant un arrêt de la synthèse d'ADN et une mort cellulaire. Le 5-FU est également phosphorylé en 5-fluorouracile triphosphate (5-FUTP) prenant ainsi la place de l'uracile dans les ARNs et provoquant des erreurs de lecture lors de la synthèse des protéines.

Le 5-FU est une chimiothérapie pouvant être administrée en par voie intraveineuse (Fluorouracile®) ou en application topique (Efudex®). Le Fluorouracile® est utilisé par voie intraveineuse dans le traitement de divers cancers tels que les adénomes ovariens ou les adénomes mammaires après traitement locorégional ou suite à une rechute et est appliqué sur la peau dans le traitement des carcinomes baso-cellulaires superficiels. La capécitabine (Xeloda®) est une prodrogue du 5-FU et est administrée par voie orale.

La capécitabine est métabolisée dans le foie en 5'-désoxy-5-fluouridine qui va elle-même être transformée en 5-FU au niveau de la tumeur grâce à la thymidine phosphorylase. Cette enzyme est fortement exprimée dans les cellules du microenvironnement tumoral, permettant d'avoir une concentration plus importante de 5-FU à ce niveau (8).

- Analogues des bases puriques

Les bases puriques incorporées dans l'ADN sont l'adénine et la guanine. L'hypoxanthine est issue de la désamination de l'adénine, et est présente en très petite quantité dans les acides nucléiques.

La mercaptopurine (analogue de l'hypoxanthine), la thioguanine (analogue de la guanine) et la fludarabine (analogue de l'adénine) vont pénétrer à la place des bases puriques dans les cellules tumorales pour empêcher la synthèse des nucléotides puriques et donc la synthèse de l'ADN.

Le Purethinol® (mercaptopurine) est indiqué dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, les leucémies aiguës myéloblastiques et les leucémies myéloïdes chroniques. Le Lanvis® (thioguanine) est indiqué dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës myéloïdes et le Fludara® (fludarabine) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

- Hydroxyurée

L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide inhibe la ribonucléotide réductase. Ainsi, le passage des nucléotides en désoxyribonucléotides est impossible et l'ADN ne peut plus être synthétisé. La réparation de l'ADN est aussi impossible du fait de l'action de la molécule, La spécialité existante est l'Hydrea® indiqué dans la leucémie myéloïde chronique, la splénomégalie myéloïde et la polyglobulie primitive.

b. Les agents alkylants

Le mécanisme d'action de cette classe consiste à introduire de façon covalente des groupements alkyl sur des sites nucléophiles de l'ADN (groupement azote ou oxygène). De ce fait, certains pontages inter-brins, intra-brins ou encore inter-hélices sont possibles empêchant la réplication et la transcription de l'ADN et aboutissant à la mort cellulaire. Plusieurs sous-classes sont représentées.

- Moutardes à l'azote

Un ion aziridinium est formé à partir de la molécule thérapeutique. Cet ion est très fortement électrophile et va réagir avec l'azote de la base guanine au niveau de l'ADN. Cet agent alkylant touche les deux brins d'ADN et réalise des pontages inter-brins ; il est dit agent bifonctionnel. La réplication de l'ADN est alors impossible (6).

Le melphalan (Alkeran®) et le chlorambucil (Chloraminopene®) font partie de cette sous-classe et sont indiqués respectivement dans le myélome multiple, l'adénocarcinome ovarien, le carcinome du sein et la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

- Oxazaphosphorines

Les oxazaphosphorines ont un mécanisme d'action identique aux moutardes à l'azote mais en différent chimiquement. En effet, une liaison phosphore-azote a été ajoutée afin d'éviter l'ionisation directe du groupement électrophile. L'objectif est d'améliorer la stabilité et de diminuer la toxicité du traitement. Ces molécules doivent alors être activées via la bio-oxydation par le cytochrome P450 au niveau du foie pour pouvoir libérer le métabolite actif. C'est le cas du cyclophosphamide (Endoxan®) qui va, suite à la métabolisation larguer le phosphoramidate, molécule électrophile alkylant l'ADN.

- Alkylsulfonates

Le busulfan (Myleran®) est la seule molécule utilisée dans cette classe utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Du fait de sa structure, il peut former des pontages intra-brin, inter-brin ainsi que des pontages ADN-protéines. C'est un alkylant bifonctionnel sulfonylé (9).

- Nitroso-urées

Ces molécules sont liposolubles et peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique afin d'agir au niveau des tumeurs cérébrales. La lomustine (Belustine®) fait partie de cette classe.

Un double mécanisme est responsable de l'action cytotoxique de ces molécules. En milieu basique, les nitroso-urées génèrent un cation très réactif qui est à l'origine d'une alkylation formant des ponts inter-

brins au sein de l'ADN. De plus, certaines protéines, comme les enzymes de réparation de l'ADN sont inactivées suite à une carbamoylation par le dérivé isocyanate produit par les nitroso-urées (10-14).

- Ethylène-imines

L'altretamine (Hexastat®) a un cycle aziridine dans sa structure chimique. Son mécanisme d'action est identique à celui des moutardes à l'azote à la différence que le cycle n'est pas chargé sur l'altretamine et donc sera moins réactif. Des liaisons covalentes avec les groupements nucléophiles de l'ADN se créent afin de former des pontages inter-brins. Son indication est la deuxième ligne du cancer de l'ovaire et du cancer bronchique à petites cellules mais son utilisation se fait plutôt rare (15).

- Triazènes

Les triazènes passent par une réaction d'oxydation au niveau hépatique afin de pouvoir être actifs. L'ion méthyldiazonium résultant de ce métabolisme peut alors méthyler l'ADN. Cette alkylation entraîne de mauvais appariements entre les bases durant la réplication. Puis, les mutations entraînées se multiplient et secondairement provoquent des coupures de l'ADN et la mort cellulaire.

La temozolomide (Temodal®) et la procarbazine (Natulan®) sont les agents alkylants de la famille des triazènes. Le premier est principalement utilisé pour les tumeurs cérébrales (gliomes, glioblastomes) et le second dans les lymphomes, le cancer du poumon et les tumeurs cérébrales.

- Autres agents alkylants

- L'estramustine (Estracyt®)

Son mécanisme d'action est complexe et regroupe deux effets distincts. Le premier effet est son action cytotoxique. C'est une prodrogue nécessitant une déphosphorylation avant d'être active. Une fois métabolisée, l'estramustine se fixe sur les protéines du cytosquelette et désorganise le fuseau mitotique de la cellule tumorale. Les cellules sont alors bloquées en métaphase et ne peuvent plus se multiplier provoquant un ralentissement du développement tumoral. Son second effet est son action en tant qu'hormonothérapie. Les métabolites de l'estramustine sont dégradés en estrone et estradiol qui permettent de diminuer la concentration en testostérone et de supprimer la sécrétion de dihydrotestostérone dans les tumeurs hormonodépendantes telles que le cancer de la prostate (16-17).

- Le pipobroman (Vercyte®)

Son mécanisme d'action est inconnu. Il sera utilisé dans la maladie de Vaquez chez les patients réfractaires à l'hydroxycarbamide.

c. Les agents induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN

- Les inhibiteurs de topo-isomérases

Les molécules de cette classe ont une action directe sur l'ADN en s'aidant des coupures réalisées par les topo-isomérases. Ces enzymes coupent physiologiquement l'ADN au cours de différentes étapes de sa synthèse afin de diminuer les contraintes topologiques existantes. Ces mêmes enzymes ont aussi une action sur la mitose car elles séparent les chromatides sœurs au moment de l'anaphase. Il existe deux topo-isomérases différentes.

La topo-isomérase I ne coupe qu'un seul brin d'ADN. Pour cela, elle se fixe au niveau du brin d'ADN concerné, coupe et maintient les deux extrémités coupées à l'abri des nucléases. Le déroulement de l'ADN est alors permis. Puis, la topo-isomérase I resoude les deux fragments d'ADN et se détache du brin. La topo-isomérase II coupe les deux brins d'ADN. Elle se fixe aux deux brins à l'endroit qui doit être scindé puis les coupent afin de créer une ouverture et un déroulement de l'ADN. Puis, la topo-isomérase II resoude les fragments d'ADN et se détache des brins. Le déroulement de l'ADN facilite la division cellulaire, la transcription et est importante pour la rapidité de synthèse.

Les molécules anticancéreuses de la famille des inhibiteurs de topo-isomérases stabilisent le complexe formé entre l'ADN et l'enzyme et entraînent des lésions irréversibles (17). L'irinotécan (Campto®, Irinotécan®) et le topotécan (Topotécan®, topotécane®) sont administrés en voie intraveineuse mais le topotécan existe aussi en administration per os sous le nom d'Hycamtin®. C'est le seul anticancéreux oral inhibiteur de la topo-isomérase I, il est indiqué dans le cancer du poumon à petites cellules. L'étoposide (Celltop®) est le seul inhibiteur de la topo-isomérase II et est utilisé dans le carcinome embryonnaire des testicules, le cancer du poumon à petite cellule, le choriocarcinome placentaire ou le cancer du sein.

- Les agents intercalants

Certaines molécules vont aussi s'intercaler entre les brins d'ADN et bloquer la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN. Ces molécules sont dites « intercalants ».

- Anthracyclines

Du fait de leur structure plane, les anthracyclines sont des agents intercalants. Ils exercent par ailleurs une inhibition de la topo-isomérase II en empêchant la ligature des fragments d'ADN. De plus, les anthracyclines sont des molécules pro-oxydantes qui suite au stress oxydatif génèrent des radicaux libres capables d'endommager les membranes cellulaires. Les principales molécules sont administrées par voie injectable, c'est le cas pour la doxorubicine (Caelyx®, Myocet®), l'épirubicine

(Epirubicine®) et le mitoxantrone (Mitoxantrone®, Novantrone®). Seule l'idarubicine (Zavedos®) est utilisée *per os* dans le traitement de la leucémie aigue myéloïde.

d. Les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau vont altérer la migration des chromosomes au moment de la mitose. Pour cela, ils exercent une action sur le fuseau mitotique en empêchant la polymérisation ou la dépolymérisation de la tubuline en microtubules.

- Les alcaloïdes de la pervenche

Les alcaloïdes de la pervenche inhibent la polymérisation de la tubuline en microtubule. Les chromosomes ne peuvent plus migrer vers les pôles cellulaires et l'anaphase est impossible. Les chromosomes sont totalement désorganisés au moment de la mitose entraînant une apoptose de la cellule. Seule la vinorelbine (Navelbine®) est un traitement administrable par voie orale dans cette classe et est indiquée dans le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du sein métastatique. La vinblastine (Velbe®), la vincristine (Oncovin®, Vincristine®), la vindésine (Eldisine®) et la vinflunine (Javlor®) et sont administrées par voie parentérale.

- Les taxanes

Les taxanes inhibent la dépolymérisation des microtubules et stabilisent ainsi le fuseau mitotique. La libération de la tubuline est impossible et les cellules atteintes se rigidifient entraînant la mort cellulaire. Les molécules sont le docétaxel (Docétaxel®, Taxotere®), le paclitaxel (Paclitaxel®) et le cabazitaxel (Jevtana®) et sont toutes administrés par voie parentérale. Aucune molécule orale n'existe dans cette classe.

2. Hormonothérapies

Les traitements par hormonothérapie agissent sur 80% des cancers du sein hormonodépendant et 80% des cancers de la prostate. Ils peuvent être associés à la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie.

Les hormones sexuelles (œstrogène, progestérone, androgène) agissent sur la fonction et la croissance de certains organes (sein, prostate, ovaire, endomètre) en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques. Cependant, les cellules cancéreuses situées sur ces organes peuvent aussi posséder des récepteurs hormonaux (RH) et en bénéficier à des fins de prolifération et de survie. Ces cancers sont alors dits hormonodépendant ou RH+. Le traitement par hormonothérapie vise à supprimer cette exposition en agissant à trois niveaux différents. Le premier niveau d'action consiste à stimuler le rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les analogues de l'hormone de libération des

gonadotrophines hypophysaires (GnRH). Les signaux de GnRH vers les organes synthétisant les hormones sont inhibés. Cette stratégie est la castration chimique. L'hormonothérapie suppressive est le deuxième niveau d'action ; la synthèse de l'hormone en cause est inhibée. La dernière stratégie est d'empêcher la fixation de l'hormone sur son récepteur. Ainsi, la prolifération cellulaire est impossible (18,19).

a. Le cancer de la prostate

Le traitement par hormonothérapie du cancer de la prostate vise à inhiber la synthèse de testostérone par les glandes corticosurrénales. La castration chimique est possible à l'aide d'analogues (Triptoréline, Decapeptyl®, Gonapeptyl®) ou d'antagonistes (Dégarelix, Firmagon®) de la GnRH. Cependant, aucune molécule administrée par voie orale n'existe.

La deuxième stratégie est l'administration d'une molécule oestrogénique, le diethylstilbestrol (Distilbene®) entraînant une inhibition centrale et périphérique de la sécrétion de testostérone.

Enfin, l'utilisation des molécules anti-androgènes a tout son sens. Ces molécules bloquent les récepteurs à la testostérone au niveau périphérique. La cyprotérone (Androcur®) est un antagoniste stéroïdien du récepteur aux androgènes, exerçant également une action progestative au niveau central en diminuant la sécrétion de GnRH. Les antagonistes non stéroïdiens agissent uniquement au niveau périphérique. Ce sont le bicalutamide (Casodex®), la nilutamide (Anandron®), le flutamide (Flutamide®) et l'enzalutamide (Xtandi®).

L'abiratéron (Zytiga®) est un anti-androgène non stéroïdien particulier puisqu'il a une activité d'hormonothérapie suppressive. Une fois métabolisée, son action inhibe la 17- α -hydroxylase (CYP17) et empêche ainsi la formation de précurseurs de la testostérone, DHEA et androstènedione (20).

b. Le cancer du sein

L'hormone en cause dans la pathologie du cancer du sein est l'œstrogène. Ainsi la castration chimique est possible uniquement chez les femmes ménopausées car les œstrogènes sont essentiels au fonctionnement des cycles hormonaux de la femme et préviennent le risque d'ostéoporose. Ces molécules sont uniquement disponibles par voie injectable.

La synthèse d'œstrogène chez la femme se fait par deux mécanismes indépendants ; d'une part, les ovaires en synthétisent durant le cycle hormonal et d'autre part le tissu adipeux peut en libérer à l'aide d'un système enzymatique particulier : l'aromatase. Chez les femmes ménopausées, le cycle hormonal n'est plus actif. La seule source d'œstrogène vient de la voie de l'aromatase. Ainsi, l'hormonothérapie suppressive vise à inhiber cette enzyme. Les molécules anti-aromatase sont l'anastrozole (Arimidex®), le létrozole (Femara®), et l'exemestane (Aromasine®) et elles sont toutes administrées par voie orale.

Ce traitement dure généralement 5 ans puis il est relayé par le tamoxifène en raison des effets indésirables possibles et notamment du risque d'ostéoporose.

Le blocage des récepteurs aux œstrogènes est aussi un moyen d'action pour le traitement du cancer du sein. Le tamoxifène (Nolvadex®) est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (Selective estrogen receptor modulator = SERM). C'est un inhibiteur compétitif de l'œstrogène et empêche l'action œstrogénique sur la tumeur. L'œstrogène est donc toujours synthétisé mais n'atteint plus la tumeur, ainsi les femmes non ménopausées peuvent également bénéficier de ce traitement (21).

3. Thérapies ciblées

Les récentes innovations thérapeutiques et l'avancée de la recherche médicale en cancérologie ont permis de mettre en lumière de nouvelles cibles pour le traitement du cancer. En effet, les thérapies ciblées, contrairement aux cytotoxiques, vont agir sur des mécanismes cellulaires spécifiques en ciblant uniquement les cellules cancéreuses et ainsi diminuer les risques d'effets indésirables. Deux grandes stratégies de traitement par thérapies ciblées sont présentées :

- Le ciblage peut être effectué sur les anomalies présentes uniquement sur la cellule tumorale. La membrane cellulaire tumorale peut abriter des facteurs de croissances et récepteurs cellulaires mutés et suractivés ou des antigènes de surface, marqueurs de reconnaissance cellulaire. Des anomalies intracellulaires existent aussi par le biais de kinases agissant en aval des facteurs de croissances cellulaires. En bloquant ces composants anormaux, la signalisation cellulaire est interrompue empêchant la prolifération aux cellules avoisinantes et entraînant l'apoptose de la cellule tumorale.
- Le ciblage peut être effectué sur les cellules environnantes qui permettent le développement de la tumeur. Les cellules endothéliales forment un réseau vasculaire pour la tumeur. Ces cellules prolifèrent plus rapidement que les cellules endothéliales saines et peuvent donc être reconnues et ciblées. La thérapie anti-angiogénique inhibe le fonctionnement des cellules endothéliales et « assoiffe » la tumeur en oxygène et en nutriment. L'immunothérapie est une autre option. Elle utilise des anticorps anti-tumoraux afin de réactiver l'immunité du patient qui est souvent réprimée lors du cancer (19).

a. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont totalement spécifiques de leur cible, ils agissent à l'extérieur de la cellule en inhibant les liaisons possibles entre un ligand et son récepteur. L'objectif est de lever l'inactivation de la réponse immunitaire induite par les mécanismes tumoraux. Le système immunitaire réactivé exerce alors sa fonction et induit l'apoptose des cellules cancéreuses.

Tous les anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse.

b. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les récepteurs à tyrosine kinase, activés par les facteurs de croissance extracellulaires, sont phosphorylés par des kinases au niveau intracellulaire et activent l'activation des seconds messagers cellulaires. Les inhibiteurs de kinases vont empêcher la phosphorylation et donc la transduction du signal jusqu'au noyau cellulaire et ainsi empêcher la croissance tumorale.

Plusieurs molécules inhibent la phosphorylation du récepteur du facteur de croissance épidermoïde humain (Epidermal growth factor receptor = EGFR) induisant l'apoptose tumorale. C'est le cas de l'erlotinib (Tarceva®), du géfétinib (Iressa®) qui inhibe la sous-unité Erb1 de l'EGFR, du lapatinib (Tyverb®) qui agit à la fois sur la sous-unité Erb1 et Erb2 et de l'afatinib (Giotrif®) qui agit sur tous les dimères Erb.

D'autres thérapies ciblent la protéine de fusion bcr-abl. Cette protéine est synthétisée suite à une translocation entre les chromosomes 9 et 22 qui va créer un chromosome particulier nommé chromosome philadelphie. Le bcr-abl est une kinase qui amplifie la prolifération et la survie cellulaire leucémique. Cette translocation est retrouvée dans de nombreux cancers mais jamais chez un individu sain, ce qui confère aux inhibiteurs de bcr-abl tels que l'imatinib (Glivec®), le dasatinib (Sprycel®), le nilotinib (Tasigna®) et le bosutinib (Bosulif®) une spécificité et un large spectre d'action.

Les voies de signalisation qui contrôlent la prolifération cellulaire sont aussi ciblées. L'activation de mTOR (mammalian target of rapamycin) par la voie PI3K/Akt/mTOR joue un rôle dans la croissance, la prolifération de la cellule tumorale et dans le contrôle de l'expression de VEGF (Vascular endothelial growth factor). Son inhibition par l'everolimus (Afinitor®) est très intéressante dans le cancer du rein. La voie Ras/Raf/MEK/ERK est impliquée quant à elle dans la prolifération cellulaire des mélanomes. La protéine B-Raf mutée est inhibée par le vemurafénib (Zelboraf®) et le dabrafénib (Tafinlar®) (22).

c. Les inhibiteurs de l'angiogénèse

Une tumeur peut croître en dépendant du réseau vasculaire existant jusqu'à ce qu'elle atteigne un certain volume. La masse cancéreuse manque alors d'oxygène et de nutriments pour continuer à se développer et commence à synthétiser le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Ce facteur de croissance permet la migration des cellules endothéliales au niveau de la tumeur pour fabriquer un nouveau vaisseau sanguin à partir un vaisseau pré-existant. Les inhibiteurs de l'angiogénèse peuvent inhiber la liaison entre le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium

vasculaire (VEGFR) et son ligand. C'est le cas des anticorps monoclonaux administrés par voie injectable.

Les molécules utilisées par voie orale et inhibant l'angiogénèse sont des inhibiteurs multikinases. Le sorafénib (Nexavar®), le sunitinib (Sutent®) et le pazopanib (Votrient®) agissent en inhibant différentes kinases dont certaines impliquées dans la vascularisation tumorale (VEGFR2, VEGFR3) et d'autres dans le développement de la tumeur (RAF, c-Kit, FLT-3). Leur activité est à la fois antiproliférative tumorale et anti-angiogénique (23).

II. Le poids de la chimiothérapie anticancéreuse *per os* en Alsace – secteur ambulatoire

Une étude rétrospective a été effectuée afin d'estimer la part des médicaments anticancéreux *per os* utilisés en Alsace en 2014 et également d'observer l'évolution de l'utilisation et des dépenses entre le premier semestre de l'année 2014 et 2015 dans le secteur ambulatoire. Le poids relatif de chaque molécule anticancéreuse *per os* utilisée en 2014 a aussi été déterminé.

A. Mise en place d'une étude rétrospective utilisant les bases de données médico-administratives

L'étude a été effectuée au sein de l'Observatoire des Médicaments des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) d'Alsace à partir des données médico-administratives de la base ERASME (Extraction, Recherches, Analyses pour un suivi Médico-Économique).

Ces données ont été extraites et transmises par le pôle Observation et Analyse de Données de Santé (OADS) de l'Agence Régionale de Santé Alsace.

1. Critères d'inclusion

Seuls les patients d'un âge égal ou supérieur à 18 ans au 01/01/2014 et ayant eu un traitement anticancéreux *per os* délivré dans le secteur ambulatoire en Alsace sur la période d'étude ont été retenus.

Pour éviter de comptabiliser deux fois un même patient traité par deux dosages différents d'une même molécule, l'extraction a été effectuée par patient (cf. Annexe 1).

2. Outils utilisés

a. Base ERASME

La base ERASME répertorie les données de remboursement des patients affiliés au Régime Général de l'Assurance maladie sur 2 années glissantes. L'alimentation de cette base se fait par extraction de 89 applications régionales permettant de donner une vision détaillée de la consommation.

En 2015, cette base couvrait 82,0% de la population en Alsace (24).

b. Base PHAST

Le réseau PHAST a pour objet le développement de standards visant à l'interopérabilité des échanges sur le circuit des médicaments et des dispositifs médicaux. A ce titre, cette structure a développé un référentiel couvrant et décrivant de manière exhaustive l'ensemble des spécialités pharmaceutiques.

Ce référentiel (Ciosp), ci-après dénommé « base PHAST » par simplification a été utilisé pour construire les listes de médicaments présentées ci-dessous (25).

c. Listes de médicaments anticancéreux

Quatre listes ont été établies afin de cibler les médicaments à prendre en compte dans la requête (cf. Annexe 2) :

i. Liste des médicaments anticancéreux (toutes formes confondues) délivrés en secteur ambulatoire

La liste a été établie à partir des données de la base PHAST mise à jour en septembre 2015. Les médicaments regroupés sont ceux ayant une uniquement une AMM indiquée dans le traitement du cancer et disponible dans le secteur ambulatoire (en officine ou en rétrocession). Ont été exclus les médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi que les médicaments ayant des indications en dehors du champ de la cancérologie (methotrexate...).

ii. Liste des médicaments anticancéreux per os délivrés en pharmacie d'officine

Une liste a été créée regroupant de manière exhaustive les médicaments anticancéreux *per os* délivrés en pharmacie d'officine en France. Les informations nécessaires à la création de cette liste ont été récupérées à partir des données de PHAST (mis à jour en septembre 2015) et du site de l'OMEDIT Haute-Normandie. (26) La base de données Thériaque[®] (27) a été utilisée pour enrichir et vérifier certains aspects, notamment le prix des boîtes de médicament et le fait que les médicaments soient bien délivrés en ville.

iii. *Liste des médicaments anticancéreux (toutes formes confondues) délivrés en rétrocession*

Les anticancéreux délivrés en rétrocession ont été listés en utilisant les données PHAST ainsi que la liste de rétrocession mise à jour le 22/07/2014 par la Direction Générale de la Santé.

iv. *Liste des anticancéreux per os délivrés en rétrocession*

La liste regroupe de manière exhaustive les médicaments anticancéreux per os délivrés en pharmacie à usage intérieur en France. La base PHAST, le site de l'OMEDIT Haute-Normandie et le site internet Thériaque[®] ont été utilisés.

Ces quatre listes d'anticancéreux ont permis de différencier les anticancéreux en fonction de leur conditions de délivrance (en ville ou en rétrocession) et de leur voie d'administration (*per os* ou non *per os*) (Cf. figure 1).

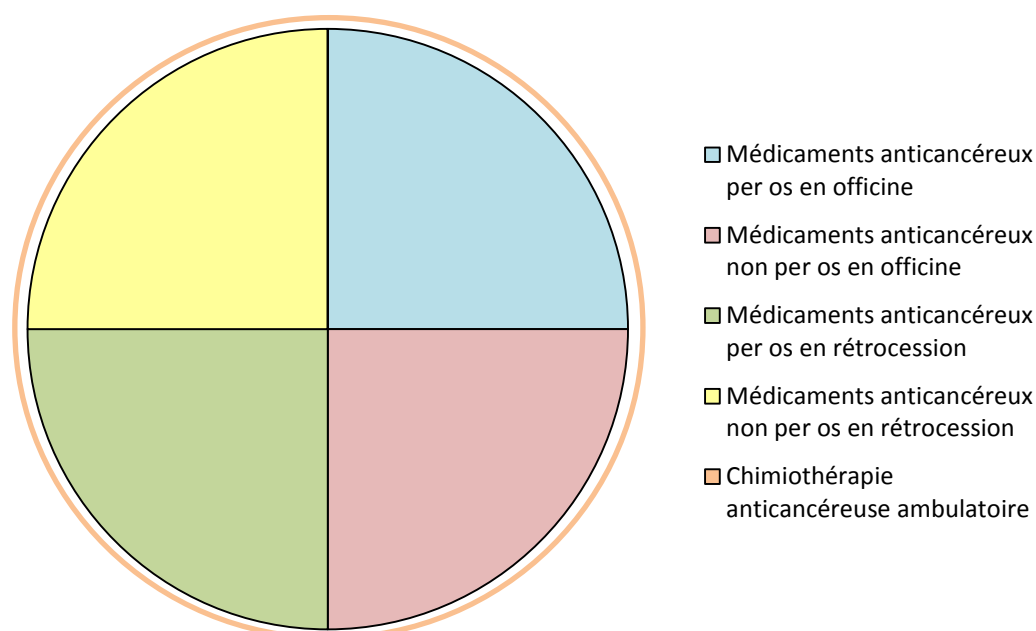


Figure 1 : Conditions de délivrance et voies d'administration de médicaments anticancéreux en secteur ambulatoire

* Les anticancéreux non per os sont de diverses formes, ils peut s'agir d'implants, de crèmes, ou de formes injectables (sous-cutanées, en intraveineuses).

Par la suite, les spécialités étudiées seront désignées par leur nom de dénomination commune internationale (DCI). Un tableau d'équivalence entre les DCI et les noms de spécialités est disponible en annexe (cf. Annexe 3).

3. Données recueillies

Les données recueillies sont les suivantes :

- Période de janvier 2014 à juin 2015 :
 - Coût (en euros) et quantité (en nombre de boîtes) :
 - de la totalité des médicaments délivrés ;
 - de la totalité des médicaments anticancéreux délivrés en pharmacie ambulatoire ;
 - de la totalité des médicaments anticancéreux *per os* délivrés en pharmacie de ville ;
 - de la totalité des médicaments anticancéreux sur liste de rétrocession délivrés ;
 - de la totalité des médicaments anticancéreux *per os* sur liste de rétrocession délivrés.

- Année 2014 :
 - Pour un patient traité par au moins un anticancéreux *per os* au cours de la période d'étude :
 - Sexe
 - Année de naissance
 - Médicament(s) anticancéreux *per os* délivrés en ambulatoire (rétrocession + officine)
 - Code identifiant de présentation (CIP) du médicament
 - Nombre de boîtes délivrées sur l'année
 - Ddépenses totales
 - Etablissement de santé à l'origine de la prescription (pour les médicaments rétrocedés)

4. Analyse des données

Les données recueillies à partir de la base ERASME ont été analysées avec le logiciel Microsoft Office Excel 2007[®]. Des calculs de moyennes, de ratios et d'écart types ont été effectués.

B. Consommations et dépenses en médicaments anticancéreux en Alsace en 2014 – secteur ambulatoire

En Alsace, 152 461 boîtes de médicaments anticancéreux ont été délivrées en secteur ambulatoire en 2014 ce qui représentait une dépense de 36,6 millions d'euros.

Un état des lieux de l'utilisation des médicaments anticancéreux en secteur ambulatoire en 2014 est présenté à l'aide du tableau et de la figure ci-dessous (cf. Tableau 1 et Figure 2).

Tableau 1 : Médicaments anticancéreux délivrés dans le secteur ambulatoire – Alsace – Année 2014
(extraction à partir de la base Erasme de l'Assurance maladie)

	Dépense (euros)	Nombre de boîtes
Tous médicaments	597 637 832 €	53 850 819
Tous anticancéreux	36 650 843 €	152 461
Anticancéreux <i>per os</i>	33 322 039 €	140 806
Tout anticancéreux <i>per os</i> délivré en ville	29 080 925 €	90 287
Tout anticancéreux <i>per os</i> délivré en rétrocession	4 241 114 €	50 519
Anticancéreux non <i>per os</i>	3 328 804 €	11 655
Tout anticancéreux non <i>per os</i> délivré en ville	3 328 720 €	11 646
Tout anticancéreux non <i>per os</i> délivré en rétrocession	83 €	9

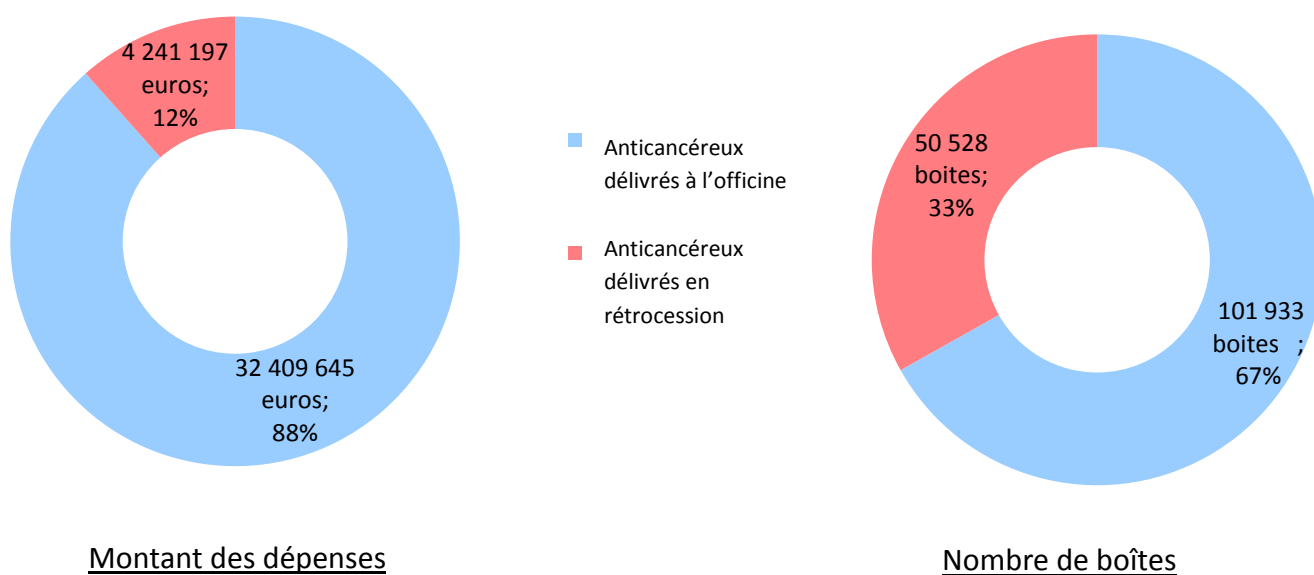


Figure 2 : Répartition des dépenses et du nombre de boîtes des médicaments anticancéreux dans le secteur ambulatoire – Alsace – année 2014

Les médicaments anticancéreux délivrés en officine ont représenté un poids plus important que les anticancéreux rétrocédables. Les dépenses ont atteint un montant de 32 409 645 euros pour 101 933 boîtes délivrées en Alsace durant l'année 2014 (cf. Figure 2).

En pharmacie d'officine, 92% des médicaments anticancéreux ont été délivrés sous une forme *per os*. Les médicaments anticancéreux administrés par une autre voie se sont présentés sous la forme d'injection, d'implant, de crème [Trastuzumab (Herceptin[®]), Acétate de Busereline (Bigonist[®]), Aminolevulinate (Metvixia[®])].

Les médicaments anticancéreux représentaient en 2014 0,31% du nombre de boîtes délivrées en secteur ambulatoire et 6,13% de la dépense tous médicaments confondus. Le prix moyen d'une boîte d'un anticancéreux était de 240,4 euros contre 10,45 euros dans le cas d'un médicament non indiqué

dans la prise en charge d'une pathologie cancéreuse. Les médicaments anticancéreux *per os* étaient largement utilisés avec une dépense totale 10 fois supérieure aux autres anticancéreux délivrés. Ils représentaient 93% des boîtes délivrées de cette classe pharmaco-thérapeutique en secteur ambulatoire et 91% en unité monétaire.

C. Évolution des consommations et dépenses en médicaments anticancéreux en Alsace entre les premiers semestres 2014 et 2015 – secteur ambulatoire

Une comparaison des dépenses ainsi que des quantités délivrées de médicaments anticancéreux entre les premiers semestres de l'année 2014 et 2015 a été effectuée et est présentée ci-dessous (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Comparaison des médicaments anticancéreux en dépenses et nombre de boîtes délivrées entre le premier semestre de l'année 2014 et 2015- Alsace

	Semestre 1 - 2014		Semestre 1 - 2015	
	coût (euros)	boîtes	coût (euros)	boîtes
Tous médicaments	294 829 298 €	26 853 753	288 016 389 €	27 547 399
Tous anticancéreux	17 140 067 €	69 145	19 400 063 €	86 672
Tout anticancéreux délivré en ville	15 579 832 €	50 019	16 801 143 €	52 396
Tout anticancéreux délivré en rétrocession	1 560 235 €	19 126	2 598 920 €	34 276
Anticancéreux <i>per os</i>	15 480 890 €	63 711	17 780 724 €	87 916
Tout anticancéreux <i>per os</i> délivré en ville	13 920 729 €	44 593	15 181 803 €	53 640
Tout anticancéreux <i>per os</i> délivré en rétrocession	1 560 161 €	19 118	2 598 920 €	34 276
Anticancéreux non <i>per os</i>	1 659 177 €	5 434	1 619 339 €	5 648
Tout anticancéreux non <i>per os</i> délivré en ville	1 659 103 €	5 426	1 619 339 €	5 648
Tout anticancéreux non <i>per os</i> délivré en rétrocession	74 €	8	0 €	0

De 2014 à 2015, la dépense tous médicaments confondus a diminué de 2,31% (diminution de la dépense à hauteur de 6 812 910 euros) alors que le nombre de boîtes délivrées a augmenté de 693 646. Cependant, la dépense liée aux médicaments anticancéreux a augmenté de 2,25 millions d'euros soit une progression de plus de 13% (17 527 boîtes délivrées en plus). Plus précisément, le budget alloué aux médicaments anticancéreux *per os* s'est alourdi d'environ 15% et atteint presque 18 millions d'euros de janvier à juin 2015 alors que celui des anticancéreux administrables par une autre voie a entamé une légère baisse de 2,4% ce qui représente environ 40 000 euros.

L'évolution de la dépense en médicaments anticancéreux *per os* entre le premier semestre de 2014 et le premier semestre de 2015 a été représentée sous la forme du graphique ci-après (cf. Figure 3).

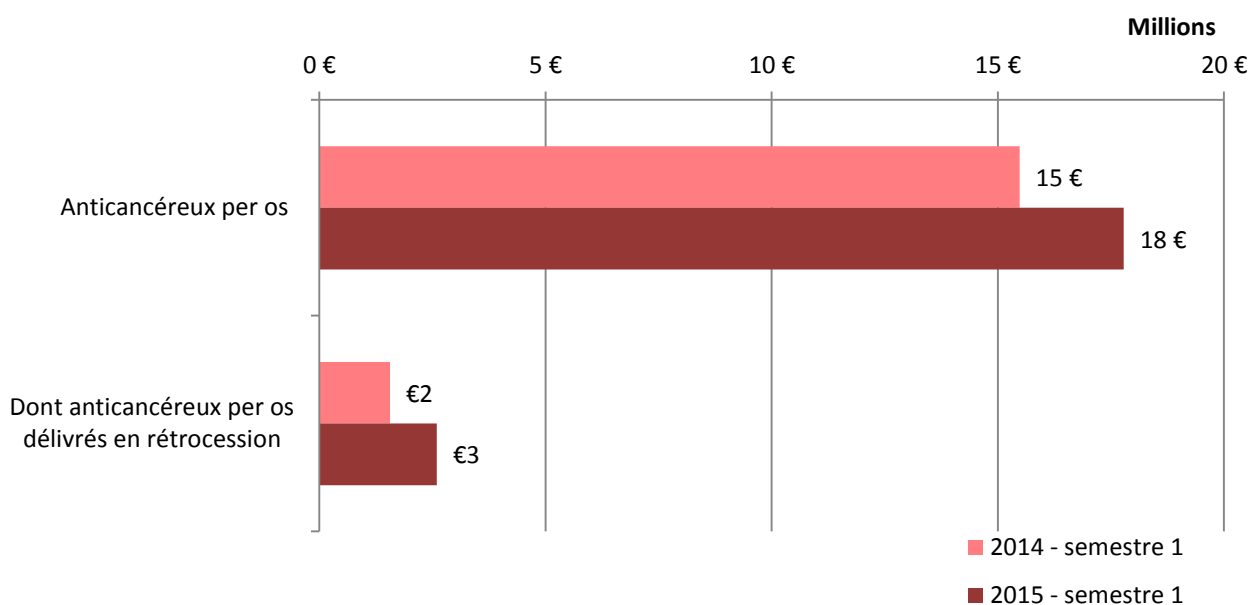


Figure 3 : Evolution de la dépense en médicaments anticancéreux per os sur le premier semestre des années 2014 et 2015 en secteur ambulatoire – Alsace

Entre 2014 et 2015, l'augmentation de la consommation de médicaments anticancéreux *per os* a été remarquable à la fois en pharmacie de ville et en rétrocession. En ville durant le premier semestre 2015, 2 155 boîtes de médicaments anticancéreux *per os* supplémentaires ont été délivrées en comparaison à 2014 ce qui se traduit par un surcoût de 1,2 millions d'euros (9,06%). La hausse de la quantité de médicaments anticancéreux *per os* rétrocedés a été fulgurante : 15 158 boîtes supplémentaires ont été délivrées au premier semestre 2015, ce qui équivaut à plus d'1 million d'euros de dépenses et à une croissance de 66,58%. En revanche, le prix moyen d'une boîte a diminué et est passé de 245 € à 224 €.

D. Analyse des consommations et dépenses en Alsace en 2014 par molécule – secteur ambulatoire

En 2014, 56 molécules anticancéreuses *per os* ont été délivrées en Alsace afin de traiter 11 723 patients. Parmi ces molécules, 45 provenaient du circuit de ville et 11 de la rétrocession. La dépense en médicaments anticancéreux, ventilée en fonction de leur classe respective ainsi que les 10 molécules délivrées au plus grand nombre de patients sont présentés dans la figure et le tableau ci-dessous (cf. Figure 4 et Tableau 3).

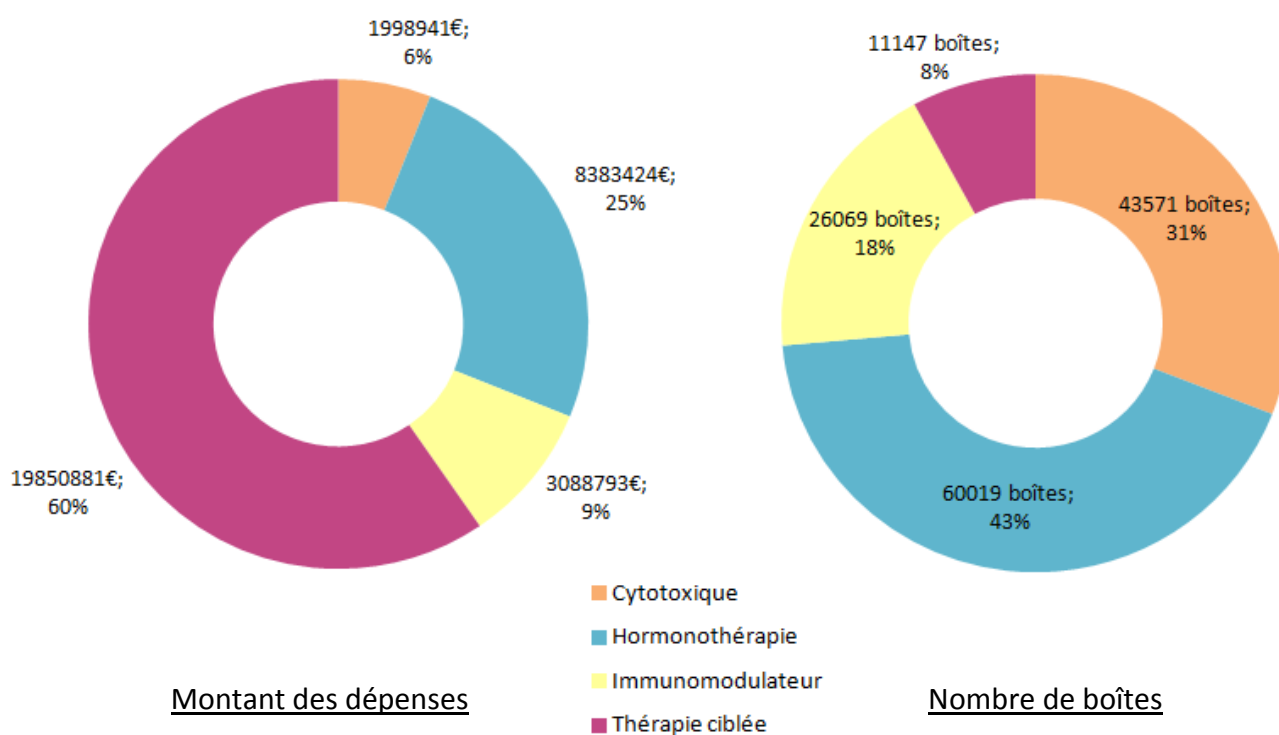


Figure 4 : Poids des classes de médicaments anticancéreux per os en dépenses et en nombre de boîtes dans le secteur ambulatoire – Alsace – année 2014

Tableau 3 : Médicaments anticancéreux per os les plus utilisés en nombre de patients traités – Alsace – Année 2014

Molécules	Classe thérapeutique	Nombre de boîtes	Nombre de patients
Anastrozole	Hormonothérapie	13 877	2 573
Létrozole	Hormonothérapie	14 706	1 735
Tamoxifène	Hormonothérapie	14 339	1 692
Bicalutamide	Hormonothérapie	7 043	1 102
Exemestane	Hormonothérapie	7 338	962
Hydroxycarbamide	Cytotoxique	14 780	748
Capécitabine	Cytotoxique	2 755	559
Erlotinib	Thérapie ciblée	1 120	243
Imatinib	Thérapie ciblée	2 070	206
Chlorambucil	Cytotoxique	1 291	175

Les anticancéreux ont pu être répartis en 3 groupes déterminés en fonction de leur mécanisme d'action décrit dans la partie I du présent manuscrit (tableau 4). On peut observer une part importante de l'hormonothérapie dans la prise en charge puisque 8522 patients ont été traités par un médicament appartenant à cette classe. Cette classe thérapeutique a représenté plus de 40% du nombre de boîtes délivrées et un quart des dépenses. Concrètement, les 5 molécules prescrites au plus grand nombre de patients étaient toutes des hormonothérapies et ciblaient 8064 patients pour un total de 57 303 boîtes et

presque 4 millions d’euros de dépenses. Les cytotoxiques, premières molécules anticancéreuse *per os* arrivées sur le marché représentent 31% de boîtes délivrées pour 2089 patients en 2014 pour un montant de 1 998 941 euros (6% des dépenses totales en anticancéreux *per os*).

Dans une dynamique opposée, les thérapies ciblées sont les molécules les plus récentes mises sur le marché et ont représenté 11 147 boîtes délivrées (8%) pour 1201 patients pris en charge. Les dépenses associées à l’utilisation de ces molécules ont toutefois atteint près de 20 millions d’euros (60% des dépenses).

Tableau 4 : Palmarès des anticancéreux à l’origine de la majeure partie de la dépense liée aux anticancéreux en 2014 en Alsace

Molécules	Classe thérapeutique	Nombre de boîtes	Montant des dépenses (euros)
Imatinib	Thérapie ciblée	2070	4 098 415 euros
Abiratérone	Hormonothérapie	840	3 034 567 euros
Lenalidomide	Immunomodulateur	754*	2 813 289 euros
Sunitinib	Thérapie ciblée	685	2 096 584 euros
Everolimus	Thérapie ciblée	545	1 989 916 euros
Erlotinib	Thérapie ciblée	1120	1 979 611 euros
Dasatinib	Thérapie ciblée	511	1 899 793 euros
Anastrozole	Hormonothérapie	13877	1 712 592 euros
Létrozole	Hormonothérapie	14706	1 194 153 euros
Enzalutamide	Hormonothérapie	349	1 177 694 euros
Nilotinib	Thérapie ciblée	384	1 165 085 euros

*A noter que les médicaments rétrocédables peuvent être déconditionnés, 15852 comprimés de REVLIMID® ont été délivrés. A partir de ce nombre, le nombre de boîtes délivrés a été estimé par le calcul suivant : nb comprimé/nb de comprimé par boîtes = 15852/21 = 754 boîtes entières

Onze médicaments ont occasionné chacun une dépense de chacun plus d’un million d’euros en 2014 (Tableau 4 ci-dessus).

Ces 11 molécules ont entraînés une dépense totale s’élevant à environ 25 millions d’euros. L’imatinib est arrivé en tête avec un volume financier de plus de 4 millions d’euros en 2014 soit plus de 10% de la dépense totale des chimiothérapies *per os* à lui seul. Les thérapies ciblées sont au nombre de 6 parmi ces 11 molécules ayant entraîné les dépenses les plus importantes en 2014. Le Lenalidomide avec quasi 3 millions d’euros est le seul médicament rétrocédable figurant au palmarès.

Un focus sur les 3 molécules pour lesquelles la dépense a été la plus importante a été réalisé ci-après (Figure 5).

Imatinib (GLIVEC®)

Indications principales : Leucémie myéloïde chronique, Leucémie aigue lymphoblastique, tumeurs stromales gastro-intestinales

- 206 patients traités en 2014
- 91 femmes (44,2%)
- Moyenne d'âge : 64 ans
- Nombre de patients résidant dans :
 - o Le territoire 1 : 46
 - o Le territoire 2 : 64
 - o Le territoire 3 : 43
 - o Le territoire 4 : 51

Abiratérone (ZYTIGA®)

Indication : Cancer de la prostate

- 157 patients traités en 2014
- Uniquement des hommes
- Moyenne d'âge : 75 ans
- Nombre de patients résidant dans :
 - o Le territoire 1 : 32
 - o Le territoire 2 : 70
 - o Le territoire 3 : 27
 - o Le territoire 4 : 27

Lenalidomide (REVLIMID®)

Indication : Myélome multiple

- 140 patients traités
- 63 femmes (45,0%)
- Moyenne d'âge : 69 ans
- Nombre de patients résidant dans :
 - o Le territoire 1 : 30
 - o Le territoire 2 : 49
 - o Le territoire 3 : 28
 - o Le territoire 4 : 29



Figure 5 : Focus sur le 3 molécules pour lesquelles la dépense attachée aux médicaments anticancéreux a été la plus importante : l'imatinib, l'abiratérone et le lenalidomide

Les territoires de santé sont représentés sur la carte ci-dessous (cf. Figure 6).

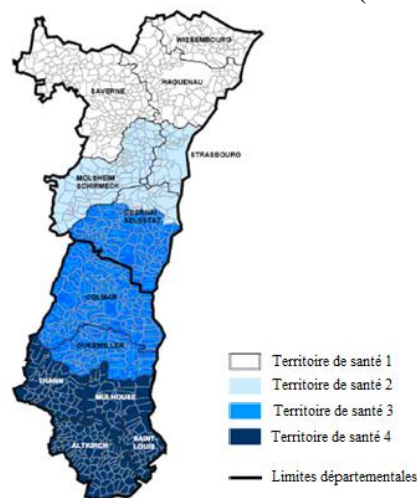


Figure 6 : Découpage de l'Alsace en territoire de santé

Seconde partie : Mise en évidence des difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses *per os*

I. Contexte

1. Effets indésirables principaux

Les patients traités par médicaments anticancéreux sont sujets à de nombreux effets indésirables pouvant être un véritable obstacle à leur qualité de vie. Ces symptômes associés à la prise de médicament peuvent également avoir une influence sur la bonne observance du patient. Une liste non exhaustive d'effets indésirables les plus gênants est présentée ci-après.

i. Nausées, vomissements

Il existe différents types de nausées et vomissements liés à la prise de médicaments anticancéreux :

- Aigus : se déclarent dans les 24h suivant la prise du médicament
- Retardés : se déclarent au moins 24h après la prise et peuvent persister jusque 5 jours après
- Anticipés : se présentent chez près de 30% des patients ayant déjà fait des cures de chimiothérapie. (28,29)

Pour une chimiothérapie anticancéreuse orale à haut risque de nausées et vomissement, un sétron sera donné 30 min à 1h avant la prise de médicaments.

ii. Diarrhées

Cet effet indésirable est très largement rencontré à la prise de médicaments cytotoxiques. Il est indispensable d'en alerter le médecin afin d'éviter une déshydratation importante.

iii. Mucites

Une mucite se manifeste par des lésions très douloureuses de la muqueuse buccale. Ces ulcérations semblables à des aphtes accompagnées de brûlures sont très fréquentes suite à la prise de certains cytotoxiques mais aussi avec les thérapies ciblées. La mucite peut durer plusieurs semaines suivant la prise du traitement et peut s'étendre vers le tractus digestif. Cet effet indésirable altère la qualité de vie du patient qui peut aller jusqu'à refuser de s'alimenter tant la douleur est intense. (28,30)

Les bains de bouche au bicarbonate de sodium 1% peuvent être utilisés 8 à 10 fois par jour en prévention des mucites. Cependant la prise d'antifongique et de bains de bouche à base d'alcool est à proscrire en prévention.

iv. Neutropénie

Une neutropénie signifie la chute des polynucléaires neutrophiles en dessous de $1500/\text{mm}^3$. Elle peut évoluer en agranulocytose en dessous de $500/\text{mm}^3$ qui est une urgence médicale pouvant évoluer en une septicémie mortelle.

Suite à l'administration de médicaments anticancéreux (particulièrement les cytotoxiques), le taux de leucocytes diminue de façon régulière pour arriver au nadir 7 à 14 jours suivant l'administration du médicament. Cet effet indésirable est en général réversible à l'arrêt du traitement.

Le risque principal de la neutropénie est le risque infectieux. L'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques (filgrastim, Zarzio® ; lénograstim, Granocyte®) permet de diminuer le risque de neutropénie importante. Les patients doivent en être informé afin de rester vigilants et de signaler tout symptôme évocateur d'une infection (fièvre, toux, prurit, éruption cutanée, diarrhée...) (29,31).

v. Thrombopénie

La thrombopénie se caractérise par la chute des plaquettes. Les manifestations physiques peuvent être un purpura, une épistaxis ou une gingivorragie. Si la thrombopénie est majeure (plaquettes $< 20\text{g/L}$), le risque hémorragique devient important (29,31). Dans le plupart des cas, aucun traitement n'est indiqué en cas de thrombopénie mais une transfusion plaquettaire peut être envisagée.

vi. Anémie

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme. Du fait de la longue durée de vie des hématies, elle se déclare plus tard que la neutropénie, généralement entre 8 et 21 jours suivant la prise de chimiothérapie et peut encore se manifester après plusieurs mois.

Les signes cliniques principaux sont la fatigue, l'essoufflement et peuvent aller jusqu'à des troubles du sommeil, une humeur dépressive, des vertiges et une décompression cardiaque.

Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 10g/dL , la prise en charge se fera par l'administration d'érythropoïétine (époïétine alpha, Eprex®) permettant la synthèse de l'hémoglobine. Mais si le taux est inférieur à 8g/dL , l'anémie est dite sévère et une transfusion de culots globulaires est nécessaire (29,31).

vii. Syndrome main-pied ou erythrodysesthésie palmoplantaire

Les symptômes de l'erythrodysesthésie palmoplantaire ou syndrome main-pied sont un halo inflammatoire et une kératose au niveau de la plante des pieds et de la paume des mains, accompagnés de fourmillement et d'engourdissement. Dans des cas plus avancés, des desquamations de la peau, des crevasses, des cloques, des sensations de brûlures ainsi qu'un usage difficile voire impossible des mains ont été mis en évidence. Le syndrome main-pied est douloureux et très handicapant pour les patients, il apparaît dans le premier mois de traitement et disparaît à son arrêt (32).

Trois grades de toxicité ont été mis en évidence selon la classification NCI-CTCAE (National cancer institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 :

- Grade 1 : Modifications cutanées mineures ou dermatite (ex : érythème) sans douleur
- Grade 2 : Modifications cutanées (ex : desquamation, bulles, lésions hémorragiques, œdème) ou douleur sans gêne fonctionnelle associée
- Grade 3 : Lésions ulcérées ou associées à des douleurs et une gêne fonctionnelle (33,34).

La prise en charge est fonction du grade. Les patients présentant une toxicité de grade 1 doivent utiliser des crèmes kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique et éviter l'eau trop chaude. Au grade 2, les mêmes recommandations sont à suivre avec l'ajout d'un traitement à base de dermocorticoïdes deux fois par jour. Au grade 3, il est recommandé de suspendre le traitement anticancéreux au minimum 7 jours jusqu'à une évolution vers un grade 1, la reprise du traitement se fera à 50% de la dose initiale et l'augmentation par palier est nécessaire.

viii. Alopécie ou chute de cheveux

La chute de cheveux est fréquente sous chimiothérapie anticancéreuse mais tous les médicaments anticancéreux n'ont pas le même pouvoir alopeciant. Les cytotoxiques bloquent les cellules souches à l'origine de la pousse du cheveu et peuvent entraîner une alopécie totale. A l'inverse, l'hormonothérapie s'accompagne de chute de cheveux modérée. Les symptômes apparaissent 10 à 20 jours après le début du traitement et disparaissent plusieurs semaines voir plusieurs mois après l'arrêt du traitement. La texture et la couleur des cheveux peuvent être différents à la repousse.

L'alopécie peut être très mal vécue par les patients et est souvent source de grande inquiétude. L'explication au patient de la réversibilité à l'arrêt du traitement est primordiale. Il est aussi conseillé d'orienter les patients, même avant le début de leur traitement vers un perruquier agréé par la sécurité sociale (28,30).

ix. Atteinte unguéale

Une atteinte unguéale peut survenir suite à une thérapie par inhibiteur de tyrosine kinase. Les ongles deviennent alors cassants et se dédoublent. Pour pallier ces effets, il est recommandé de couper ses ongles au carré et courts et d'éviter les manucures trop agressives. De plus, le port des gants pour les activités telles que le ménage ou le jardinage est indiqué. Le patient devra également porter des chaussures confortables afin d'éviter les frottements des ongles et leur infection (30).

x. Eruptions cutanées, desquamations

Les éruptions cutanées sont fréquentes (50 à 80% des patients) sous traitement par molécules inhibant l'activité du récepteur à l'Epidermal growth factor (EGFR) (35). Ces molécules comme l'erlotinib (Tarceva®) entraînent l'apparition d'éruptions papulo-pustuleuses de type folliculite ou acnéiforme accompagnées d'une démangeaison et sont très inconfortables pour le patient. Les zones les plus touchées sont le visage, le haut du tronc et le cuir chevelu. Les atteintes des membres et de l'abdomen sont plus rares et la paume des mains ainsi que la plante des pieds sont toujours respectés. L'effet indésirable est dose-dépendant (36).

Quatre grades de toxicité ont été mis en évidence selon la classification NCI-CTCAE (National cancer institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 :

- Grade 1 : Éruption maculeuse ou papuleuse sans symptômes associés.
- Grade 2 : Associée à un prurit ou d'autres signes. Lésions couvrant moins de 50 % du corps.
- Grade 3 : Sévère, érythrodermie généralisée ou éruption maculeuse, papuleuse ou vésiculeuse, desquamation > 50 % de la surface corporelle.
- Grade 4 : Dermite exfoliative, ulcérée ou bulleuse généralisée. Nécessité d'interrompre le traitement (34).

Les effets sont liés au mécanisme d'action et apparaissent dans un délai de 8 à 21 jours après le début du traitement (37). Ensuite, les éruptions s'estompent malgré la poursuite du traitement. De ce fait, même si l'effet est dose-dépendant, les diminutions de doses sont très rares. Une toilette à l'eau claire avec des pains dermatologiques sans savon ainsi qu'une photoprotection 50+ sont indispensables pour éviter les complications (34).

xi. Hypertension artérielle

Le sunitinib (Sutent®) et le sorafénib (Nexavar®), médicaments anti-angioéniques, causent souvent une hypertension artérielle chez les patients. En inhibant l'angiogenèse tumorale, ces inhibiteurs multikinases causent une neutralisation des effets physiologiques du VEGF sur la paroi vasculaire.

L'inhibition du VEGF diminue la libération du monoxyde d'azote (NO) qui ne peut plus effectuer de vasodilatation endothéliale et est à l'origine de la vasoconstriction systémique et de l'augmentation des résistances périphériques causant l'hypertension artérielle. Cette hypertension est contrôlable par les traitements antihypertenseurs mais une surveillance doit être mise en place afin d'éviter les conséquences graves (accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle maligne). Un bilan est réalisé avant l'instauration du traitement avec une recherche d'antécédents cardiovasculaires, mesure de tension artérielle et bilan biologique complet. Il n'est pas conseillé de débiter un traitement anti-angiogénique si le patient présente une hypertension artérielle non contrôlée. La surveillance de la tension artérielle doit être poursuivie tout le long du traitement et dépendra de la molécule prescrite. Dans les deux cas, la mesure doit être faite une fois par semaine le premier mois puis les patients traités par sorafénib devront continuer la prise de mesure une fois par mois alors que les patients traités par sunitinib prendront leur mesure la première et la dernière semaine de chaque cure (34,38,39).

xii. Fatigue

La fatigue est le symptôme le plus fréquent et le plus éprouvant pour le patient cancéreux. Cet effet indésirable est présent chez plus de 50% des patients et altère considérablement la qualité de vie. La fatigue chimio-induite est potentiellement prévisible et doit donc être prise en charge de manière préventive ou dès son apparition (40). La prise en charge doit être globale et passe d'abord par l'éducation du patient. Il est important de lui recommander de privilégier les activités lui procurant du bien-être et de déléguer certaines tâches leur demandant trop d'efforts. La pratique d'activité sportive adaptée aux capacités du patient est nécessaire et il faut diminuer la sédentarité qui entraîne un repli sur soi-même. Une prise en charge psychologique est nécessaire pour détecter des troubles du sommeil, du stress, une anorexie... De plus, la recherche de causes nécessitant une prise en charge médicamenteuse telle qu'une anémie, une hypothyroïdie, une hypomagnésémie ou une déshydratation doit être effectuée (34).

xiii. Bouffées de chaleurs

Les bouffées de chaleurs sont présentes chez 50 à 80% des patients traités par une hormonothérapie et peuvent survenir jusque 30 fois par jour. Ce symptôme est causé par une diminution du taux d'œstrogène induisant une vasodilatation périphérique (41). Cette sensation de chaleur au niveau de la face et du tronc accompagnée de rougeurs et de sueurs altère considérablement la qualité de vie du patient. Chaque geste du quotidien peut déclencher une bouffée (42).

xiv. *Autres toxicités*

Les toxicité des médicaments anticancéreux *per os* sont nombreuses et peuvent toucher tous les organes.

- Toxicité pulmonaire

Une toxicité pulmonaire est rare mais possible avec l'apparition de pneumopathies interstitielles pouvant évoluer jusqu'à une insuffisance respiratoire. L'apparition de ces effets indésirables nécessite, selon le grade de sévérité, un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs ou l'arrêt définitif du traitement. Les molécules incriminées sont des cytotoxiques (Alkeran®, Endoxan®, Fludara®, Myléran®, Natulan®) et des thérapies ciblées (inhibiteurs de mTOR, anti-EGFR, inhibiteur ALK, imatinib (Glivec®)) (43). Les molécules anti-angiogéniques (sunitinib (Sutent®), sorafénib (Nexavar®), pazopanib (Votrient®)) peuvent causer des hémoptysies. Ces rejets de sang par la bouche sont plus fréquents chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (34).

- Toxicité rénale

Les médicaments anti-angiogéniques peuvent entraîner des effets néfastes sur le système rénal. La complication la plus fréquente est la protéinurie qui est presque toujours associée à l'hypertension artérielle causée par ces traitements. Cet effet est dose-dépendant, généralement réversibles à l'arrêt du traitement et ne nécessite pas d'arrêt ou d'adaptation du traitement (38). Des syndromes néphrotiques, insuffisances rénales aiguës, glomérulopathies prolifératives et néphrites interstitielles ont aussi été décrites suite à l'administration de molécules anti-VEGF (44, 45).

Avant de débiter un traitement par sunitinib (Sutent®), sorafénib (Nexavar®) ou pazopanib (Votrient®), il est nécessaire de réaliser une bandelette urinaire ainsi qu'une estimation de débit de filtration glomérulaire (DFG). En fonction de ces résultats, le traitement peut être débuté, sans l'avis d'un néphrologue si la fonction rénale est correcte ou un avis est demandé mais ne doit pas retarder l'administration si une insuffisance rénale moyenne est détectée. Dans le cas où une insuffisance rénale est sévère (DFG < 30 mL/min), l'avis d'un néphrologue est essentiel avant de débiter le traitement (38).

- Neurotoxicité

Les vinca-alcaloïdes comme la vinorelbine (Navelbine®) entraînent très souvent des affections du système nerveux central généralement limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux et rarement d'intensité sévère apparaissant quelques semaines après le début du traitement. Plus rarement, des troubles neuromoteurs, maux de têtes, vertiges et altérations du goût ont été mis en évidence (46). La toxicité est dose-dépendante. L'atteinte peut s'étendre au système neurovégétatif et causer des troubles

du transit importants pouvant aboutir à des syndromes occlusifs mais cela est assez rare avec les vinca-alcaloïdes administrés par voie orale. L'apparition de symptômes moteurs affectant les muscles extenseurs des mains nécessitent l'interruption du traitement. La récupération est lente et peut être incomplète si la motricité a été affectée (47).

2. Difficultés d'observance du patient

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'observance thérapeutique comme «la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspond aux recommandations convenues avec un professionnel de santé» (48). Appliquée à la prise médicamenteuse, l'observance est la capacité de prendre ses traitements conformément à la prescription médicale. Une difficulté d'observance est très souvent détectée pour les maladies chroniques (pathologies cardiovasculaires, asthme, diabète) où la prise médicamenteuse dure plus de 6 mois.

De par l'amélioration de la prise en charge du cancer, cette pathologie s'inscrit à présent dans la catégorie des maladies chroniques et s'expose à la même problématique. Le taux moyen de mauvaise adhésion aux thérapies anticancéreuses orales est d'environ 21% en 2012 (49). Cependant la mauvaise observance d'un traitement anticancéreux peut être particulièrement délétère pour sa la patient. Pour certains médicaments, l'efficacité du traitement est directement influencée par la dose administrée. Si les patients sont mal-observants, la dose d'anticancéreux sera trop faible pour être efficace et le médecin pourrait alors augmenter les doses ou modifier la stratégie thérapeutique inutilement, créant une perte de chance pour le patient. La sur-observance des patients est aussi possible, certains patients pensant qu'augmenter les doses sera plus efficace. Ils s'exposent ainsi à des toxicités très importantes et dangereuses. (50) La poursuite du traitement dans le temps est aussi un critère important de l'observance. On peut observer une diminution de l'observance avec l'augmentation de la durée du traitement. Par exemple, une revue de littérature a mis en lumière une variation d'observance pour le tamoxifène de 79% à un an face à 65% à 5 ans (51).

Souvent, la mauvaise observance est liée aux difficultés de prise du traitement : schéma thérapeutique compliqué, polymédication, effets indésirables importants (52)... Mais d'autres facteurs peuvent influencer l'observance tels que :

- La banalisation de la maladie : la facilité d'administration des anticancéreux oraux peut amener le patient à se sentir « moins malade » et à sous-estimer l'importance de la prise du traitement
- L'état cognitif du patient : il est important de déterminer la compréhension du patient. En 2003, la Haute autorité de santé (HAS) a établi des critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile. Le médecin doit ainsi s'assurer de « l'assimilation

par le patient ou son entourage des compétences minimales permettant d'assurer la sécurité de la prise en charge » (53)

- L'état psychologique du patient : état émotionnel, dépression, prise de conscience de la maladie, attentes du traitement, compréhension du traitement, entourage
- La relation patient-médecin : disponibilité du médecin, suivi régulier, mise en place ou non d'une relation de confiance, écoute du médecin quant aux difficultés avec le traitement, informations nécessaires sur le traitement
- La continuité de la prise en charge : lien ville-hôpital, échanges entre l'oncologue et le médecin généraliste, aides sociales (49)

3. Inefficacité du traitement

Malgré l'amélioration de la prise en charge du cancer, certains patients se heurtent à des échecs thérapeutiques. Se pose alors la question de la poursuite de la prise en charge du patient. L'inefficacité d'un traitement peut amener à un changement de dose, un changement de molécule ou à un arrêt de la chimiothérapie. La suite de la prise en charge est dépendante du nombre de changements de traitements anticancéreux déjà effectués, de la présence ou non de métastases, du bénéfice que peut en tirer le patient ainsi que de ses attentes. Le cancérologue réévaluera le traitement au cas par cas afin de décider de la meilleure option de traitement pour le patient (54).

4. Décès des patients

La délivrance des chimiothérapies anticancéreuses orales peut poser problème pour les patients en fin de vie. A l'inverse des patients traités à l'hôpital, les patients sous traitement anticancéreux *per os* ne sont pas forcément pris en charge par les soins palliatifs et leur traitement n'est pas modifié ou arrêté. En fin de vie, l'objectif du traitement est différent. Le but est d'améliorer la qualité de vie du patient et non plus d'augmenter sa durée de vie. Le patient n'a alors plus de bénéfice de prendre son comprimé anticancéreux mais il a besoin de traiter les conséquences physiques de la maladie (douleurs, fatigue) ainsi que les conséquences psychologiques et sociales provoquées par le cancer.

Certains patients traités par médicament anticancéreux *per os* disponible en officine continuent de chercher leurs médicaments et ne les utiliseront jamais créant ainsi une quantité importante de médicaments inutilisés. De plus, très souvent un aidant se rend à la pharmacie d'officine pour chercher le traitement du malade, empêchant tout contact d'un professionnel de santé avec le patient et créant ainsi un sentiment d'abandon pour le patient. La continuité de la prise en charge par le biais du lien ville-hôpital est indispensable tout comme l'échange entre les différents professionnels de santé (médecin généraliste, médecin spécialiste, pharmacien, infirmier) permettant au patient d'être entouré et épaulé (55).

II. Exploitation des bases médico-administratives de l'Assurance maladie d'Alsace

A. Objectifs

Un focus sur 2 difficultés liées à la chimiothérapie anticancéreuse *per os* a été réalisé :

- Les difficultés d'observance des patients atteints par le cancer
- Les difficultés liées au décès des patients atteints par le cancer

Pour cela, 2 études ont été mises en place à partir de l'exploitation d'une même base de données. La première étude avait pour objectif de mettre en évidence les possibles défauts d'observance liés à l'utilisation des anticancéreux *per os* en pharmacie d'officine. La seconde étude visait à déterminer la quantité en nombre de boîtes et le coût associé des médicaments non utilisés du fait d'un décès des patients ayant bénéficié d'un traitement anticancéreux sur la période étudiée.

L'étude a été réalisée au sein de l'OMEDIT Alsace sous la coordination de Marie-Christine Rybarczyk –Vigouret.

B. Méthodologie des études mises en place

1. Critères d'inclusion

La période d'étude s'étend du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015. Une même extraction des données a permis de construire les deux études qui suivent.

Les patients inclus dans les études étaient âgés d'au moins 18 ans au 1^{er} janvier 2014 et il leur avait été délivré au moins un traitement anticancéreux *per os* en pharmacie de ville en Alsace sur la période d'étude. Les médicaments rétrocédables n'ont pas été pris en compte.

2. Outils utilisés

La base ERASME, la base PHAST et la liste des anticancéreux *per os* délivrance en pharmacie d'officine ont été utilisés dans ces études. Les outils sont identiques et détaillés dans la partie I du manuscrit.

3. Données recueillies

Chaque molécule *per os* a été considérée individuellement. Pour chacune, les informations demandées étaient les suivantes :

- Le patient : numéro anonymisé, sexe, territoire de santé (cf. Figure 9), année de naissance, année de décès (si disponible)

- La prescription : dates de chaque délivrance pour un médicament anticancéreux délivré en secteur ambulatoire au cours de la période d'étude avec : date de l'ordonnance, CIP du médicament délivré, spécialité du médecin prescripteur, nombre de boîtes délivrées, prix

4. Analyse des données

a. Etude de l'observance et de la persistance des patients

L'appréciation de l'observance a été objectivée au travers de la détermination de 2 indicateurs : le MPR (Medication possession ratio) et le nombre de jours sans traitement. La persistance a été déterminée à l'aide de l'ELPT (Estimated level of persistence with therapy).

i. *Détermination du MPR*

L'observance étudie le nombre de jours de prise médicamenteuse sur une période donnée. Elle permet ainsi d'estimer si le patient prend ses médicaments comme cela a été prescrit.

La détermination du Medication Possession Ratio (MPR) est une méthode standardisée pour appréhender au mieux l'adhérence des patients au traitement anticancéreux (56).

$$\text{MPR} = \frac{\text{nombre de comprimés délivrés}}{\text{nombre de jours de consommation}} = \frac{\text{Total des jours de délivrance}}{\text{Date dernière délivrance} - \text{date première délivrance} + \text{durée du dernier traitement}}$$

La mesure du degré auquel un patient adhère à son traitement comme il a été prescrit est déterminé par le MPR. L'adhérence est déterminée sur une échelle de 0 à 1, 0 correspondant à une adhérence nulle et 1 à une adhérence parfaite (57-59). Quand le MPR est supérieur à 0,8, le patient est considéré comme observant. La valeur du MPR déterminé a été capée et ne peut donc pas dépasser 1.

ii. *Nombre de jours sans traitement au terme de la période d'étude*

Nombre de jours sans traitement entre la première délivrance du patient et le 30 juin 2015

= Nombre de boîtes délivrées sur la période x nombre de comprimés par boîte – nombre de jours de la période x posologie journalière

Ce calcul permet de déterminer le nombre de jours où le patient n'aurait pas eu son traitement depuis sa première délivrance entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015.

Si le résultat de ce calcul est négatif, le patient n'a pas eu assez de médicament à disposition pour pouvoir le prendre chaque jour.

Si le résultat est positif, le patient a eu plus de comprimés délivrés que de jours de prise durant la période d'étude, un coût entraîné par la surconsommation pourra alors être déterminé.

Dans le cas où le patient a eu plus de comprimés délivrés que nécessaire, une détermination de la perte financière pourra être estimée par le calcul ci-dessous.

Dépenses liées à la surconsommation médicamenteuse des patients =

Nombre de jours de traitement délivrés en surplus sur la période d'étude x coût d'un jour de traitement

*Avec coût d'un jour de traitement = coût d'un comprimé * posologie journalière*

iii. *Détermination de l'ELPT (Estimated level of persistence with therapy).*

Un patient est dit persistant lorsqu'il est toujours sous le même traitement à l'issue d'une période donnée. Les changements de dosages n'ont pas été considérés comme un changement de traitement.

La persistance n'inclut pas les conditions de prise dans ses critères mais fait un état des lieux après la période d'étude. Ainsi la persistance pourra être élevée alors que l'adhérence est faible.

$$\text{ELPT(a)} = \frac{\text{Nombre de patients ayant eu une délivrance du médicament anticancéreux (a) en janvier 2014 et juin 2015} \times 100}{\text{Tous les patients traités par le médicament anticancéreux (a) entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015}}$$

La persistance se détermine en général par l'ELPT qui représente le pourcentage de patient ayant suivi le traitement jusqu'à la fin de la période donnée (57-59). Dans notre étude, un calcul d'ELPT a été réalisé pour chaque molécule anticancéreuse. Les patients inclus dans ce calcul devront avoir débuté leur traitement en janvier 2014 ou avant et toujours être sous traitement en juin 2015.

b. Etude des médicaments anticancéreux non utilisés du fait du décès des patients

Pour l'étude des médicaments non utilisés (MNU) du fait du décès des patients, un ciblage a été effectué. Les patients inclus dans l'étude devaient être décédés avant le 30 juin 2015. Le nombre de jours entre la dernière délivrance et la date du décès a été étudié plus particulièrement et devait compter moins de 30 jours pour que le patient soit intégré dans l'étude.

Nombre de comprimés théoriquement pris =

Nombre de jours entre la dernière délivrance et la date du décès x posologie journalière

La posologie journalière de chacune des molécules a été estimée en fonction du nombre de boîtes délivrées par ordonnance par patient.

Ce calcul a permis de chiffrer le nombre théorique de comprimés que le patient devait prendre depuis la dernière délivrance.

Médicaments anticancéreux non utilisés = MANU =

Nombre de boîtes délivrées x nombre de comprimés par boîte – nombre de jours entre la dernière délivrance et le décès x nombre de comprimés pris par jour

Ce calcul a permis d'estimer la quantité unitaire de médicaments délivrés au patient mais non consommés et donc d'estimer la perte réelle des médicaments liée au décès du patient.

Coût des médicaments anticancéreux non utilisés = coût MANU =

Dépenses totales – Dépenses pour les médicaments utilisés

Avec Dépenses pour les médicaments utilisés = Nombre de jours entre la dernière délivrance et le décès x prix pour un comprimé x nombre de comprimés pris par jour

Ce calcul a permis d'estimer le coût des médicaments délivrés au patient mais non utilisés. Ce calcul donne une approche de la perte financière liée aux MANU.

Les données recueillies à partir de la base ERASME ont été analysées avec le logiciel Microsoft Office Excel 2007[®].

5. Choix méthodologiques

a. Détermination des posologies des médicaments anticancéreux *per os*

La posologie des anticancéreux était un élément nécessaire à connaître afin de calculer le nombre de comprimés d'anticancéreux non utilisés à partir des bases de données médico-administratives. Si pour certaines thérapies comme le Casodex[®] la posologie journalière est relativement simple, certains autres médicaments possèdent des posologies variables en fonction de la surface corporelle (SC) ainsi que de la taille du patient. L'illustration de ce problème peut être faite par le Xeloda[®] où la posologie initiale standard est de 1 250 mg/m².

Afin de standardiser notre étude, les posologies ont été extraites du résumé des caractéristiques du produit (RCP) renseigné dans la base de données sur le médicament et, quand cela était nécessaire, le calcul de la posologie a été effectué avec une SC standard de 1,73 m² et un poids de 70 kg (27). Cette standardisation peut être à l'origine d'un biais dans la mesure de la quantité de MANU.

b. Prise en compte des molécules ayant une indication uniquement dans le cancer

Certaines molécules ne sont pas exclusivement indiquées dans la prise en charge du cancer. Par exemple, le méthotrexate est très souvent utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il n'était pas possible ici de connaître l'indication de la prescription en utilisant les bases de données de l'Assurance maladie. De ce fait, les molécules ayant une autre indication que la prise en charge d'un cancer n'ont pas été prises en compte dans cette étude.

c. Sélection des médicaments anticancéreux *per os* disponible en pharmacie d'officine

Seules les spécialités disponibles en officine sont étudiées dans ce travail, les chimiothérapies orales disponibles en pharmacie à usage intérieur (PUI) ne sont pas concernées. Ce choix méthodologique a été fait car les spécialités délivrées en PUI sont déconditionnées. La méthode de calcul utilisée n'est donc pas applicable. De plus, les bases de données de l'Assurance maladie n'indiquent par le nombre de comprimés délivrés au patient.

d. Sélection des patients ayant eu une délivrance datant de moins d'un mois avant leur décès

Les patients décédés et dont la délivrance d'une prescription pour un anticancéreux oral datait de moins d'un mois avant la date du décès ont été inclus dans l'étude. En effet, un traitement oral pour le cancer ne peut être délivré au patient pour une période supérieure à un mois (à l'exception de l'anastrozole). De ce fait, les patients ayant eu une délivrance d'anticancéreux *per os* datant de plus d'un mois sont considérés comme ayant pris leur traitement dans sa totalité. Il est tout de même important de noter que certains traitements sont administrés en cures. Par exemple, le patient devra prendre un traitement pendant 5 jours tous les 28 jours dans le cas d'un traitement par Temodal[®]. Dans ce cas précis, la détermination des MANU était plus complexe du fait d'un schéma posologique discontinu et s'est basé uniquement sur les 5 jours suivant la délivrance (jours où le patient prend son traitement).

Résultats de la première étude ; mise en évidence du défaut d'observance des patients pris en charge par chimiothérapie anticancéreuse *per os*

1. Données générales

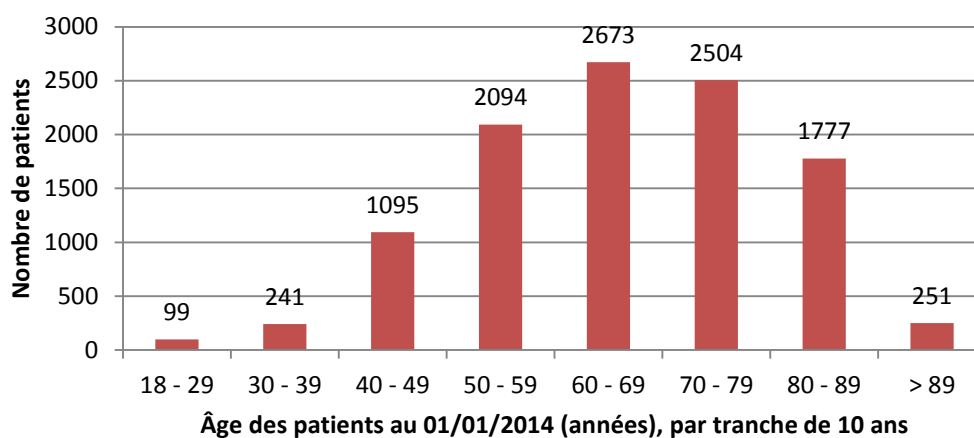


Figure 7 : Répartition des patients adultes traités par médicament anticancéreux en fonction de leur âge au premier janvier 2014, par tranche de 10 ans.

En Alsace, 10 734 patients étaient traités par médicament anticancéreux oral sur la période d'étude. La figure ci-dessus présente la répartition des patients en fonction de leur classe d'âge, par tranche de 10 ans (cf. Figure 7).

Trois-cent-quarante patients âgés de moins de 40 ans ont été inclus dans l'étude (3,2% des patients inclus). La majeure partie des patients était âgée de 60 à 69 ans. Les patients avaient en moyenne 66 ans au premier janvier 2014 et 75,2% étaient des femmes (8069 patientes).

La répartition des différents prescripteurs est présentée dans la figure ci-après (cf. Figure 8).

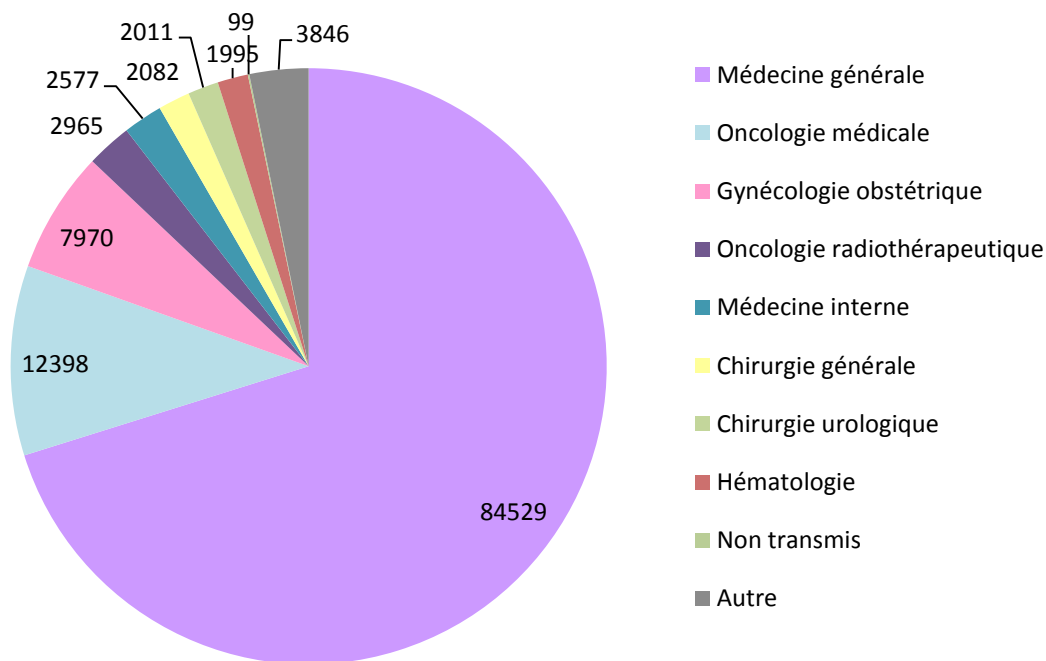


Figure 8 : Spécialités des prescripteurs à l'origine des prescriptions de médicaments anticancéreux per os délivrés en pharmacie d'officine- Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015 (en nombre de délivrance)

Entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015, 120 472 délivrances de médicaments anticancéreux *per os* ont été réalisées en pharmacie de ville en Alsace. Les prescriptions étaient issues de 45 prescripteurs différents et couvraient la majorité des aires thérapeutiques. Il s'agissait principalement de médecins généralistes, d'oncologues médicaux, de gynécologues-obstétriciens et d'oncologues-radiothérapeutes qui ont couvert près de 90% de la totalité des délivrances (89,5%). Les autres prescripteurs étaient gastro-entérologues, pneumologues, radiothérapeutes, ophtalmologues, spécialistes en pathologie cardio-vasculaire, dermatologues, spécialistes en radiodiagnostic et imagerie, neurologues, endocrinologues, psychiatres, neuropsychiatres, néphrologues, anesthésistes, rhumatologues, chirurgiens orthopédiques, ORL, chirurgiens dentaires, stomatologues et chirurgiens spécialistes.

2. Adhérence au traitement

i. *Medication possession ratio*

Le MPR moyen toute molécule confondue était de 0,86. Il détermine donc une bonne adhérence tout patient et tout médicament confondus.

Cependant, certaines distinctions peuvent transparaître selon les molécules anticancéreuses orales prescrites. Un focus sur chaque médicament est présenté dans le tableau suivant (cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Détermination du MPR regroupé par molécule et nombre de patients associés

Molécule	MPR / 1	Nombre patients	Molécule	MPR / 1	Nombre patients
Vandetanib	1,00	2	Vemurafenib	0,82	21
Géfitinib	0,99	28	Pazopanib	0,78	22
Régorafénib	0,98	2	Mégestrol	0,77	38
Létrozole	0,94	1647	Lapatinib	0,76	25
Erlotinib	0,92	221	Mercaptopurine	0,75	68
Tamoxifène	0,91	1617	Hydroxycarbamide	0,75	719
Afatinib	0,91	7	Everolimus	0,74	50
Bicalutamide	0,91	872	Cyclophosphamide	0,72	95
Imatinib	0,90	187	Topotécan	0,72	18
Crizotinib	0,90	24	Capécitabine	0,72	558
Anastrozole	0,90	2414	Estramustine	0,72	25
Nilotinib	0,90	41	Anagrelide	0,63	85
Exemestane	0,89	914	Etoposide	0,63	39
Flutamide	0,89	4	Diéthylstilbestrol	0,63	5
Abiratérone	0,88	143	Axitinib	0,61	32
Procarbazine	0,88	26	Fludarabine	0,59	43
Nilutamide	0,86	40	Sorafénib	0,59	77
Dabrafenib	0,86	15	Melphalan	0,55	68
Bexarotène	0,86	13	Vinorelbine	0,47	35
Ruloxitinib	0,86	38	Sunitinib	0,43	88
Pipobroman	0,84	42	Chlorambucil	0,42	159
Dasatinib	0,84	70	Busulfan	0,34	1
Enzalutamide	0,82	95	Torémifène	0,34	1
			Total général	0,86	10734

Le MPR a été déterminé pour les 10 734 patients inclus dans l'étude. Parmi ceux-ci, 8 088 présentaient un MPR supérieur ou égal à 0,8, dont 4 499 avec un MPR égal à 1 (41,9% des patients) ; ils ne présentaient pas de défaut d'adhérence à leur traitement anticancéreux.

Vingt-quatre molécules étaient associées à un MPR moyen d'au moins 0,8 et exprimaient une bonne adhérence des patients sous ces traitements. Presque autant de molécules (22 molécules) étaient en dessous du seuil de MPR de 0,8 (79,0%).

Parmi les molécules associées à une bonne observance, figuraient l’anastrozole, le bicalutamide, l’erlotinib, l’imatinib, le létrozole et le tamoxifène. Ces molécules présentent un MPR de 0,9 minimum. Parmi ces molécules, aucune n’est un cytotoxique. A l’inverse les molécules comme le chlorambucil ou l’hydroxycarbamide étaient associés à un MPR plus faible, traduisant un défaut d’adhérence au traitement. Ces molécules font toutes les deux partie de la classe des molécules cytotoxiques.

Afin d’observer le MPR de manière plus globale, les MPR moyens pour chaque classe thérapeutique anticancéreuse sont présentés à la suite (cf. Tableau 6).

Tableau 6 : Observation des MPR moyens pour chaque classe de médicaments anticancéreux per os et nombre de patients associés – Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015

Classe thérapeutique	MPR moyen	Nombre de patients
Cytotoxique	0,69	1828
Hormonothérapie	0,91	7871
Thérapie ciblée	0,79	1035
Total général	0,86	10734

Les cytotoxiques sont les molécules pour lesquelles l’adhérence est la plus faible, le MPR n’étant pas suffisant pour penser que les patients prennent leur médicament tous les jours et de la bonne façon. L’hormonothérapie présente un MPR très élevé traduisant une bonne prise des médicaments par les patients. L’adhésion liée aux thérapies ciblées est plus faible que celle de l’hormonothérapie mais reste proche de 0,8. Ces données vont dans le même sens que le tableau 1 et renforcent ses résultats.

Cependant, dans la détermination du MPR, certains patients cherchent leur traitement trop fréquemment et d’autres trop rarement et ces deux profils peuvent se compenser. Une analyse des deux groupes de façon distincte a permis de déterminer le poids de chacune des catégories ainsi que les problèmes pouvant en découler.

ii. Patients inobservants – nombre de jours théoriques sans traitement

Cinq-mille-six-cent-vingt-six patients n’ont pas eu suffisamment de comprimés à la fin de la période d’étude pour couvrir la totalité de leur traitement anticancéreux ce qui représente près de 6 patients sur 10 (56,3%).

La somme des jours de traitements manquants de tous les patients concernés en fonction de la classe thérapeutique du médicament est exposée ci-après (cf. Tableau 7).

Tableau 7 : Nombre de jours où un traitement anticancéreux a été manquant, nombre de patients associés et nombre moyen de jours sans traitement répertorié par classe thérapeutique – Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015

Classe thérapeutique	Nombre de jours sans traitement	Nombre de patients	Pourcentage de patients par classe	Nombre de jours moyen sans traitement / patient
Cytotoxique	172 079	1 249	68,3%	138
Hormonothérapie	197 011	3 914	49,7%	50
Thérapie ciblée	46 665	463	44,7%	101

Un patient sous médicament cytotoxique manque en moyenne de 138 jours de traitement sur les 545 jours que représente la période d'étude totale. Ainsi, le patient moyen n'a pas eu de traitement pendant plus d'un cinquième de la période considérée. Entre la première délivrance de chaque patient et le 30 juin 2015, 415 754 jours de traitement n'ont pas été délivrés tout patient et toute molécule anticancéreuse confondue ce qui représente un gain théorique de 12 715 649,80€.

iii. Patients surobservants – conséquences d'une délivrance trop fréquente

Un focus sur les patients cherchant leur traitement de façon trop rapprochée a été fait. L'analyse a ciblé 4696 patients ayant eu plus de jours de traitement délivrés que nécessaire pour être traités sur la période d'étude, accumulant ainsi les traitements médicamenteux.

Le tableau suivant regroupe les pertes financières entraînées par les patients cherchant leurs traitements trop fréquemment en fonction des molécules anticancéreuses (cf. Tableau 8).

Tableau 8 : Etat des lieux du nombre de jours de traitement délivrés en surplus et dépenses associées - Alsace - du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015

Molécules	Nombre de patients traités	Nombre de jours de traitement en surplus tout patient confondus	Dépenses pour médicaments délivrés en surplus	Molécules	Nombre de patients traités	Nombre de jours de traitement en surplus tout patient confondus	Dépenses pour médicaments délivrés en surplus
Abiratérone	93	11527	1 354 761,58 €	Géfitinib	18	895	68 027,35 €
Erlotinib	175	20994	1 055 893,28 €	Vandetanib	2	1312	67 937,55 €
Imatinib	83	15136	926 469,86 €	Lapatinib	11	389	35 396,77 €
Dasatinib	33	6728	803 602,15 €	Bexarotène	5	560	34 449,07 €
Enzalutamide	61	5782	682 060,13 €	Anagrelide	15	1501	33 682,10 €
Nilotinib	35	10944	668 187,55 €	Tamoxifène	629	87582	23 769,41 €
Crizotinib	17	3063	571 635,57 €	Etoposide	13	759	17 071,53 €
Everolimus	29	4741	540 171,44 €	Mercapto-purine	21	3076	16 050,13 €
Vemurafenib	12	1719	539 759,91 €	Hydroxy-carbamide	189	27268	14 719,97 €
Ruloxitinib	20	4210	441 781,96 €	Topotécan	5	99	11 357,96 €
Axitinib	15	6475	401 250,89 €	Fludarabine	12	335	10 068,24 €
Dabrafenib	9	1345	320 915,25 €	Estramustine	12	1045	9 102,34 €
Anastrozole	1286	158833	306 059,22 €	Pipobroman	21	5374	8 158,70 €
Sunitinib	7	927	228 051,13 €	Procarbazine	17	1999	7 295,92 €
Létrozole	785	79430	185 815,25 €	Melphalan	7	487	3 988,92 €
Sorafénib	7	372	183 430,75 €	Nilutamide	13	910	3 841,74 €
Capécitabine	119	6748	121 226,81 €	Régorafénib	2	35	3 191,71 €
Bicalutamide	425	61145	111 497,01 €	Mégestrol	20	1131	3 072,17 €
Exemestane	416	45509	100 195,70 €	Flutamide	1	858	2 355,21 €
Vinorelbine	6	259	93 801,27 €	Cyclo-phosphamide	28	2319	1 684,50 €
Pazopanib	13	2623	87 687,25 €	Chlorambucil	3	44	192,24 €
Afatinib	5	1031	72 890,00 €	Diéthyl-stilbestrol	1	84	136,04 €
				Total	4696	587601	10 172 693,52 €

Les traitements d'hormonothérapie et les thérapies ciblées entraînent le plus de dépenses associées à une délivrance trop fréquente. En effet, l'abiratérone et l'erlotinib sont les deux premières thérapies du palmarès et sont chacune à l'origine de plus d'un million d'euros de dépenses superflues alors que la première molécule cytotoxique du palmarès est la capécitabine et n'arrive qu'en 17^{ème} position avec une dépense associée de 121 227€.

Plus de 580 000 jours de traitement ont été délivrés en surplus tout patient et toute molécule anticancéreuse confondue ce qui représente une perte financière de 10 172 693,52€. La première partie

de ce travail avait conclu une dépense de près de 56 millions d'euros pour les traitements anticancéreux en Alsace durant les 18 mois d'étude. Ainsi, la gabegie entraînée représente 18,15% du montant total des dépenses de médicaments anticancéreux.

Le diagramme suivant permet d'observer la gabegie attachée à chaque classe thérapeutique (cf. Figure 9).

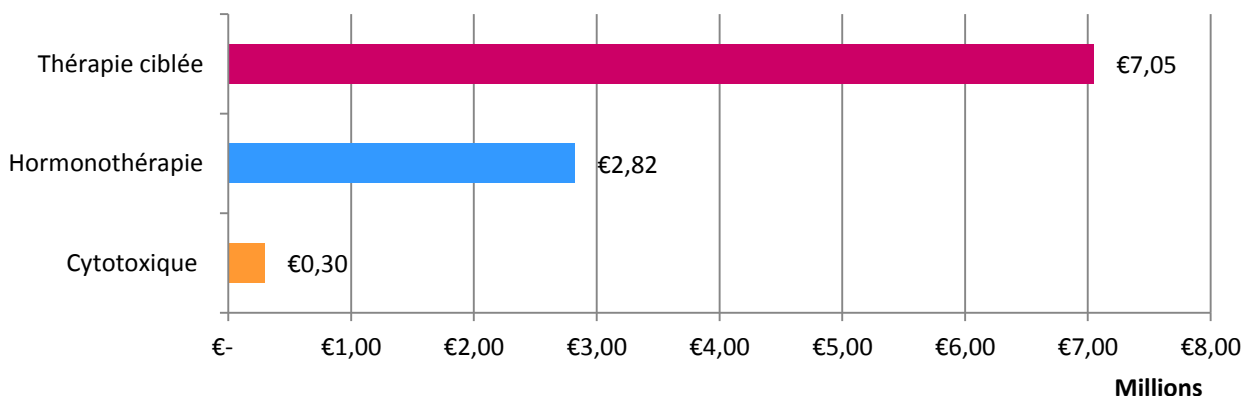


Figure 9 : Représentation de la gabegie entraînée par des délivrances trop fréquentes en fonction des classes thérapeutiques de médicaments anticancéreux per os - Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015

Les thérapies ciblées représentent la perte financière la plus importante (69,3% du total). Cette dépense représente l'équivalent de 84 439 jours de traitement en surplus. L'hormonothérapie arrive en deuxième position (27,8% du total) mais représente 456 426 jours de traitement soit plus de deux tiers de nombre total de jours de traitement délivrés en plus. Les cytotoxiques arrivent loin derrière puisqu'ils ne représentent que 0,3% de la dépense totale et 46 736 jours de surplus.

Au total, le différentiel entre les données des patients inobservants et des patients surobservants aboutit à un gain financier théorique de 2 542 956,33€.

3. Persistance

Sur les 10 734 patients traités par un médicament anticancéreux oral sur la période d'étude, 2 915 patients ont débuté leur traitement en janvier 2014 ou avant, et sont encore sous traitement en juin 2015. Au total, 2 543 patients sont traités par la même molécule en janvier 2014 et en juin 2015 et sont considérés comme persistants (87,2%).

Le tableau ci-après expose les ELTP moyen par molécule rangée par classe thérapeutique ainsi que le nombre de patients persistants et non persistants pour chacune d'elles (cf. Tableau 9).

Tableau 9 : Détermination de l'ELPT et nombre de patients persistants et non persistants pour chaque molécule anticancéreuse orale – Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015

Molécules	Patients persistants	Patients non persistants	ELTP	Molécules	Patients persistants	Patients non persistants	ELTP
Cytotoxique	286	58	83,1%	Thérapie ciblée	178	43	80,5%
Etoposide	4	0	100,0%	Crizotinib	3	0	100,0%
Hydroxycarbamide	232	8	96,7%	Erlotinib	8	0	100,0%
Chlorambucil	24	1	96,0%	Géfitinib	2	0	100,0%
Pipobroman	11	2	84,6%	vandetanib	2	0	100,0%
Capécitabine	13	31	29,5%	Vemurafenib	4	0	100,0%
estramustine	1	3	25,0%	Imatinib	86	2	97,7%
cyclophosphamide	1	5	16,7%	Dasatinib	21	3	87,5%
Fludarabine	0	1	0,0%	Nilotinib	16	3	84,2%
Vinorelbine	0	7	0,0%	sorafénib	3	1	75,0%
Hormonothérapie	2079	271	88,5%	Sunitinib	4	2	66,7%
Bexarotène	2	0	100,0%	Ruloxitinib	8	5	61,5%
Diéthylstilbestrol	1		100,0%	Anagrelide	16	16	50,0%
Bicalutamide	205	2	99,0%	Everolimus	4	4	50,0%
Anastrozole	438	27	94,2%	Pazopanib	1	1	50,0%
tamoxifène	533	46	92,1%	Afatinib	0	1	0,0%
Létrozole	608	53	92,0%	axitinib	0	3	0,0%
Mercaptopurine	5	1	83,3%	Dabrafenib	0	1	0,0%
Nilutamide	9	2	81,8%	lapatinib	0	1	0,0%
Exemestane	257	97	72,6%	Total général	2543	372	87,2%
mégésterol	2	1	66,7%				
Enzalutamide	0	17	0,0%				
Bexarotène	2	0	100,0%				

Il a été observé une persistance du traitement importante chez les patients sous hormonothérapie. En effet, 88,5% des patients inclus dans ce volet de l'étude étaient toujours sous le même traitement en juin 2015. Les thérapies ciblées avec 178 patients persistants sur les 221 inclus présentent le taux de persistance le plus faible (80,5%). Les médicaments cytotoxiques se placent au milieu avec 83,1% de patients toujours sous le même traitement entre le début et la fin de la période d'étude.

Quinze molécules étaient associées à un ELTP supérieur à 90% et montrent ainsi une persistance très élevée. Parmi ces molécules, sept d'entre elles sont remarquables : l'anastrozole, le bicalutamide, le chlorambucil, l'hydroxycarbamide, l'imatinib, le létrozole et le tamoxifène.

L'exemple de l'imatinib peut être cité avec 88 patients inclus dans l'étude et 86 toujours sous le même traitement à l'issue du mois de juin 2015 (97,7%). Le bicalutamide s'inscrit dans cette démarche puisque seuls 2 patients sur les 207 concernés (1%) ont procédé à un changement de traitement pendant la période d'étude.

Les huit autres molécules (bexarotène, crizotinib, diéthylstilbestrol, erlotinib, etoposide, géfitinib, vandetanib, vemurafenib) ont un impact moindre car le nombre de patients est limité, et la valeur de l'ELPT ne reflète donc pas forcément la réelle persistance à ces molécules.

A contrario, la capécitabine est une molécule où l'on observe une mauvaise persistance. En effet, 31 patients sur 44 sous capécitabine n'ont pas été sous traitement durant toute la période d'étude (70,5% des patients). L'abiratérone et l'anagrélide s'illustrent aussi par une mauvaise persistance avec respectivement 56,8% et 50,0% des patients non persistants. D'autres molécules telles que le cyclophosphamide, l'everolimus ou l'estramustine montrent un ELTP très faible mais le nombre de patients inclus est trop faible pour pouvoir conclure à une réelle mauvaise persistance ou non.

C. Résultats de la seconde étude ; détermination de la quantité de médicaments anticancéreux per os non utilisés en Alsace du fait du décès « prématuré » des patients

Parmi les 10 734 patients traités par au moins un anticancéreux *per os* sur la période d'étude, 1 631 sont décédés avant le 30 août 2015. Dans 48,5% des cas, ces derniers étaient des hommes. Les dépenses engendrées par les anticancéreux *per os* délivrés à ces patients s'élevaient à 2,28 millions d'euros.

Seuls 391 patients (588 boîtes) ont été retenus dans l'analyse ciblant uniquement les patients décédés pour lesquels la différence de jours entre la dernière délivrance et le décès était au maximum de 30 jours. Dans 77% des cas, les prescripteurs étaient des médecins généralistes et dans 11% des cas des oncologues. Il a été observé des MANU quantifiables chez 335 patients (491 boîtes) ont engendrés des MANU quantifiables en Alsace avec la méthodologie choisie.

La figure et le tableau ci-après exposent les dépenses d'anticancéreux non utilisés par classe et pour chacune des molécules (cf. Figure 10 et Tableau 11).

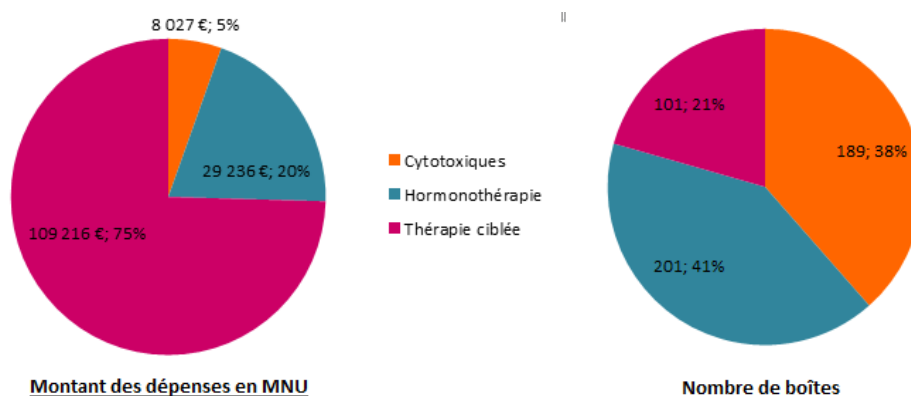


Figure 10 : Répartition du montant des dépenses en médicaments anticancéreux non utilisés en fonction des classes de médicaments anticancéreux et nombre de boîtes délivrées associées- Alsace – du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015

Tableau 10 : Nombre de patients, de boîtes, en dépense totale et en dépense pour les médicaments anticancéreux non utilisés- Alsace – du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2015

Molécule	Nombre de patients traités (n=393)	Nombre de boîtes délivrées (n=563)	Dépenses totales (en euros)	Dépense pour médicaments non utilisés (en euros)
Erlotinib	39	39	83 259 €	32 151 €
Abiratérone	14	14	50 576 €	19 628 €
Sunitinib	9	9	28 250 €	15 903 €
Vemurafenib	4	14	32 046 €	11 772 €
Everolimus	6	6	21 114 €	11 067 €
Ruxolitinib	4	6	18 321 €	10 968 €
Crizotinib	2	2	11 554 €	5 199 €
Géfitinib	4	4	9 152 €	4 728 €
Pazopanib	3	8	6 019 €	4 615 €
Vinorelbine	6	55	4 738 €	3 503 €
Dabrafenib	2	2	14 928 €	3 483 €
Enzalutamide	4	4	13 498 €	3 133 €
Sorafénib	16	16	56 568 €	3 030 €
Capécitabine	22	30	7 449 €	2 549 €
Imatinib	3	3	4 661 €	2 498 €
Axitinib	5	7	12 923 €	2 084 €
Bicalutamide	49	61	3 472 €	1 869 €
Anastrozole	36	37	2 921 €	1 791 €
Létrozole	44	44	3 217 €	1 478 €
Lapatinib	1	2	3 097 €	1 253 €
Estramustine	1	6	1 312 €	1 067 €
Exemestane	16	17	1 161 €	496 €
Mercaptopurine	4	9	596 €	339 €
Melphalan	3	3	356 €	305 €
Afatinib	2	2	3 967 €	283 €
Bexarotène	1	2	1 762 €	282 €
Hydroxycarbamide	30	73	442 €	195 €
Anagrelide	1	1	451 €	181 €
Chlorambucil	10	16	354 €	163 €
Etoposide	6	8	1 795 €	89 €
Procarbazine	1	1	184 €	74 €
Cyclophosphamide	12	15	191 €	73 €
Nilutamide	1	1	137 €	60 €
Mégestrol	3	3	247 €	55 €
Bicalutamide	2	2	111 €	54 €
Tamoxifène	12	12	110 €	52 €
Pipobroman	2	2	22 €	10 €
Topotécan	2	3	1 840 €	0 €
Temozolomide	10	23	890 €	0 €
Fludarabine	1	1	440 €	0 €

Le montant total des MANU s'est élevé à 146 480 euros. Les boîtes délivrées aux patients ayant engendré des MANU sont, dans près de 80%, des hormonothérapies ou des cytotoxiques et ont représenté 25% du chiffre en volume. Les thérapies ciblées ont entraîné la plus grosse perte financière avec 113 729 euros soit 75% du montant total. En outre, les 10 molécules ayant une dépense

en MANU la plus élevée ont représenté plus de 80% du montant total et sont des thérapies ciblées pour 8 d'entre elles.

Les quantités de boîtes qui n'ont théoriquement pas été entamées ainsi que leurs coûts ont été déterminés et sont présentées dans le tableau et la figure ci-dessous (cf. Figure 11 et Tableau 11).

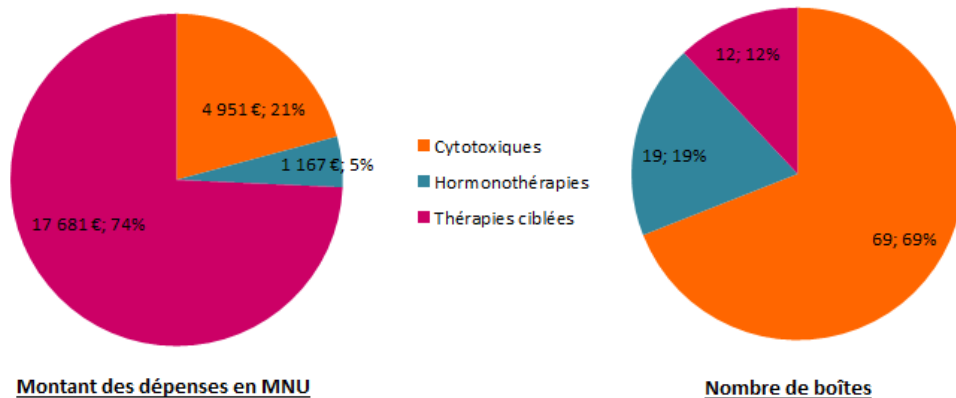


Figure 11 : Répartition de la quantité de boîtes entières non utilisées et de leurs coûts associés - Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015

Tableau 11 : Répartition théorique du nombre de boîtes entières non utilisées ; Alsace – du 1er janvier 2014 au 30 juin 2015

Spécialités	Nombre de boîtes délivrées	Dépense pour MANU (euros)	Boîtes entières potentiellement récupérables	Coût des boîtes entières
Vemurafenib	14	11 772 €	4	9 156 €
Ruxolitinib	6	10 968 €	2	3 976 €
Pazopanib	8	4 615 €	5	3 762 €
Vinorelbine	55	3 503 €	38	3 334 €
Estramustine	6	1 067 €	4	875 €
Axitinib	7	2 084 €	1	787 €
Bicalutamide	61	1 869 €	11	642 €
Capécitabine	30	2 549 €	3	429 €
Anastrozole	37	1 791 €	3	204 €
Mercaptopurine	9	339 €	3	199 €
Melphalan	3	305 €	1	119 €
Hydroxycarbamide	73	195 €	19	115 €
Exemestane	17	496 €	1	67 €
Chlorambucil	16	163 €	3	66 €
Cyclophosphamide	15	73 €	1	13 €

Seules 15 spécialités sur les 40 ont causées des boîtes non utilisées. Les bases de données ont révélé que 99 boîtes n'étaient théoriquement pas entamées ce qui représente un coût associé de 23 744 euros.

III. Discussion

A. Principaux résultats

En Alsace, plus de 6% des dépenses en médicaments en médecine de ville impliquaient les médicaments anticancéreux en 2014. Les médicaments anticancéreux *per os* ont un poids considérable avec une dépense de 33 millions d'euros sur les 36 millions attachés à tous les anticancéreux délivrés en secteur ambulatoire. Il est important de s'intéresser à cette dépense car elle ne cesse d'augmenter. En effet, entre le premier semestre de l'année 2014 et le premier semestre de l'année 2015, une augmentation de la dépense d'environ 3 millions d'euros pour les anticancéreux *per os* a été observée alors que la dépense, tous médicaments confondus, a diminué de plus de 6 millions d'euros. L'analyse par molécule a permis de montrer que les thérapies ciblées, bien que peu délivrées en quantité, représentaient une dépense très importante : plus de 19 millions d'euros en 2014. A titre d'exemple, l'imatinib (Glivec®) a coûté à lui seul 4 millions d'euros pour seulement 206 patients traités.

Dans une 1^{ère} approche, l'analyse issue de l'exploitation des bases de données de l'Assurance maladie a permis d'identifier le défaut d'observance des patients. La période d'étude recouvre 120 472 délivrances de médicaments anticancéreux *per os* pour 10 734 patients. Le MPR moyen toute molécule confondue s'élève à 0,86 et atteste d'une bonne observance globale des patients. En évaluant l'observance en fonction de la classe thérapeutique, l'hormonothérapie a un MPR moyen de 0,91, face à 0,79 pour les thérapies ciblées et 0,69 pour les médicaments cytotoxiques. La mise en évidence d'une différence d'observance suivant la classe est nette et se confirme par la détermination du nombre de jours théorique sans traitement. En effet, les médicaments cytotoxiques additionnent une moyenne de 138 jours sans traitement par patient sur la période d'étude. Ils arrivent devant les thérapies ciblées (101 jours en moyenne) et très loin devant l'hormonothérapie (54 jours). La détermination des MPR a permis de catégoriser les patients sous-observants et les patients surobservants. Suite à ce constat, une recherche de délivrances trop fréquentes a été effectuée permettant d'observer plus de 580 000 jours de traitement délivrés en surplus de façon globale. Cette surconsommation ou ce stockage effectué par les patients représente une perte financière de plus de 10 millions d'euros (10 172 693,52€) sur près de 56 millions d'euros dépensés pour les traitements anticancéreux en Alsace durant les 18 mois d'étude, soit 18,15%. Les thérapies ciblées entraînent le plus de dépenses associées à une délivrance trop fréquente avec 7,05 millions d'euros suivies par l'hormonothérapie avec 2,82 millions d'euros. Cependant ces montants dépendent de facteurs différents. Pour les thérapies ciblées, le montant est très important alors que le nombre de jours délivrés en surplus est relativement faible (84 439 jours). L'explication est faite par le coût élevé des thérapies ciblées tandis que les traitements par hormonothérapie sont peu coûteux mais le nombre de jours de délivrance en surplus est plus important (456 426 jours).

Le pourcentage de patient ayant suivi le traitement jusqu'à la fin de la période d'étude est la persistance. Sur les 10 734 patients, 2915 étaient traités de janvier 2014 à juin 2015 et parmi eux 2543 patients ont été considérés persistants (87,2%). Les patients sous hormonothérapie étaient les plus persistants avec 88,5% des patients toujours sous le même traitement. L'exemple du bicalutamide peut être cité puisque sur les 207 patients traités, seuls 2 avaient changé de traitement durant la période d'étude. Les patients traités par thérapie ciblée ou cytotoxique ont en moyenne une bonne persistance (80,5% et 83,1% respectivement). La persistance était molécule-dépendante et peut aussi s'expliquer selon le type de cancer traité et leur agressivité connue. Les cancers traités par hormonothérapie sont en général des cancers de bon pronostic et peuvent expliquer la bonne persistance des patients par rapport aux cancers de mauvais pronostic.

Dans une seconde approche, les MANU du fait du décès des patients ont été étudiés. La perte financière s'est élevée à 152 175 euros. Les thérapies ciblées ont engendré la perte la plus importante avec 113 729 euros. Cela ne représente qu'une très faible proportion de la dépense pour les médicaments anticancéreux présenté plus haut, mais met tout de même en lumière l'existence de certains médicaments anticancéreux délivrés et non utilisés. À noter que 23 974 euros sur ces 152 175 euros correspondaient à des boîtes n'ayant théoriquement pas été entamées et donc encore intactes (15,7%). Une réflexion sur le conditionnement ou la délivrance à l'unité des médicaments anticancéreux pourrait être initiée à l'image de l'expérimentation antibiotique mise en œuvre par la sécurité sociale en 2014. L'expérimentation de délivrance à l'unité des médicaments antibiotiques, conduite pour une période de trois ans à compter du 1er avril 2014 au sein de pharmacies d'officine dans les régions Ile-de-France, Limousin, Lorraine, Provence-Alpes Côte d'Azur, a permis de constater deux fois moins de patients malobservants à leur traitement.

B. Observance

« L'observance insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments. Elle entraîne des complications médicales et psychosociales, diminue la qualité de vie des patients, augmente la probabilité de développer des pharmaco résistances et provoque un gaspillage des ressources. » Par ce constat, l'OMS place l'observance thérapeutique comme enjeu majeur de santé publique. Selon cette institution internationale, seuls 30 à 50% des patients ayant une pathologie chronique sont considérés comme observants dans le monde. La France n'échappe pas à ce constat puisque 4 à 5 patients sur 10 respectent leur prescription (60). Du fait des innovations thérapeutiques, le cancer tend à devenir une maladie chronique et s'expose au même problème d'observance. Le défaut d'observance des patients

traités par médicaments anticancéreux oraux pourrait leur être d'autant plus délétère puisqu'il s'agit de molécules spécifiques et dangereuses si le respect des prises n'est pas suivi. En effet, une sous-observance de ces traitements entraînera une diminution de l'efficacité du traitement et le patient n'aura pas toutes les chances d'éradiquer son cancer.

Certains articles ont fait la revue d'études mesurant l'observance aux chimiothérapies anticancéreuses *per os* (61-63). Les différentes méthodes de détermination de l'adhérence sont présentées avec leurs avantages et leurs inconvénients. La première méthode est le rapport direct du patient. Les patients vont rapporter avec précision s'ils ont suivi leur prescription ou non. Dans le même esprit, il existe les journaux patients qui doivent être remplis à chaque prise médicamenteuse par le patient et qui permettent un suivi quotidien. Ces méthodes basées sur la déclaration peuvent être entachées d'un biais important par le patient qui améliorerait sa prise réelle. Le nombre de pilules restantes renvoyées par le patient à la fin de la période d'étude peut aussi être une mesure d'observance, mais le recueil est lourd, onéreux et le biais déclaratif est toujours présent puisqu'il pourrait jeter les doses manquées. De plus, aucune information sur le moment des prises et des oublis ne pourra être détectée. La mesure indirecte de l'observance peut être réalisée dosant la molécule dans le sang ou l'urine. Malheureusement cette détermination ne pourra être faite qu'en fonction des critères pharmacocinétiques des molécules concernées. De plus, les patients pourraient aussi biaiser les résultats (prises en surdose avant la mesure) et les moments de prise ne sont pas déterminés. Une nouvelle méthode d'observance a été proposée : le système de surveillance microélectronique (MEMS). Le principe repose sur un capuchon « intelligent » enregistrant la date et l'heure à chaque fois qu'il est ouvert. Ce système permettrait de connaître avec exactitude les moments de prises du patient. Cependant un biais lié au patient est toujours présent puisqu'il peut ouvrir le système et ne pas prendre son comprimé. De nouvelles formes galéniques ont aussi été réalisées permettant la mesure de l'observance. Le contact de cette nouvelle galénique avec l'acidité gastrique génère un signal qui est enregistré via un outil connecté. Cette méthode est très actuelle mais n'en est qu'au stade de l'expérimentation pour le moment. Enfin, la dernière méthode est une méthode indirecte analysant les bases médico-administratives de données afin de déterminer les dates de délivrance au patient. Le nombre de jours où un patient a pu prendre ses comprimés a été estimé. Cette méthode permet d'avoir une mesure objective puisque le biais déclaratif est supprimé. Cependant, aucune information sur les moments de prise du patient n'est récupérée et il est difficile de différencier les patients mal-observants des patients non persistants arrêtant totalement le médicament (61, 64, 65). Notre étude utilise la dernière méthode afin de mesurer l'observance des patients traités par médicaments anticancéreux *per os* en Alsace. Cette méthode est idéale pour étudier l'observance sur une large population. La

méthodologie a inclu le calcul du MPR, indicateur reconnu dans la détermination de l'observance à partir des bases de données et décrit par la littérature (66-68).

Un travail effectué par le Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique (CRIP) avec l'aide d'IMS Health France a été effectué afin de mieux connaître le phénomène d'observance sur six pathologies chroniques (diabète de type 2, hypertension artérielle, asthme, hypercholestérolémie, ostéoporose, insuffisance cardiaque). L'étude s'étendait sur l'année 2013 et a inclus 170 000 patients et couvert 6 400 officines grâce à la consultation de l'observatoire IMS Lifelink Dynamics recensant les différentes délivrances par produit, patient et prescripteur. Les résultats sont très différents selon les pathologies. Seuls 13% des patients asthmatiques étaient considérés comme observant, 36% pour l'insuffisance cardiaque, 37% pour le diabète de type 2, 40% pour l'hypertension artérielle, 44% pour l'hypercholestérolémie et 52% pour l'ostéoporose. De plus, cette étude a pu estimer le coût de ce défaut d'observance pour l'Assurance maladie en déterminant les coûts des complications évitables. La dépense s'élevait à 9 milliards d'euros pour ces six pathologies en 2013. La mesure d'observance effectuée est la détermination du MPR à partir des délivrances et de la posologie du produit. Le principe de l'étude ainsi que la détermination de l'observance est comparable à notre étude mais elle ne cible pas le traitement du cancer, qui est pourtant une pathologie devenue chronique et qui peut entraîner de très graves complications en cas de défaut d'observance (69).

Plusieurs travaux internationaux sur l'observance de médicament anticancéreux per os ont utilisés les bases de l'Assurance maladie ou les bases de certaines pharmacies. Ces travaux ont permis d'étudier le défaut d'observance des patients sur une seule pathologie ou une seule molécule mais ne prend pas en compte les différents types de cancers de façon générale contrairement à notre étude. Aux Etats-Unis, les bases de données de remboursement ont été utilisées afin d'étudier l'observance et la persistance des patients majeurs traités par pazopanib, molécule de thérapie ciblée utilisée pour la prise en charge du cancer rénal. L'étude s'étendait d'octobre 2007 à mars 2012. Une comparaison a été faite entre des patients jamais traités pour un cancer rénal et des patients déjà traités au moins une fois. La méthodologie utilisée se rapproche de la méthodologie utilisée dans notre étude. En effet, le MPR et l'ELPT ont été déterminés pour chaque population. Sur les 143 patients inclus, 43,3% étaient naïfs de tout traitement. La persistance a été déterminée à 30, 60 et 90 jours. Pour les patients naïfs, l'ELPT à 30, 60 et 90 jours était respectivement de 98,39%, 70,97% et 56,45% contre 98,77%, 75,31% et 58,62% pour les patients déjà traités par d'autres thérapies. Le MPR était de 85,2% pour la première population et de 90,1% pour la deuxième. En moyenne, les patients non traités précédemment avaient 112,2 jours d'arrêt de traitement face à 118,7 jours pour les autres. L'étude conclut à une bonne observance ainsi qu'à une bonne persistance des patients traités par pazopanib. Les résultats ne

montrent pas de différence significative entre les deux groupes étudiés. D'autres mesures ont déterminé le temps d'initiation du traitement, c'est-à-dire le nombre de jours passés entre le diagnostic et la première délivrance de pazopanib. Cette période était de 104,7 jours pour les patients naïfs et de 360,9 jours pour les patients traités. Les changements de traitement (« switches ») ont pu être observés chez 17 patients nouvellement traités sur 62 et chez 29 patients préalablement traités par une autre thérapie sur 81, et le temps moyen mis pour effectuer ce switch était respectivement de 94,7 jours et 87,8 jours (68). Cette étude est très proche de notre étude dans la méthodologie, elle utilise des moyens de détermination standardisés utilisés sur les bases de données médico-administratives. L'étude des switches n'a pas pu être réalisée dans notre étude mais constitue une véritable perspective du projet afin d'appréhender au mieux les dépenses entraînées par ces changements.

En 2003, *Partridge et al* a étudié le pourcentage de jours où le traitement par tamoxifène était disponible pour chaque patiente durant la première année de son traitement. Environ 77% des femmes traitées avaient cherché leur médicament pour couvrir au minimum 80% de la période de traitement. L'étude a aussi ciblé des femmes qui étaient dans leur quatrième année de traitement et en moyenne seules 50% des femmes avaient cherché leur médicament pour couvrir au moins 80% de la période. L'étude a permis de conclure que la bonne observance diminue avec la durée du traitement et que les patientes jeunes (moins de 45 ans) et très âgées (plus de 85 ans) étaient moins observantes que les autres (70). La persistance des patientes nouvellement traitées par tamoxifène a été étudiée par *Barron et al*. Ces auteurs ont pu déterminer que 22,1% des patients avaient cessés leur traitement depuis au moins 180 jours après un an de traitement face à 35,2% après 3 ans et demi. Là-aussi, les patientes traitées depuis plus longtemps montrent une adhérence plus faible au traitement (71). En 2008, *Partridge et al* a évalué l'observance au premier traitement par inhibiteur de l'aromatase. L'observance était estimée de 82 à 88% au cours des 12 premiers mois contre 69 à 79% à la fin de la troisième année. Encore une fois, une diminution de l'observance est observée au fil du temps dans cette étude (72).

L'étude de *Barron et al* et montre que la persistance évolue de façon inverse à la durée du traitement à la fois pour le tamoxifène et pour les inhibiteurs de l'aromatase. Cette fois-ci, en plus de mettre en lumière les valeurs d'observance à un an et à cinq ans, l'étude s'intéresse aux différents déterminants de l'adhésion. L'OMS a divisé ces facteurs en cinq dimensions : les caractéristiques du système de santé, les professionnels de santé, l'état de santé du patient, la thérapie et le caractère socioéconomique et professionnel du patient. Parmi ces dimensions, certaines sont modifiables et d'autres ne le sont pas. Par exemple, la relation patient-soignant et les informations transmises et expliquées au patient peuvent être modifiées afin d'optimiser le bon usage du médicament. Cette étude met en avant le fait

que l'adhésion thérapeutique du patient ne relève pas uniquement du patient mais bel et bien d'un ensemble de facteurs à étudier. Ce travail associe l'étude des raisons de difficultés d'adhésion thérapeutique à la quantification de l'observance (65).

Les différents travaux sont tous différents de par leur méthodologie et leurs objectifs définis. Certains ciblent la quantification pure de l'observance alors que d'autres tentent de comprendre pourquoi ce défaut d'observance est présent. Toutes ces études sont complémentaires. L'aspect original de notre étude a été de s'intéresser à toutes les thérapies anticancéreuses *per os* disponibles en pharmacie de ville en 2014.

C. Perte financière

A notre connaissance, aucune étude n'a exploité les délivrances trop rapprochées des médicaments anticancéreux oraux. Compte tenu de leur effets indésirables importants, personne ne s'est penché sur la possibilité qu'un patient prenne plus de comprimés que ce que la prescription n'impose. Depuis que ces traitements sont disponibles en pharmacie d'officine, le patient n'est plus encadré comme à l'hôpital. Le traitement mis en place peut alors être mal compris. Dans ce cas, le patient pourra être moins observant, banalisant la maladie ou il pourra au contraire être sur-observant.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène de délivrances rapprochées.

- L'incompréhension du patient quant à l'objectif de la prise du traitement est une première raison. Les patients peuvent très vite être perdus et livrés à eux-mêmes entraînant un défaut de prise de leur traitement. Le patient peut prendre plus de comprimés que nécessaire, estimant, à tort, que le médicament est plus efficace et le cancer plus vite éradiqué. Le défaut d'information par les professionnels de santé dès l'instauration du traitement mais aussi pendant le traitement influe énormément sur la compréhension du patient.
- Les patients peuvent être angoissés à l'idée qu'ils leur manquent des médicaments, particulièrement des médicaments anticancéreux puisque la pathologie est sévère et met éventuellement en jeu le pronostic vital. Ils viennent alors chercher leur traitement plus tôt que nécessaire afin de « faire du stock ». Ce phénomène est largement observé pour les traitements chroniques. Cependant, dans le cas de la prise en charge du cancer, le risque de stocker mais de finalement devoir changer de médicament entraîne une dépense inutile.

Cette observation de délivrances rapprochées ne traduit pas forcément le non respect des schémas posologiques. Les patients peuvent faire du stock mais ils peuvent aussi partir en vacances et viennent chercher le médicament avant le départ ce qui décale les délivrances.

Le pharmacien d'officine est le professionnel assurant la délivrance de ses médicaments. Il est important qu'il explique au patient la façon de prendre le médicament, que faire en cas d'oubli, quels sont les effets indésirables et comment y remédier si possible. Avec le Dossier Pharmaceutique (DP), le pharmacien a aussi la possibilité de visualiser les dernières délivrances du médicament afin de déterminer si le patient vient chez ses médicaments pas assez ou trop souvent. Le DP ne peut être ouvert qu'avec l'accord du patient afin que la délivrance de médicaments se fasse dans la plus grande sécurité possible. Le pharmacien pourra consulter le DP uniquement en la présence du patient avec la carte vitale. Il a alors le reflet des 4 derniers mois de délivrance et donc une connaissance pleine du surstock de médicament. Le pharmacien pourrait alors entamer une discussion quant aux raisons de ces délivrances rapprochées (74).

Si les délivrances d'un même médicament sont vraiment proches, le pharmacien peut refuser la nouvelle dispensation. Dans le cas où le patient vient chercher un médicament délivré pour un mois moins de trois semaines après sa dernière délivrance, le pharmacien peut bloquer la délivrance. Cependant, un refus de délivrance de médicaments anticancéreux *per os* est peu envisageable car le traitement ne doit pas être interrompu et le patient peut être très faible physiquement et vivre le voyage jusqu'à la pharmacie comme une véritable épreuve physique. De plus, le refus de délivrance n'est pas économiquement intéressant pour la pharmacie car il n'entraîne pas de gain financier.

L'Assurance maladie permet la facturation et le remboursement de nombreuses ordonnances à l'aveugle. Seul un panel de certaines ordonnances prises au hasard est contrôlé. Ce mode de remboursement, sans vérification systématique, permet aux patients de stocker et aux pharmacies de délivrer de manière plus rapprochée et entraîne alors une perte financière pour l'Assurance maladie. A l'heure où l'Assurance maladie a volonté de réaliser des économies, la piste du surstock de médicament peut être intéressante à développer.

Aucune discussion n'a été entamée sur le sujet de délivrances trop rapprochées des médicaments anticancéreux *per os* à ce jour.

D. MANU

Les enjeux financiers associés à l'utilisation de médicaments anticancéreux *per os* nous ont incités à explorer le gaspillage potentiel engendré par les modalités de dispensation et d'utilisation de ces molécules particulièrement onéreuses.

Des études précédentes ont tenté de déterminer la proportion des médicaments non utilisés au niveau international. Il s'agit principalement d'études de terrain (75–79). Cependant, notre étude est, à notre connaissance, la première étude française mesurant les médicaments non utilisés à partir des données issues de l'exploitation de bases de données de remboursement de l'Assurance maladie. De plus, ce travail est le premier ciblant une classe de médicaments spécifiques, à savoir les anticancéreux *per os*.

Certaines de ces études ont été réalisées en utilisant un outil méthodologique sous forme de questionnaire adressé à des patients se rendant à l'officine ou au hasard dans la rue. Les auteurs souhaitaient déterminer la quantité de médicaments non utilisés par le patient, y compris ceux n'étant pas rapportés en officine (75,76). Dans l'étude de Vellinga *et al.*, il est constaté que près de 90% des médicaments non utilisés n'étaient pas rapportés en officine. Il serait donc intéressant de parvenir à objectiver les dépenses totales engendrées par les médicaments non utilisés, rapportés ou non à la pharmacie, afin d'avoir une idée du gaspillage réel.

Une étude de terrain a été mise en place à Barcelone par Coma *et al.* en 2007. La quantité de médicaments non utilisés ramenés dans l'une des 28 pharmacies sélectionnées aléatoirement sur une période d'une semaine définie a été objectivée. Les patients ramenant des médicaments ont également été invités à répondre à un bref questionnaire permettant de décrire les raisons de ce retour de médicaments (77). Le coût des médicaments collectés s'élevait à près 8 540 euros dont 6 464 euros pris en charge par la sécurité sociale. Les principales raisons pour lesquelles les patients ramenaient les médicaments étaient les suivantes : la date de péremption était dépassée, les patients n'avaient plus besoin du médicament, le patient destinataire du traitement était décédé. Seules 22 boîtes de médicaments de la classe L ont été ramenées sur les 1 176 boîtes totales, mais l'étude n'a pas quantifié non plus les dépenses rattachées à ces boîtes. L'étude met en lumière un pan des médicaments non utilisés non exploré par notre étude, mais sur une période très courte. Elle permet de souligner la nécessité de s'intéresser aux médicaments non utilisés car ils contribuent grandement au déficit de la sécurité sociale.

Cette étude reprenait le concept d'une étude réalisée en France en 1998 dans les officines du Puy-de-Dôme, effectuée sur 3 périodes d'une semaine et ayant pour objectif de déterminer les profils ainsi que les motivations des personnes déposant des médicaments non utilisés en officine (80). Tout comme l'étude de Coma *et al.*, cette étude n'avait pas tenu compte de l'aspect financier du problème des médicaments non utilisés.

Les médicaments non utilisés prennent une existence légale en 1992, en pouvant être collectés par des organismes à but non lucratif ou des collectivités publiques sous la responsabilité d'un pharmacien.

Ces médicaments collectés peuvent ainsi être mis gratuitement à disposition des populations démunies. En 2008, l'OMS a recommandé d'interdire la redistribution des médicaments non utilisés aux pays en voie de développement pour cause de divers problèmes logistiques (péremption, traçabilité...). L'association CYCLAMED® s'occupe de collecter et valoriser les médicaments non utilisés. Elle a pour objectif de sécuriser l'élimination des médicaments afin de préserver l'environnement et la santé publique (78). Une étude de la perte liée aux médicaments non utilisés pourrait être envisagée par le biais de cette association.

E. Points forts et limites de l'étude

1. Points forts

Cette étude a permis de déterminer l'observance des patients traités par médicaments anticancéreux oraux et quantifier le gaspillage entraîné par les médicaments non utilisés par les patients. À l'heure où la volonté de faire des économies est plus que présente, il est intéressant de pouvoir avoir une idée sur ce phénomène qui, bien que très peu étudié, pèse sur les dépenses de l'Assurance maladie.

Le point fort essentiel est l'originalité de l'étude qui utilise les bases médico-administratives de l'Assurance maladie et permet d'étudier un large échantillon de patients. Elle permet tout d'abord de produire des chiffres relatifs à la région Alsace avec l'étude des premiers semestres de 2014 et 2015 permettant d'observer une dynamique d'évolution de la délivrance des anticancéreux. De plus, les molécules *per os* ayant pour unique indication la prise en charge du cancer ont été recensées de manière exhaustive.

La deuxième partie étudie d'une part l'observance en utilisant des facteurs méthodologiques validés (MPR, ELPT). L'observance a été calculée de manière globale, par classe d'anticancéreux et par molécule et n'a pas ciblé qu'un seul type de cancer. Une observation de patient ayant plus de médicament que nécessaire sur la période d'étude et entraînant une dépense supplémentaire pour l'Assurance maladie a été réalisée. Cette donnée a été mise en évidence pour la première fois et soulève de nombreuses interrogations. D'autre part, l'estimation des médicaments non utilisés du fait du décès des patients est abordée d'une autre manière que par une étude de terrain.

Cette étude est innovante et aborde le thème de l'observance et des dépenses liées aux médicaments anticancéreux de façon différente par rapport aux autres études. Sa vision quantitative permet une complémentarité aux travaux qualitatifs sur les anticancéreux oraux effectués ces dernières années.

2. Limites

La base de données ERASME permet d'extraire des informations sur une période de deux années glissantes. Cela a imposé d'observer une évolution uniquement entre les deux premiers semestres des années 2014 et 2015 car l'extraction, réalisée en novembre 2015, n'a pas pu prendre en compte le second semestre de 2015. De plus, la base rassemble uniquement les données de remboursement du régime général, soit environ 80% de la population.

La standardisation des posologies (cf. choix méthodologiques) a pu créer un biais dans la quantification du nombre de comprimés d'anticancéreux *per os* non utilisés. Les caractéristiques telles que la SC et le poids varient d'une personne à l'autre, la posologie réelle prescrite au patient peut donc être sensiblement différente de la posologie théorique calculée à partir de ces données standardisées.

IV. Perspectives

Ce travail nous a permis d'évaluer les défauts d'observance des patients et la dépense associée aux anticancéreux *per os* non utilisés du fait du décès des patients en Alsace de janvier 2014 à juin 2015 par le biais des bases de données médico-administratives de l'Assurance maladie a été prise en compte (63,83). Cependant une étude concernant les facteurs à l'origine d'un défaut d'observance serait intéressante à développer dans le même principe que la nouvelle étude du CRIP avec l'IMS Health France publiée en 2017. Cette étude s'est axée sur trois pathologies chroniques : l'asthme, l'hypertension artérielle et le diabète de type 2. Elle avait pour but de déterminer les facteurs pouvant agir sur l'observance du patient (sexe, âge, degré d'ancienneté dans la maladie, traitements pour d'autres pathologies, taux de prise en charge par l'assurance-maladie, polymédication, parcours du patient, type du primo-prescripteur, fréquence des consultations, occurrence d'un changement ou d'une addition de traitement...) (84). Par ce biais, ils ont réussi à déterminer des leviers et des freins à la bonne observance communs aux trois pathologies. L'intérêt est de déterminer des profils de patients susceptibles d'être sous-observants afin d'optimiser la prise en charge et l'accompagnement de ces derniers.

L'étude de la situation en milieu hospitalier, où la dépense liée aux médicaments anticancéreux était de 72 millions d'euros en Alsace en 2014 est un autre axe à développer. De plus l'interface entre la ville et l'hôpital peut également occasionner des difficultés. Par exemple, lorsqu'un patient cancéreux se fait hospitaliser, son traitement personnel ne peut être utilisé, l'hôpital doit lui délivrer son traitement durant son hospitalisation et donc acheter une nouvelle boîte. Si le patient ne reste que quelques jours, seuls quelques comprimés de la boîte auront été utilisés, cela entraîne aussi un potentiel gâchis.

Une expérimentation de la vente à l'unité des antibiotiques en officine a été mise en place en septembre 2014. Cette expérimentation a été mise en œuvre dans quatre régions tests dans un objectif de lutte contre le gaspillage et l'antibiorésistance. Un an après le début de l'expérimentation, les problèmes associés à cette modalité de délivrance fractionnée sont principalement le manque de traçabilité et la lourdeur administrative, deux problèmes qui pourront être résolus si l'expérimentation se généralise. De plus, les patients accueillent cette nouvelle modalité de délivrance de manière bien plus enthousiaste qu'à l'époque de l'expérimentation des génériques (85). À l'heure où le besoin de faire des économies est primordial, cette approche est intéressante afin d'espérer réduire le déficit de la Sécurité sociale.

Le même principe de délivrance fractionnée pourrait s'étendre aux anticancéreux *per os* afin de diminuer les pertes financières engendrées par leur non utilisation. La mise en place d'une expérimentation de délivrance à l'unité dans les officines pourrait être intéressante. De plus, contrairement aux autres médicaments où la posologie est très souvent peu variable d'un individu à un autre, la posologie des anticancéreux est complètement personnelle, donnant à la délivrance fractionnée tout son sens pour ces traitements. Dans ce cas, les conditionnements devraient être unitaires pour permettre ce type de délivrance. Plusieurs candidats à l'élection présidentielle étaient en faveur de ces délivrances à l'unité, afin de réaliser des économies d'une part, et de diminuer les mauvaises utilisations et les risques de résistances aux traitements. C'est le cas du Président de la République Française, Emmanuel Macron.

Maintenant que le cancer est considéré comme une pathologie chronique, les réseaux interprofessionnels (médecins généraliste, infirmier, pharmacien, dentiste) se développent pour une prise en charge globale du patient. Une démarche éducative telle que l'éducation thérapeutique du patient (ETP) doit être proposée aux patients afin de les épauler durant cette épreuve. En effet, une étude d'intervention comportementale a prouvé que l'éducation, le soutien psychologique et la formation à la prise de médicaments a amélioré l'observance des patients de moins de 20% à plus de 40% (83). Selon l'OMS, l'ETP du patient vise à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. L'ETP comporte quatre étapes à des moments différents suivant l'avancée de la prise en charge. La première étape est d'élaborer un diagnostic éducatif en recueillant les besoins et les attentes du patient, puis un programme personnalisé d'éducation thérapeutique est établi. Le professionnel de santé formule les compétences à acquérir par le patient. Le patient doit alors suivre les séances d'ETP sélectionnées avec le patient en fonction de ses attentes. Ces séances pourront être collectives ou individuelles. La

dernière étape permet d'évaluer les progrès du patient en faisant le point sur ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et ce qu'il tire de cette démarche éducative (86).

La prise en charge du cancer en ville a permis au patient de pouvoir rester dans son environnement mais cela a aussi banalisé le traitement. Les contrôles sont plus compliqués et le patient est souvent livré à lui-même. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine a une place essentielle pour aider à la prise en charge du patient. Professionnel de santé de premier recours, il est amené à voir les patients chaque mois pour délivrer leur traitement. L'installation d'un échange va permettre de lever les doutes du patient quant à son traitement. Une explication claire des effets indésirables du traitement est nécessaire, tout comme une explication de l'importance des bonnes prises du médicament afin de bénéficier du traitement de façon optimale. Le pharmacien doit se soucier de la bonne observance des patients, les orienter dans les réseaux et les structures spécialisées et les épauler tout au long du traitement. Cependant, de multiples difficultés peuvent être rencontrées par le pharmacien d'officine. Peu de thérapies ciblées orales sont délivrées en officine, et les pharmaciens n'ont pas l'habitude de ces médicaments. La mise à jour de leurs connaissances afin de permettre une prise en charge optimale du patient (posologie, effets indésirables, conduites à tenir) est nécessaire mais n'est pas très fréquente. A l'heure où l'avenir de la profession est incertain, le positionnement du pharmacien comme véritable acteur de santé publique et professionnel de santé doit se confirmer.

Conclusion

Depuis quelques années, la prise en charge du cancer évolue par le moyen des anticancéreux *per os*. La dispensation de ces molécules augmente chaque année en secteur ambulatoire. L'étude réalisée a permis d'analyser le poids de la chimiothérapie anticancéreuse orale en région Alsace et de mettre en lumière la quantité non utilisée d'anticancéreux *per os* du fait du décès des patients. Ce projet s'inscrit parmi les actions conduites par l'OMEDIT Alsace dans le cadre du plan triennal 2016-2019. Le plan triennal ou plan ONDAM vise à une évolution structurelle du système de santé en 3 ans, alliant qualité des soins et maîtrise des dépenses de santé. Le plan a fixé 10 milliards d'euros d'économies à l'horizon 2017. Le plan se déploie en région autour de 12 blocs opérationnels co-pilotés par les ARS et l'Assurance maladie parmi lesquelles un bloc est dédié au médicament. Un des objectifs opérationnel du bloc médicament pour la région Alsace consiste à rechercher des leviers pour améliorer l'efficacité de l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses par voie orale utilisées en ville.

Le MPR moyen toute molécule confondue s'élève à 0,86 et atteste d'une bonne observance globale des patients. En ciblant par classe thérapeutique, les médicaments cytotoxiques ont un MPR moyen de 0,69, face suivis par les thérapies ciblées à 0,79 et l'hormonothérapie à 0,91. Mais la détermination des MPR a permis de constater de nombreux patients ayant un MPR optimal et attestant d'une observance « parfaite ». La délivrance trop fréquente pour certains patients peut s'expliquer par une surconsommation ou un stockage représentant une gabegie de plus de 10 millions d'euros sur les 56 millions d'euros imputés aux traitements anticancéreux en Alsace durant les 18 mois d'étude. Ainsi, la dépense entraînée représente 18,15% du montant total des dépenses de médicaments anticancéreux de la région. Les thérapies ciblées entraînent le plus de dépenses associées à une délivrance trop fréquente avec 7,05 millions d'euros suivies par l'hormonothérapie avec 2,82 millions d'euros. Le montant total des anticancéreux oraux non utilisés du fait du décès des patients en région Alsace s'élevait à plus 150 000 euros. Les boîtes entières qui auraient pu être récupérées sont au nombre de 102.

L'approche méthodologique employée a permis une quantification rigoureuse et précise. L'étude permet de nous interroger quant aux conditionnements primaires, qui ne sont pas forcément adaptés. Les thérapies ciblées, traitements innovants du cancer sont les principales molécules entraînant des dépenses inutiles pour l'Assurance maladie. Ces résultats expriment la nécessité de s'intéresser au respect d'une bonne observance par les patients et aux anticancéreux non utilisés. D'autres études complémentaires tels que les facteurs de mauvaise observance et l'étude des pertes dans le secteur hospitalier pourraient être intéressantes afin d'améliorer l'exhaustivité du travail. De plus, une base de réflexion sur une délivrance fractionnée des médicaments a été entamée par certains politiques durant la campagne présidentielle de 2017. Dans la même idée que les antibiotiques, les posologies

d'anticancéreux sont propres à chaque patient, et la délivrance à l'unité permettrait une prise en charge personnalisée pour chacun tout en réduisant la quantité de comprimés non utilisés. Les résultats de cette étude replacent le pharmacien comme acteur de santé publique et comme professionnel de santé de premier recours. Son rôle est essentiel dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de cancer afin de leur expliquer clairement la nécessité de bien prendre leur traitement, les effets indésirables possibles ainsi que de leur faire part de la possibilité d'éducation thérapeutique pour que le patient soit entouré et soutenu durant cette épreuve.

Bibliographie

- 1) Situation de la chimiothérapie des cancers- Rapport 2013 - Institut National Du Cancer [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-Rapport-2013>
- 2) Les cancers en France - Edition 2016 - Institut National Du Cancer [Internet] [consulté le 26 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2014>
- 3) Institut National du Cancer (INCa). Plan cancer 2014-2019 [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-cancer-2014-2019>
- 4) Rapport d'activité CAHPP 2016. [Internet] Disponible sur : www.cahpp.fr/wp-content/uploads/2016/11/rapport-activite-2016-stdc.pdf
- 5) Institut National du Cancer (INCa). Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 : état des lieux et enjeux. [Internet] Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>
- 6) S Faure – Agents cytotoxiques – pharmacothérapeutique pratique - Actualités pharmaceutiques n° 497 - Juin 2010
- 7) Y Michiels, F Pillon – Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde, Actualités pharmaceutiques, formation n°531 - 2013
- 8) Capécitabine – Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216567.htm>
- 9) I Berque-Bestel. Sulfonylalcane. Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Traité de chimie thérapeutique, vol. 6. Paris : TEC & DOC, 2003, p. 117-26.
- 10) JD Brion. Nitrosourées. Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Traité de chimie thérapeutique, vol. 6. Paris : TEC & DOC, 2003, p. 151-76.

- 11) CT Gnewuch, G Sosnovsky. A critical appraisal of the evolution of N-nitrosoureas as anticancer drugs. *Chem Rev* 1997 ; 97 : 829- 1014.
- 12) M Colvin, RB Brundrett, W Cowens, I Jardine, DB Ludlum. A chemical basis for the antitumor activity of chloroethylnitrosoureas. *Biochem Pharmacol* 1976 ; 25 : 695-9.
- 13) KW Kohn. Interstrand cross-linking of DNA by 1,3-bis(2- chloroethyl)-1-nitrosourea and other 1-(2-haloethyl)-1-nitrosoureas. *Cancer Res* 1977 ; 37 : 1450-4.
- 14) E Sariban, LC Erickson, KW Kohn. Effects of carbamoylation on cell survival and DNA repair in normal human embryo cells (IMR- 90) treated with various 1-(2-chloroethyl)-1-nitrosoureas. *Cancer Res* 1984 ; 44 : 1352-7.
- 15) MJ Maanen, CJ Smeets, JH Beijnen. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N ,N-triethylenethiophosphoramidate (ThioTEPA). *Cancer Treat Rev* (2000) 26 : 257-68.
- 16) S Culine - Le point sur l'utilisation d'estramustine dans le cancer de la prostate métastatique. *Progrès en urologie* (2010) 20, 24—29
- 17) H Vuillet-a-ciles, A Lagarde, J Buxeraux – la chimiothérapie cytotoxique. *Actualités pharmaceutique* n°540. Novembre 2014
- 18) H Vuillet-a-ciles, A Lagarde, J Buxeraux – l'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités pharmaceutique* n°540. Novembre 2014
- 19) Cours de Mme Nelly ETIENNE-SELLOUM : Pharmacologie des anticancéreux – Faculté de Strasbourg. 2015
- 20) Le moniteur – Formation : cancer de la prostate. Cahier 2 du n°2688, juillet 2007
- 21) Le moniteur – Formation : cancer du sein. Cahier 2 du n°2939, juin 2012
- 22) S Gussekbrecht, A Kahn. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie, collection thérapie ciblée des cancers. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2007

- 23) J Robert. L'angiogénèse, collection thérapie ciblée des cancers. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2007
- 24) Rapport d'activité 2015. Régime local d'Assurance maladie d'Alsace-Moselle. [Internet] Disponible sur www.regime-local.fr/wp-content/uploads/2016/06/Rapport-dActivité-2015.pdf
- 25) O BOUX. Interopérabilité & circuit du médicament – le standard PN13 – SIPh2.
- 26) Site OMEDIT Haute-Normandie 2015 [consulté le 30 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.omedit-hautenormandie.fr/>
- 27) Site Thériaque – 2017 [Internet]. Disponible sur: www.theriaque.org
- 28) B Demoré, G Aulagner. Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux. Pharmacie clinique pratique en oncologie 2016, Elsevier Masson
- 29) S Lecomte, A Adenis, J Bonnetterre. Traitement antiémétique et chimiothérapie : revue générale. Rev Mid Interne (1994) 15,752-769
- 30) C Berthozar, R Boulieu, JF Charbonnel, J Dumont, E Vallet. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. collection pro-officina, mai 2014
- 31) Le moniteur des pharmacies. Formation : Les anémies et les neutropénies chimio-induites, cahier 2 du n°2926, mars 2012
- 32) A Leroux, N Clere. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. Actualités pharmaceutique n°551 décembre 2015
- 33) B Billemont, S Barete. Réseau espace santé cancer Rhones alpes. Toxicité dermatologiques des thérapies ciblées – Les référentiels : soins de support en cancérologie - décembre 2011
- 34) Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. THECITOX. Groupe de travail bas Normand 2015

- 35) C Bachmeyer, Z Reguiaï, L Peuvrel, J-B Bachet, R-J Bensadoun, M Ychou, T André, O Bouché, B Dréno. Toxicité cutanée des anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) : algorithme thérapeutique du groupe français PROCUR – Bulletin du cancer volume 100 n°5 – mai 2013
- 36) M Deslandresa, V Sibaudb, C Chevreaua, JP Delorda. Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. Annales de dermatologie hors série (2008)
- 37) E Roe, MP Garcia Muret, E Marcuello, J Capdevila, C Pallarés, A Alomar. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. J Am Acad Dermatol 2006;55:429-37
- 38) JM Halimi, M Azizi, G Bobrie, O Bouche, G Deray, G des Guetz, T Lecomte, B Levy, JJ Mourad, D Nochy, S Oudard, P Rieu, D Sahali. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. Nephrol Ther. 2008
- 39) O El Mesbahi, C Tournigandb, Z Benbrahimc. Toxicité cardiovasculaire des thérapies antiangiogéniques. La revue de Médecine interne. Volume 32 n°6. 2011;369-372.
- 40) Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Avril 2005. www.e-cancer.fr/en/component/docman/doc_download/9479-fatigue-et-cancer
- 41) M Voirin, M Mourot, Y Michiel. Renforcer l'observance de l'hormonothérapie. Actualités pharmaceutiques n° 558 – septembre 2016
- 42) R Bonniol, MO Timsit. Hormone replacement therapy in prostate cancer: Side effects and their management 2012
- 43) E Blin, S Marchand-Adam. Les nouvelles pneumopathies interstitielles liées aux thérapies ciblées et immunothérapies. Revue des Maladies Respiratoires Actualités - Volume 8, Issue 2, June 2016, Pages 170–172
- 44) Izzedine H, Brocheriou I, Rixe O, Deray. Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. Nephrol Dial Transplant 2007;22:241

- 45) George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2007;49:23—29.
- 46) Navelbine® 30mg capsule molle. Résumé des caractéristiques du produit. ANSM. consulté le 21/05/2017
- 47) C. Lebrun, M. Frenay. Complications neurologiques des chimiothérapies. *La revue de médecine interne* 31 2010 ;295–304
- 48) World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action, 2003.
- 49) Chabrier M, Bezy O, Mouret MA, Bay JO, Jalenques I. Impact de la dépression sur l'adhésion aux traitements anticancéreux oraux. *Bull Cancer* vol. 100, n°10, octobre 2013
- 50) F. Despas, H. Roche, G. Laurent. Observance des médicaments anticancéreux. *Bull cancer* volume 100, n°5, mai 2013
- 51) Huiart L, Bardou VJ, Giorgi R. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie – l'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer* vol. 100, n°10, octobre 2013
- 52) Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 :1509-10.
- 53) Haute autorité de santé. Consensus formalisé : Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile- Synthèse des recommandations -Septembre 2003
- 54) Carole Bouleuc, « Arrêt de la chimiothérapie anticancéreuse », *Laennec* 2007/2 (Tome 55), p. 21-30. DOI 10.3917/lae.072.0021
- 55) Institut national du cancer (INCa) [Internet] Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Soins-palliatifs/Qui-participe-aux-soins-palliatifs2>

- 56) M D. Hackshaw, S P. Nagar, D C. Parks, L-A N. Miller. Persistence and Compliance with Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Within a U.S. Administrative Claims Database - J Manag Care Pharm. 2014;20(6):603-10
- 57) AM Peterson, DP Nau, JA Cramer, J Benner, F Gwadry-Sridhar, M Nichol. A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. févr 2007; 10(1):3-12.
- 58) G Krack, H Zidler, J Zidler. Claims Data Analysis of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment Dosing Among Patients with Rheumatoid Arthritis : A systematic review of methods. 2016; 3(3):265-278.
- 59) J Cramer, A Roy, A Burrell, C Fairchild, M Fuldeore, D Ollendorf, P Wong. Medication Compliance and Persistence : Terminology and Definitions. 2007
- 60) A Grimaldi. Mesurer l'observance, pour quoi faire ? La revue de médecine interne 24 2003 ;766-767
- 61) K Ruddy, E Mayer, A Partridge. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancer J Clin 2009;59:56-66
- 62) L Wood. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. European Journal of Oncology Nursing 16 2012;432-438
- 63) T Mathes, S-L Antoine, D Pieper, M Eikermann. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agent : A systematic review . cancer treatment reviews 40 2014;102-108
- 64) B Halioua. Observance : définitions et méthodes de mesure : spécificités de l'observance des traitements topiques. Annales de dermatologie et de vénéréologie. Volume 139 2012 ; S1-S6
- 65) L Huiart, V-J Bardou, R Giorgi. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie : l'exemple du cancer du sein . Bull Cancer volume 2013 ;100 :10007-15

- 66) G Krack, H Zeidler, J Zeidler. Claims data analysis of tumor necrosis factor inhibitor treatment dosing among patients with rheumatoid arthritis : A systematic review of methods. *Drugs Real World Outcomes* (2016) 3;265-278
- 67) A M. Peterson, D P. Nau, J A. Cramer, J Benner, F Gwady-Sridhar, M Nichol. A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases. *Values in health* volume 10 number 1 (2007)
- 68) M D. Hackshaw, S P. Nagar, D C. Parks, L-A N. Miller. Persistence and Compliance with Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Within a U.S. Administrative Claims Database - *J Manag Care Pharm.* 2014;20(6):603-10
- 69) CRIP et IMS Health France – Améliorer l’observance, traiter mieux et moins cher 2014 [Internet] Disponible sur : <http://lecrip.org/2014/11/12/ameliorer-lobservance-traiter-mieux-et-moins-cher-etude-ims-health-crip/>
- 70) AH Partridge, PS Wang, EP Winer, et al. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;59:97-102
- 71) TI Barron, R Connolly, K Bennett et al. Early discontinuation of tamoxifen : a lesson for oncologists . *cancer* 2007;109:832-839
- 72) AH Partridge, A LaFountain, E Mayer, et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:556-562
- 73) F Grudé, R Bessard, H Bourgeois, J-Y Douillard, E Gamelin, J-P Metges, C Riché, A-M Vidal. Optimisation du bon usage et maîtrise des coûts des médicaments anticancéreux : expérience de l’Observatoire dédié au Cancer Bretagne. *Pays-de-la-Loire - Bull Cancer* 2013 ; 100 : 271-82
- 74) J Sicard. Le pharmacien d’officine en cancérologie, une collaboration hors-murs pour une délivrance optimale. *Actualités pharmaceutiques* n°564. mars 2017 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2017.01.013>
- 75) R Braund, BM Peake, L Schieffelbien. Disposal practices for unused medications in New Zealand community pharmacies. *J Prim Health Care.* sept 2011;3(3):197-203.

- 76) A Vellinga, S Cormican, J Driscoll, M Furey, M O'Sullivan, M Cormican. Public practice regarding disposal of unused medicines in Ireland. *Sci Total Environ.* 15 avr 2014; 478:98-102.
- 77) A Coma, P Modamio, CF Lastra, ML Bouvy, EL Mariño. Returned medicines in community pharmacies of Barcelona, Spain. *Pharm World Sci PWS.* Juin 2008; 30(3):272-7.
- 78) AYC Tong, BM Peake, R Braund. Disposal practices for unused medications around the world. *Environ Int.* janv 2011;37(1):292-8.
- 79) N Marchiset, MP Sauvart, P Jaffeux, G Manhès, N Leblanc, F Coste, et al. Profils et motivations des personnes déposant des médicaments non utilisés dans les officines. *Santé publique* volume 16. 2004/3
- 80) MC Hogreul. Etude descriptive des médicaments non utilisés collectés dans une officine française de la région centre. Mémoire de DESS n° 111- 2007
- 81) Site Cyclamed . [Internet]. 2017 Disponible sur <http://www.cyclamed.org/>
- 82) K Ruddy, E Mayer, A Partridge. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin.* févr 2009; 59(1):56-66.
- 83) MD Hackshaw, SP Nagar, DC Parks, L Miller. Persistence and compliance with pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma within a U.S. administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm.* juin 2014;20(6):603-10.
- 84)
- 85) CRIP, IMS Health France. Observance thérapeutique, des leviers pour agir 2017 [Internet]. Disponible sur : <http://lecrip.org/2017/04/28/nouvelle-etude-observance-therapeutique-leviers-agir/>
- 86) Sénat - Séance du 13 novembre 2015 - Délivrance aux détails des médicaments antibiotiques en officine [consulté le 4 janv 2016] Disponible sur : <http://www.senat.fr/seances/s201511/s20151113/s20151113016.html>
- 87) Plateforme ETP Alsace [Internet] – Disponible sur <http://www.etp-alsace.com/>

Annexes

Annexe 1 : Requêtes pour la base de données médico-administratives ERASME



**FORMULAIRE DE DEMANDE TYPE DE DONNEES
AU POLE OADS**

Date de la demande : 21/10/2015.....

Contexte :

- PRS Thématique
- CPOM ARS/Etat Numéro de l'indicateur :
- Autre : OMEDIT Thématique : Poids de la chimiothérapie par voie orale en Alsace

Coordonnées du demandeur (nom, téléphone) :

Claire DELON
0388889339

Echéance souhaitée :

Objectif(s) et contexte de la demande

Déterminer d'une part le poids de la chimiothérapie en Alsace de façon globale et d'autre part de façon plus ciblée par molécule de chimiothérapie per os

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Source(s) d'information pressentie(s) : PMSI, SAE, autres

ERASME.....

.....

Champ : MCO, HAD, SSR, PSY, Médico-social, Médecine de ville, Autre

Médecine de ville

Description détaillée de la demande: Année, code actes, zone géographique concernée, âge, sexe, regroupements de GHM,...

Population étudiée: Patients adultes (>=18 ans au 01/01/2014) ayant eu un traitement anticancéreux par voie orale

Données à recueillir:

Globalement sur l'année complète 2014 et sur le premier semestre 2014 et sur le premier semestre 2015 : (tableau 1)

- coût en euros et quantité en nombre de boites de tous les médicaments délivrés pour les patients domiciliés en Alsace
- coût en euros et quantité en nombre de boites des médicaments ayant uniquement une indication anticancéreuse délivrés pour les patients domiciliés en Alsace
- coût en euros et quantité en nombre de boites de tous les médicaments ayant uniquement une indication anticancéreuse per os délivrés en pharmacie de ville pour les patients domiciliés en Alsace
- coût en euros et quantité en nombre de boites de tous les médicaments ayant uniquement une indication anticancéreuse sur liste de rétrocession délivrés pour les patients domiciliés en Alsace
- coût en euros et quantité en nombre de boites de tous les médicaments ayant uniquement une indication anticancéreuse per os sur liste de rétrocession délivrés pour les patients domiciliés en Alsace

Sur l'année 2014, par patient traité par au moins un anticancéreux par voie orale (tableau 2) :

- sexe
- année de naissance
- territoire de santé
- toutes les molécules anticancéreuses per os délivrées au patient
- nombre de boite délivrée au patient par molécule
- coût pour le nombre de boite d'une molécule délivrée au patient

J'aimerais que soit séparés les médicaments disponibles en ville et les médicaments rétrocédables dans des colonnes distinctes.

Format des fichiers souhaités: Excel, txt, cartes, autres

Excel : présenter les résultats dans un tableau de la même façon que celui-ci-joint

**FORMULAIRE DE DEMANDE TYPE DE DONNEES
AU POLE OADS**

Date de la demande : 21/10/2015

Contexte :

- PRS Thématique :
- CPOM ARS/Etat Numéro de l'indicateur :
- Autre OMEDIT

Coordonnées du demandeur (nom, téléphone) :

DELON Claire.....
03 88 88 93 39.....

Echéance souhaitée :

Objectif(s) et contexte de la demande

Déterminer la quantité de médicaments non utilisés pour chaque médicament anticancéreux per os.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Source(s) d'information pressentie(s) : PMSI, SAE, autres

ERASME.....

.....

.....

Champ : MCO, HAD, SSR, PSY, Médico-social, Médecine de ville, Autre

Médecine de ville
.....
.....

Description détaillée de la demande: Année, code actes, zone géographique concernée, âge, sexe, regroupements de GHM,...

Recherche dans la base ERASME sur la période disponible du 01/01/2014 au 30/06/2015 en Alsace pour les patients sous traitement d'au moins un anticancéreux par voie orale et inscrits au Régime général de l'Assurance Maladie

Population étudiée: Patients adultes (≥ 18 ans au 01/01/2014) ayant eu au moins un traitement anticancéreux par voie orale sur la période d'étude et décédés avant le 30/06/2015. La dernière délivrance doit dater de moins d'un mois avant la mort du patient.

Données à recueillir:

Sur la période disponible du 01/01/2014 au 30/06/2015, pour chaque molécule de chimiothérapie per os :

- Patient (numérotation)
- Sexe
- Territoire de santé
- Etablissement de la dernière délivrance
 - Si c'est un établissement de santé, indiquer l'établissement
 - Si c'est un médecin libéral, précisez sa spécialité
- Année de naissance
- Nombre de jours entre la date de la dernière délivrance et la date de décès
- CIP de la spécialité délivrée
- Nombre de boîtes pour la dernière délivrance

J'aimerais que les résultats soient exprimés dans un onglet différent pour chaque molécule. (Une molécule peut regrouper plusieurs spécialités, par exemple pour l'Afatinib, les différents CIP sont les suivants : 2756564 ; 2756570 ; 2756587 ; 2756593 et seront présentés dans le même tableau)

Format des fichiers souhaités: Excel, txt, cartes, autres

Excel : présenter les résultats dans un tableau de la même façon que celui-ci-joint
.....
.....
.....
.....

Annexe 2 : Listes des chimiothérapies utilisées

Liste des anticancéreux (toutes formes confondues) délivrés en secteur ambulatoire

Code Cip	Libellé
5900665	ADAGEN 375 u/1.5 mL, sol inj, flac
3340802	ADRIBLASTINE 10 mg, pdr pr sol pr perf
3461227	ADRIBLASTINE 10 mg/5 mL, sol pr perf, flac PP
5614971	ADRIBLASTINE 200 mg/100 mL, sol inj pr perf, flac PP
3340825	ADRIBLASTINE 50 mg, pdr pr sol pr perf
3461256	ADRIBLASTINE 50 mg/25 mL, sol pr perf, flac PP
3962828	AFINITOR 10 mg, cpr
3962811	AFINITOR 5 mg, cpr
3830802	ALIMTA 100 mg, pdr pr sol à diluer pr perf
5658253	ALIMTA 500 mg, pdr pr sol à diluer pr perf
3607599	ALKERAN 2 mg, cpr
5595268	ALKERAN 50 mg/10 mL, lyophilisat et solv pr sol inj
3604767	AMETYCINE 10 mg, pdr pr sol inj
5524297	AMETYCINE 10 mg, pdr pr sol inj
3604773	AMETYCINE 20 mg, pdr pr sol inj
3575480	AMETYCINE 40 mg, pdr pr sol pr irrig vésicale + set
5649946	AMSALYO 75 mg, pdr pr sol pr perf
3326452	ANANDRON 150 mg, cpr
3288272	ANANDRON 50 mg, cpr
4949729	ANASTROZOLE 1 mg ACCORD, cpr
4949770	ANASTROZOLE 1 mg ACCORD, cpr
3916136	ANASTROZOLE 1 mg ARROW, cpr
4925261	ANASTROZOLE 1 mg ARROW, cpr
3590114	ANASTROZOLE 1 mg BIOGARAN, cpr
3590189	ANASTROZOLE 1 mg BIOGARAN, cpr
4927716	ANASTROZOLE 1 mg BLUEFISH, cpr
3966542	ANASTROZOLE 1 mg CRISTERS, cpr
3966542	ANASTROZOLE 1 mg CRISTERS, cpr
3925980	ANASTROZOLE 1 mg EG, cpr
4927573	ANASTROZOLE 1 mg EVOLUGEN, cpr
4927751	ANASTROZOLE 1 mg ISOMED, cpr
3598535	ANASTROZOLE 1 mg MYLAN, cpr
3843561	ANASTROZOLE 1 mg MYLAN, cpr
4941001	ANASTROZOLE 1 mg PHR LAB, cpr
4941024	ANASTROZOLE 1 mg PHR LAB, cpr
3998737	ANASTROZOLE 1 mg RANBAXY, cpr
3843443	ANASTROZOLE 1 mg SANDOZ, cpr
4155739	ANASTROZOLE 1 mg SANDOZ, cpr
3998766	ANASTROZOLE 1 mg SANDOZ, cpr
3851514	ANASTROZOLE 1 mg TEVA, cpr
3851566	ANASTROZOLE 1 mg TEVA, cpr
3603762	ANASTROZOLE 1 mg ZENTIVA, cpr
3843667	ANASTROZOLE 1 mg ZENTIVA, cpr
3894305	ANASTROZOLE 1 mg ZYDUS, cpr
5620167	ARACYTINE 1 g, pdr pr sol pr perf
3026721	ARACYTINE 100 mg/5 mL, pdr et solv pr sol inj
5626483	ARACYTINE 2 g, pdr pr sol pr perf
5620150	ARACYTINE 500 mg, pdr pr sol pr perf
3423652	ARIMIDEX 1 mg, cpr
3909521	ARIMIDEX 1 mg, cpr
3527966	AROMASINE 25 mg, cpr
3539567	BCG-MEDAC, pdr et solv pr susp intravésicale, flac & poche
3187275	BELUSTINE 40 mg, gélule
3772826	BICALUTAMIDE 50 mg ACTAVIS, cpr
3858829	BICALUTAMIDE 50 mg ALM, cpr
3843124	BICALUTAMIDE 50 mg ALT, cpr
3843035	BICALUTAMIDE 50 mg ARROW, cpr
3785177	BICALUTAMIDE 50 mg BIOGARAN, cpr
3843911	BICALUTAMIDE 50 mg CRT, cpr
3761165	BICALUTAMIDE 50 mg EG, cpr
3931851	BICALUTAMIDE 50 mg EVO, cpr
4946702	BICALUTAMIDE 50 mg INTAS, cpr

4989290	BICALUTAMIDE 50 mg ISD, cpr
3757703	BICALUTAMIDE 50 mg KBI, cpr
3874892	BICALUTAMIDE 50 mg MYLAN PHARMA, cpr
3843288	BICALUTAMIDE 50 mg MYLAN, cpr
4913358	BICALUTAMIDE 50 mg PHR LAB, cpr
3785384	BICALUTAMIDE 50 mg RANBAXY, cpr
3852034	BICALUTAMIDE 50 mg SANDOZ, cpr
3840781	BICALUTAMIDE 50 mg TEVA, cpr
3793840	BICALUTAMIDE 50 mg ZENTIVA, cpr
2195775	BICALUTAMIDE 50 mg ZYDUS, cpr
3363878	BIGONIST 6.3 mg, implant
3951598	BLEOMYCINE 15 000 iu TEVA, pdr pr sol inj
3013196	BLEOMYCINE 15 mg BELLON, pdr pr sol inj
5517593	BLEOMYCINE 15 mg BELLON, pdr pr sol inj
2699352	BOSULIF 100 mg, cpr
2699375	BOSULIF 500 mg, cpr
5603619	CAELYX 20 mg/10 mL, sol à diluer pr perf, flac
5632615	CAELYX 50 mg/25 mL, sol à diluer pr perf, flac
5726919	CAMPTO 100 mg/5 mL, sol à diluer pr perf, flac
5726925	CAMPTO 300 mg/15 mL, sol à diluer pr perf, flac
5726902	CAMPTO 40 mg/2 mL, sol à diluer pr perf, flac
2738980	CAPECITABINE 150 mg ACCORD, cpr
2757687	CAPECITABINE 150 mg ACTAVIS, cpr
2762665	CAPECITABINE 150 mg BIOGARAN, cpr
2748004	CAPECITABINE 150 mg EG, cpr
2744319	CAPECITABINE 150 mg MYLAN, cpr
2764262	CAPECITABINE 150 mg SANDOZ, cpr
2696744	CAPECITABINE 150 mg TEVA, cpr
2698387	CAPECITABINE 150 mg ZENTIVA, cpr
2739057	CAPECITABINE 500 mg ACCORD, cpr
2757670	CAPECITABINE 500 mg ACTAVIS, cpr
2762688	CAPECITABINE 500 mg BIOGARAN, cpr
2748033	CAPECITABINE 500 mg EG, cpr
2744986	CAPECITABINE 500 mg MYLAN, cpr
2764279	CAPECITABINE 500 mg SANDOZ, cpr
2696750	CAPECITABINE 500 mg TEVA, cpr
2698364	CAPECITABINE 500 mg ZENTIVA, cpr
2206680	CAPRELSA 100 mg, cpr
2206697	CAPRELSA 300 mg, cpr
5725570	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL ACCORD, sol pr perf, flac
5725535	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5708028	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL HOSPIRA, sol inj ou pr perf, flac
5838618	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5618041	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5641353	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL SANDOZ, sol pr perf, flac
5769656	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL SUN, sol à diluer pr perf, flac
5618437	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL TEVA, sol pr perf, flac
5725587	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL ACCORD, sol pr perf, flac
5725541	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5708034	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL HOSPIRA, sol inj ou pr perf, flac
5838624	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5618058	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5641376	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL SANDOZ, sol pr perf, flac
5769685	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL SUN, sol à diluer pr perf, flac
5618472	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL TEVA, sol pr perf, flac
5725564	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL ACCORD, sol pr perf, flac
5725529	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5708011	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL HOSPIRA, sol inj pr perf, flac
5838601	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5618035	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5641347	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL SANDOZ, sol pr perf, flac
5769610	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL SUN, sol à diluer pr perf, flac
5618408	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL TEVA, sol pr perf, flac
5787482	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL ACCORD, sol pr perf, flac
5725558	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5708040	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL HOSPIRA, sol inj ou pr perf, flac
5838630	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac

5631840	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5769722	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL SUN, sol à diluer pr perf, flac
5653528	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL TEVA, sol pr perf, flac
3391633	CASODEX 50 mg, cpr
3657597	CELLTOP 25 mg, caps
3657580	CELLTOP 50 mg, caps
5893706	CERITINIB 150 mg, gélule
5504805	CERUBIDINE 20 mg, pdr pr sol pr perf
3369906	CHLORAMINOPHENE 2 mg, gélule
5761554	CISPLATINE 10 mg/10 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5622539	CISPLATINE 10 mg/10 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5610269	CISPLATINE 10 mg/10 mL TEVA, sol pr perf, flac
5793778	CISPLATINE 100 mg/100 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5631857	CISPLATINE 100 mg/100 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5622999	CISPLATINE 100 mg/100 mL TEVA, sol pr perf, flac
5761560	CISPLATINE 25 mg/25 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5622522	CISPLATINE 25 mg/25 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5761577	CISPLATINE 50 mg/50 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5622516	CISPLATINE 50 mg/50 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5610329	CISPLATINE 50 mg/50 mL TEVA, sol pr perf, flac
5909028	CRIZOTINIB 25 mg/mL PFIZER, nour et enf, sol buv, flac 240 mL
5600360	DAUNOXOME 50 mg/25 mL, émulsion pr perf, flac
5620121	DETICENE 100 mg/10 mL, pdr et solv pr sol pr perf, flac & amp
3213682	DISTILBENE 1 mg, cpr
2235919	DOCETAXEL 120 mg/6 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5834980	DOCETAXEL 130 mg/13 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
5793749	DOCETAXEL 140 mg/7 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5793672	DOCETAXEL 140 mg/7 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5798126	DOCETAXEL 160 mg/16 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5771222	DOCETAXEL 160 mg/16 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
2243304	DOCETAXEL 160 mg/8 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
2235925	DOCETAXEL 160 mg/8 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
2235931	DOCETAXEL 180 mg/9 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
2243273	DOCETAXEL 20 mg/1 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5793726	DOCETAXEL 20 mg/1 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
2678858	DOCETAXEL 20 mg/1 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5793643	DOCETAXEL 20 mg/1 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5768183	DOCETAXEL 20 mg/2 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5771191	DOCETAXEL 20 mg/2 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5775177	DOCETAXEL 20 mg/2 mL INTAS PHARMACEUTICALS, sol à diluer et solv pr perf, flac & flac
3471591	DOCETAXEL 20 mg/2 mL TEVA, sol à diluer et solv pr perf, flac & flac
5835005	DOCETAXEL 200 mg/20 mL PFIZER, sol à diluer pr perf
2243296	DOCETAXEL 80 mg/4 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5793732	DOCETAXEL 80 mg/4 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
2235902	DOCETAXEL 80 mg/4 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5793666	DOCETAXEL 80 mg/4 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5768220	DOCETAXEL 80 mg/8 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5771216	DOCETAXEL 80 mg/8 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5775183	DOCETAXEL 80 mg/8 mL INTAS PHARMACEUTICALS, sol à diluer et solv
3471616	DOCETAXEL 80 mg/8 mL TEVA, sol à diluer et solv pr perf, flac & flac
5722100	DOXORUBICINE 10 mg ACTAVIS, pdr pr sol pr perf
5770530	DOXORUBICINE 10 mg/5 mL ACCORD, sol pr perf, flac
5700759	DOXORUBICINE 10 mg/5 mL EBEWE, sol pr perf, flac
5713779	DOXORUBICINE 10 mg/5 mL EG, sol pr perf, flac
5594866	DOXORUBICINE 10 mg/5 mL TEVA, sol inj ou pr perf, flac
5700788	DOXORUBICINE 100 mg/50 mL EBEWE, sol pr perf, flac
5791532	DOXORUBICINE 200 mg/100 mL ACCORD, sol pr perf, flac
5813216	DOXORUBICINE 200 mg/100 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5700771	DOXORUBICINE 200 mg/100 mL EBEWE, sol pr perf, flac
5594895	DOXORUBICINE 200 mg/100 mL TEVA, sol inj ou pr perf, flac
5770547	DOXORUBICINE 50 mg/25 mL ACCORD, sol pr perf, flac
5813179	DOXORUBICINE 50 mg/25 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5700765	DOXORUBICINE 50 mg/25 mL EBEWE, sol pr perf, flac
5713785	DOXORUBICINE 50 mg/25 mL EG, sol pr perf, flac
5594889	DOXORUBICINE 50 mg/25 mL TEVA, sol inj ou pr perf, flac
3253931	ELDISINE 1 mg, pdr pr sol inj

5655007	ELDISINE 5 mg, pdr pr sol inj
3669092	ELIGARD 22.5 mg, pdr et solv pr sol inj, srg & srg
3826338	ELIGARD 45 mg, pdr et solv pr sol inj, srg & srg
3669086	ELIGARD 7.5 mg, pdr et solv pr sol inj, srg & srg
5659844	ELOXATINE 100 mg/20 mL, sol à diluer pr perf, flac
5695604	ELOXATINE 200 mg/40 mL, sol à diluer pr perf, flac
5659838	ELOXATINE 50 mg/10 mL, sol à diluer pr perf, flac
3757531	ENANTONE LP 11.25 mg/2 mL, pdr et solv pr sol inj, flac & amp + set
3757525	ENANTONE LP 3.75 mg/2 mL, pdr et solv pr susp inj, flac & amp + set
3845838	ENANTONE LP 30 mg/1 mL, pdr et solv pr susp inj, srg
5583704	ENDOXAN 1 000 mg, pdr pr sol inj
3035890	ENDOXAN 50 mg, cpr
3211950	ENDOXAN 500 mg, pdr pr sol inj
5760224	EPIRUBICINE 10 mg/5 mL ACCORD, sol inj ou pr perf, flac
5725162	EPIRUBICINE 10 mg/5 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5699476	EPIRUBICINE 10 mg/5 mL EBEWE, sol pr perf, flac
5711243	EPIRUBICINE 10 mg/5 mL EG, sol pr perf, flac
5676311	EPIRUBICINE 10 mg/5 mL HOSPIRA, sol pr perf, flac
5724659	EPIRUBICINE 10 mg/5 mL MEDAC, sol pr perf, flac
5711183	EPIRUBICINE 10 mg/5 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5752377	EPIRUBICINE 10 mg/5 mL TEVA CLASSICS, sol inj ou pr perf, flac
5725191	EPIRUBICINE 100 mg/50 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5699499	EPIRUBICINE 100 mg/50 mL EBEWE, sol pr perf, flac
5676334	EPIRUBICINE 100 mg/50 mL HOSPIRA, sol pr perf, flac
5724688	EPIRUBICINE 100 mg/50 mL MEDAC, sol pr perf, flac
5747821	EPIRUBICINE 100 mg/50 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5760230	EPIRUBICINE 20 mg/10 mL ACCORD, sol inj ou pr perf, flac
5725179	EPIRUBICINE 20 mg/10 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5711208	EPIRUBICINE 20 mg/10 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5752383	EPIRUBICINE 20 mg/10 mL TEVA CLASSICS, sol inj ou pr perf, flac
5760253	EPIRUBICINE 200 mg/100 mL ACCORD, sol inj ou pr perf, flac
5725222	EPIRUBICINE 200 mg/100 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5699507	EPIRUBICINE 200 mg/100 mL EBEWE, sol pr perf, flac
5711289	EPIRUBICINE 200 mg/100 mL EG, sol pr perf, flac
5676340	EPIRUBICINE 200 mg/100 mL HOSPIRA, sol pr perf, flac
5724694	EPIRUBICINE 200 mg/100 mL MEDAC, sol pr perf, flac
5711220	EPIRUBICINE 200 mg/100 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5752420	EPIRUBICINE 200 mg/100 mL TEVA CLASSICS, sol inj ou pr perf, flac
5724702	EPIRUBICINE 400 mg/200 mL MEDAC, sol pr perf, flac
5760247	EPIRUBICINE 50 mg/25 mL ACCORD, sol inj ou pr perf, flac
5725185	EPIRUBICINE 50 mg/25 mL ACTAVIS, sol pr perf, flac
5699482	EPIRUBICINE 50 mg/25 mL EBEWE, sol pr perf, flac
5711272	EPIRUBICINE 50 mg/25 mL EG, sol pr perf, flac
5676328	EPIRUBICINE 50 mg/25 mL HOSPIRA, sol pr perf, flac
5724671	EPIRUBICINE 50 mg/25 mL MEDAC, sol pr perf, flac
5711214	EPIRUBICINE 50 mg/25 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5752408	EPIRUBICINE 50 mg/25 mL TEVA CLASSICS, sol inj ou pr perf, flac
2747677	ERIVEDGE 150 mg, gélule
5901452	ERWINASE 10 000 u, pdr pr sol inj
3229795	ESTRACYT 140 mg, gélule
3238274	ESTRACYT 140 mg, gélule
5596500	ETOPOPHOS 100 mg, pdr pr sol pr perf
5618325	ETOPOSIDE 1 000 mg/50 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5602577	ETOPOSIDE 100 mg/5 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5596629	ETOPOSIDE 100 mg/5 mL TEVA, sol pr perf, flac
5624538	ETOPOSIDE 200 mg/10 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5596635	ETOPOSIDE 200 mg/10 mL TEVA, sol pr perf, flac
5618294	ETOPOSIDE 500 mg/25 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
4929537	EXEMESTANE 25 mg ACCORD, cpr
4150937	EXEMESTANE 25 mg ARROW, cpr
4998099	EXEMESTANE 25 mg BIOGARAN, cpr
4962635	EXEMESTANE 25 mg EG, cpr
4993185	EXEMESTANE 25 mg MYLAN, cpr
4195041	EXEMESTANE 25 mg PFIZER, cpr
4162768	EXEMESTANE 25 mg PFIZER, cpr
2165478	EXEMESTANE 25 mg RANBAXY, cpr
4919013	EXEMESTANE 25 mg SANDOZ, cpr

4920559	EXEMESTANE 25 mg TEVA, cpr
4963095	EXEMESTANE 25 mg ZENTIVA, cpr
2179210	EXEMESTANE 25 mg ZENTIVA, cpr
4152020	EXEMESTANE 25 mg ZYF, cpr
3406205	FARESTON 60 mg, cpr
3358771	FARMORUBICINE 10 mg, pdr pr sol pr perf
5615019	FARMORUBICINE 10 mg/5 mL, sol inj ou pr perf, flac PP
5574734	FARMORUBICINE 150 mg, pdr pr sol inj
5615025	FARMORUBICINE 20 mg/10 mL, sol inj ou pr perf, flac PP
5614988	FARMORUBICINE 200 mg/100 mL, sol pr perf, flac PP
3358788	FARMORUBICINE 50 mg, pdr pr sol pr perf
5615031	FARMORUBICINE 50 mg/25 mL, sol pr perf, flac PP
3634900	FASLODEX 250 mg/5 mL, sol inj, srg
3414742	FEMARA 2.5 mg, cpr
3943274	FIRMAGON 120 mg, pdr et solv pr sol inj, flac & srg
3943268	FIRMAGON 80 mg, pdr et solv pr sol inj, flac & srg
3585320	FLUDARA 10 mg, cpr
3585337	FLUDARA 10 mg, cpr
5585442	FLUDARA 50 mg, pdr pr sol inj ou pr perf
5726693	FLUDARABINE 50 mg ACTAVIS, pdr pr sol inj ou pr perf
5726670	FLUDARABINE 50 mg MYLAN, pdr pr sol inj ou pr perf
5742717	FLUDARABINE 50 mg/2 mL EBWE, sol à diluer inj ou pr perf, flac
3819999	FLUDARABINE 50 mg/2 mL TEVA, sol à diluer inj ou pr perf, flac
5751811	FLUOROURACILE 1 g/20 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5761494	FLUOROURACILE 1 g/20 mL EBWE, sol à diluer pr perf, flac
5725328	FLUOROURACILE 1 g/20 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
5604323	FLUOROURACILE 1 g/20 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5725340	FLUOROURACILE 10 g/200 mL PFIZER, sol à diluer pr perf
5798451	FLUOROURACILE 2.5 g/50 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5761519	FLUOROURACILE 2.5 g/50 mL EBWE, sol à diluer pr perf, flac
5751797	FLUOROURACILE 250 mg/5 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5761465	FLUOROURACILE 250 mg/5 mL EBWE, sol à diluer pr perf, flac
5725305	FLUOROURACILE 250 mg/5 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
5604292	FLUOROURACILE 250 mg/5 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5751828	FLUOROURACILE 5 g/100 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5761531	FLUOROURACILE 5 g/100 mL EBWE, sol à diluer pr perf, flac
5639072	FLUOROURACILE 5 g/100 mL MEDA PHARMA, sol inj, flac
5639089	FLUOROURACILE 5 g/100 mL MEDA PHARMA, sol inj, flac
5725334	FLUOROURACILE 5 g/100 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
5604346	FLUOROURACILE 5 g/100 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5751805	FLUOROURACILE 500 mg/10 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5761488	FLUOROURACILE 500 mg/10 mL EBWE, sol à diluer pr perf, flac
5725311	FLUOROURACILE 500 mg/10 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
5604317	FLUOROURACILE 500 mg/10 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
3534280	FLUTAMIDE 250 mg BIOGARAN, cpr
3561147	FLUTAMIDE 250 mg CRT, cpr
3538763	FLUTAMIDE 250 mg EG, cpr
3525401	FLUTAMIDE 250 mg MYLAN, cpr
3611572	FLUTAMIDE 250 mg TEVA, cpr
5725676	GEMCITABINE 1 000 mg ACCORD, pdr pr sol pr perf
5737219	GEMCITABINE 1 000 mg ACTAVIS, pdr pr sol pr perf
5779117	GEMCITABINE 1 000 mg KABI, pdr pr sol pr perf
5726049	GEMCITABINE 1 000 mg MYLAN, pdr pr sol pr perf
5747755	GEMCITABINE 1 000 mg TEVA, pdr pr sol pr perf
5770748	GEMCITABINE 1 000 mg/25 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5715005	GEMCITABINE 1 g HOSPIRA, pdr pr sol pr perf
2189935	GEMCITABINE 1 g/10 mL INTAS, sol à diluer pr perf, flac
5770777	GEMCITABINE 1 g/25 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5787335	GEMCITABINE 1 g/25 mL SANDOZ, sol à diluer pr perf, flac
5770719	GEMCITABINE 1 g/25 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5755944	GEMCITABINE 1 g/26.3 mL EG, sol à diluer pr perf, flac
5792141	GEMCITABINE 1 g/26.3 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
2189941	GEMCITABINE 1.5 g/15 mL INTAS, sol à diluer pr perf, flac
5779123	GEMCITABINE 2 000 mg KABI, pdr pr sol pr perf
5770754	GEMCITABINE 2 000 mg/50 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5766391	GEMCITABINE 2 g ACCORD, pdr pr sol pr perf
5764274	GEMCITABINE 2 g ACTAVIS, pdr pr sol pr perf

5715028	GEMCITABINE 2 g HOSPIRA, pdr pr sol pr perf
2189958	GEMCITABINE 2 g/20 mL INTAS, sol à diluer pr perf, flac
5770783	GEMCITABINE 2 g/50 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5787341	GEMCITABINE 2 g/50 mL SANDOZ, sol à diluer pr perf, flac
5770725	GEMCITABINE 2 g/50 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5792158	GEMCITABINE 2 g/52.6 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5725653	GEMCITABINE 200 mg ACCORD, pdr pr sol pr perf
5737202	GEMCITABINE 200 mg ACTAVIS, pdr pr sol pr perf
5714980	GEMCITABINE 200 mg HOSPIRA, pdr pr sol pr perf
5779100	GEMCITABINE 200 mg KABI, pdr pr sol pr perf
5725995	GEMCITABINE 200 mg MYLAN, pdr pr sol pr perf
5747749	GEMCITABINE 200 mg TEVA, pdr pr sol pr perf
2189929	GEMCITABINE 200 mg/2 mL INTAS, sol à diluer pr perf, flac
5770760	GEMCITABINE 200 mg/5 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5770731	GEMCITABINE 200 mg/5 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5787306	GEMCITABINE 200 mg/5 mL SANDOZ, sol à diluer pr perf, flac
5770702	GEMCITABINE 200 mg/5 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5755938	GEMCITABINE 200 mg/5.26 mL EG, sol à diluer pr perf, flac
5792135	GEMCITABINE 200 mg/5.3 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5596753	GEMZAR 1 000 mg, pdr pr sol pr perf
5596747	GEMZAR 200 mg, pdr pr sol pr perf
2756564	GIOTRIF 20 mg, cpr
2756570	GIOTRIF 30 mg, cpr
2756587	GIOTRIF 40 mg, cpr
2756593	GIOTRIF 50 mg, cpr
3622475	GLIVEC 100 mg, cpr
3622498	GLIVEC 400 mg, cpr
5621037	HERCEPTIN 150 mg, pdr pr sol à diluer pr perf
5855769	HERCEPTIN 600 mg/5 mL, sol inj, flac
5907733	HEXALEN 50 mg, gélule
3224740	HEXASTAT, gélule
3848765	HYCANTIN 0.25 mg, gélule
3848771	HYCANTIN 1 mg, gélule
5605452	HYCANTIN 4 mg, pdr pr sol à diluer pr perf, flac
3051268	HYDREA 500 mg, gélule
5909488	IBRUTINIB 140 mg, gélule
5909494	IBRUTINIB 140 mg, gélule
2741976	ICLUSIG 15 mg, cpr
2741982	ICLUSIG 45 mg, cpr
5802566	IDARUBICINE 10 mg/10 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5785342	IDARUBICINE 10 mg/10 mL SANDOZ, sol à diluer pr perf, flac
5785371	IDARUBICINE 20 mg/20 mL SANDOZ, sol à diluer pr perf, flac
5802537	IDARUBICINE 5 mg/5 mL MYLAN, sol pr perf, flac
5785307	IDARUBICINE 5 mg/5 mL SANDOZ, sol à diluer pr perf, flac
5893623	IDELALISIB 100 mg, cpr
5893652	IDELALISIB 150 mg, cpr
5665371	IFOSFAMIDE 1 g/25 mL EG, sol pr perf, flac
5665388	IFOSFAMIDE 2 g/50 mL EG, sol pr perf, flac
4925249	IMMUCYST 81 mg, pdr pr susp intravésicale
2745796	IMNOVID 1 mg, gélule
2745804	IMNOVID 2 mg, gélule
2745810	IMNOVID 3 mg, gélule
2745827	IMNOVID 4 mg, gélule
2664804	INLYTA 1 mg, cpr
2754737	INLYTA 3 mg, cpr
2664827	INLYTA 5 mg, cpr
2754766	INLYTA 7 mg, cpr
3959507	IRESSA 250 mg, cpr
5729349	IRINOTECAN 100 mg/5 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5732185	IRINOTECAN 100 mg/5 mL EBWE PHARMA FRANCE, sol à diluer pr perf,
5779488	IRINOTECAN 100 mg/5 mL EBWE, sol à diluer pr perf, flac
5748950	IRINOTECAN 100 mg/5 mL FRESENIUS, sol à diluer pr perf, flac
5747867	IRINOTECAN 100 mg/5 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5751509	IRINOTECAN 100 mg/5 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5744337	IRINOTECAN 100 mg/5 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5738319	IRINOTECAN 100 mg/5 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5779519	IRINOTECAN 150 mg/7.5 mL EBWE, sol à diluer pr perf, flac

5791093	IRINOTECAN 300 mg/15 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5779436	IRINOTECAN 300 mg/15 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5824651	IRINOTECAN 300 mg/15 mL FRESENIUS, sol à diluer pr perf, flac
5767976	IRINOTECAN 300 mg/15 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5757819	IRINOTECAN 300 mg/15 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5729332	IRINOTECAN 40 mg/2 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5732179	IRINOTECAN 40 mg/2 mL EBEWE PHARMA FRANCE, sol à diluer pr perf, flac
5779459	IRINOTECAN 40 mg/2 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5748944	IRINOTECAN 40 mg/2 mL FRESENIUS, sol à diluer pr perf, flac
5747850	IRINOTECAN 40 mg/2 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5751490	IRINOTECAN 40 mg/2 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5744283	IRINOTECAN 40 mg/2 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5738302	IRINOTECAN 40 mg/2 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5753371	IRINOTECAN 500 mg/25 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5755648	IRINOTECAN 500 mg/25 mL EBEWE PHARMA FRANCE, sol à diluer pr perf
5779442	IRINOTECAN 500 mg/25 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5769403	IRINOTECAN 500 mg/25 mL FRESENIUS, sol à diluer pr perf, flac
5747873	IRINOTECAN 500 mg/25 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5767982	IRINOTECAN 500 mg/25 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5757854	IRINOTECAN 500 mg/25 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5746075	IRINOTECAN 500 mg/25 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
2246231	JAKAVI 15 mg, cpr
2732606	JAKAVI 15 mg, cpr
2246248	JAKAVI 20 mg, cpr
2732629	JAKAVI 20 mg, cpr
2732581	JAKAVI 5 mg, cpr
3964307	JAVLOR 250 mg/10 mL, sol à diluer pr perf, flac
3964282	JAVLOR 50 mg/2 mL, sol à diluer pr perf, flac
5525204	KIDROLASE 10 000 iu, pdr pr sol inj, flac
3118104	KIDROLASE 10 000 iu/2.5 mL, pdr et solv pr sol inj, flac & amp
3692300	LANVIS 40 mg, cpr séc
3150148	LEDERTREXATE 50 mg/2 mL, sol inj, amp
3943937	LETROZOLE 2.5 mg ACCORD HEALTHCARE, cpr
3462592	LETROZOLE 2.5 mg ARROW, cpr
4918812	LETROZOLE 2.5 mg BIOGARAN, cpr
3827674	LETROZOLE 2.5 mg BLUEFISH, cpr
2163611	LETROZOLE 2.5 mg CRT, cpr
4945246	LETROZOLE 2.5 mg EG, cpr
2213616	LETROZOLE 2.5 mg EVO, cpr
3462623	LETROZOLE 2.5 mg ISD, cpr
4985582	LETROZOLE 2.5 mg MYLAN PHARMA, cpr
4195012	LETROZOLE 2.5 mg PHR LAB, cpr
4155449	LETROZOLE 2.5 mg RANBAXY, cpr
4155389	LETROZOLE 2.5 mg SANDOZ, cpr
3829408	LETROZOLE 2.5 mg TEVA, cpr
4914085	LETROZOLE 2.5 mg ZEN, cpr
3985195	LETROZOLE 2.5 mg ZYD, cpr
5906716	LEUKINE 250 ug/mL, pdr pr sol inj
5906308	LEUKINE 500 ug/mL, sol inj
5612423	LEUSTATINE 10 mg/10 mL, sol pr perf, flac
3640668	LITAK 10 mg/5 mL, sol inj, flac
3640674	LITAK 10 mg/5 mL, sol inj, flac
5657940	LYSODREN 500 mg, cpr
5606003	MABTHERA 100 mg/10 mL, sol à diluer pr perf, flac
5606026	MABTHERA 500 mg/50 mL, sol à diluer pr perf, flac
5906567	MACROLIN 4.5 M_iu, pdr pr sol inj
3360472	MEGACE 160 mg, cpr
3771985	METVIXIA, crème, tube 2 g
5744142	MITOXANTRONE 10 mg/5 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5615634	MITOXANTRONE 10 mg/5 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5744159	MITOXANTRONE 20 mg/10 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5615640	MITOXANTRONE 20 mg/10 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5744165	MITOXANTRONE 25 mg/12.5 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5615657	MITOXANTRONE 25 mg/12.5 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
3971537	MOZOBIL 24 mg/1.2 mL, sol inj, flac
3318702	MUPHORAN, pdr et solv pr sol à diluer pr perf
3692317	MYLERAN 2 mg, cpr

5632609	MYOCET 50 mg, pdr et solv pr sol à diluer pr perf, flac & flac
3070248	NATULAN 50 mg, gélule
3319038	NAVELBINE 10 mg/1 mL, sol inj, flac
3319044	NAVELBINE 10 mg/1 mL, sol inj, flac
3659484	NAVELBINE 20 mg, caps
3659490	NAVELBINE 30 mg, caps
3318441	NAVELBINE 50 mg/5 mL, sol inj, flac
3318458	NAVELBINE 50 mg/5 mL, sol inj, flac
3761372	NEXAVAR 200 mg, cpr
5580410	NIPENT 10 mg, pdr pr sol inj ou pr perf
3205932	NOLVADEX 10 mg, cpr
3286528	NOLVADEX 20 mg, cpr
5632302	NOVANTRONE 10 mg/5 mL, sol à diluer pr perf, flac
5632294	NOVANTRONE 20 mg/10 mL, sol à diluer pr perf, flac
3349826	NOVATREX 2.5 mg, cpr
5909620	OLAPARIB 50 mg, gélule
3264998	ONCOVIN 1 mg/1 mL, sol inj, flac
3785332	ORMANDYL 50 mg, cpr
5731056	OXALIPLATINE 100 mg ACTAVIS, pdr pr sol pr perf
5709447	OXALIPLATINE 100 mg EBEWE, pdr pr sol pr perf
5735404	OXALIPLATINE 100 mg EG, pdr pr sol pr perf
5671199	OXALIPLATINE 100 mg WINTHROP, pdr pr sol pr perf
5768421	OXALIPLATINE 100 mg/20 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5724820	OXALIPLATINE 100 mg/20 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5759296	OXALIPLATINE 100 mg/20 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5718736	OXALIPLATINE 100 mg/20 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5671176	OXALIPLATINE 100 mg/20 mL WINTHROP, sol à diluer pr perf, flac
5728315	OXALIPLATINE 150 mg EBEWE, pdr pr sol pr perf
5795464	OXALIPLATINE 200 mg/40 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5744024	OXALIPLATINE 200 mg/40 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5803666	OXALIPLATINE 200 mg/40 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5732392	OXALIPLATINE 200 mg/40 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5731033	OXALIPLATINE 50 mg ACTAVIS, pdr pr sol pr perf
5709430	OXALIPLATINE 50 mg EBEWE, pdr pr sol pr perf
5735396	OXALIPLATINE 50 mg EG, pdr pr sol pr perf
5671182	OXALIPLATINE 50 mg WINTHROP, pdr pr sol pr perf
5768415	OXALIPLATINE 50 mg/10 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
5724808	OXALIPLATINE 50 mg/10 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5759273	OXALIPLATINE 50 mg/10 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5718713	OXALIPLATINE 50 mg/10 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5671153	OXALIPLATINE 50 mg/10 mL WINTHROP, sol à diluer pr perf, flac
5742410	PACLITAXEL 100 mg/16.7 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5788091	PACLITAXEL 100 mg/16.7 mL AHCL, sol à diluer pr perf, flac
5685161	PACLITAXEL 100 mg/16.7 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5697170	PACLITAXEL 100 mg/16.7 mL EG, sol à diluer pr perf, flac
5717381	PACLITAXEL 100 mg/16.7 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5750438	PACLITAXEL 100 mg/16.7 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5713153	PACLITAXEL 100 mg/16.7 mL MYLAN PHARMA, sol à diluer pr perf, flac
5675180	PACLITAXEL 100 mg/16.7 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5742427	PACLITAXEL 150 mg/25 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5867749	PACLITAXEL 150 mg/25 mL AHCL, sol à diluer pr perf, flac
5689785	PACLITAXEL 150 mg/25 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5697187	PACLITAXEL 150 mg/25 mL EG, sol à diluer pr perf, flac
5717398	PACLITAXEL 150 mg/25 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5797256	PACLITAXEL 150 mg/25 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5685072	PACLITAXEL 150 mg/25 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
5699588	PACLITAXEL 150 mg/25 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5742404	PACLITAXEL 30 mg/5 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5788085	PACLITAXEL 30 mg/5 mL AHCL, sol à diluer pr perf, flac
5685155	PACLITAXEL 30 mg/5 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5697164	PACLITAXEL 30 mg/5 mL EG, sol à diluer pr perf, flac
5717375	PACLITAXEL 30 mg/5 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5750415	PACLITAXEL 30 mg/5 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5713147	PACLITAXEL 30 mg/5 mL MYLAN PHARMA, sol à diluer pr perf, flac
5675174	PACLITAXEL 30 mg/5 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5742433	PACLITAXEL 300 mg/50 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5788116	PACLITAXEL 300 mg/50 mL AHCL, sol à diluer pr perf, flac

5685178	PACLITAXEL 300 mg/50 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5697193	PACLITAXEL 300 mg/50 mL EG, sol à diluer pr perf, flac
5717406	PACLITAXEL 300 mg/50 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5750450	PACLITAXEL 300 mg/50 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
5675197	PACLITAXEL 300 mg/50 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
5734669	PACLITAXEL 600 mg/100 mL EBEWE, sol à diluer pr perf, flac
5797262	PACLITAXEL 600 mg/100 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
3580417	PANRETIN 0.1%, gel, tube 60 g
2189912	POTACTASOL 4 mg, pdr pr sol à diluer pr perf
5621586	PROLEUKIN 18 M_iu, pdr pr sol inj
5621557	PROLEUKIN 18 M_iu, pdr pr sol pr perf
3643112	PURINETHOL 50 mg, cpr séc
3810231	REVLIMID 10 mg, gélule
3810248	REVLIMID 15 mg, gélule
3810254	REVLIMID 25 mg, gélule
3810225	REVLIMID 5 mg, gélule
3810194	SIKLOS 1 g, cpr séc
4158057	SIKLOS 100 mg, cpr
3915958	SPRYCEL 100 mg, cpr
4946174	SPRYCEL 140 mg, cpr
3776379	SPRYCEL 20 mg, cpr
3776416	SPRYCEL 50 mg, cpr
3776445	SPRYCEL 70 mg, cpr
2752000	STIVARGA 40 mg, cpr
3287924	SUPREFACT 1 mg/mL, sol pr pulv nasale, flac 10 mL
3285055	SUPREFACT 6 mg/6 mL, sol inj, flac
3821022	SUTENT 12.5 mg, gélule
3821039	SUTENT 25 mg, gélule
3821045	SUTENT 50 mg, gélule
2754861	TAFINLAR 50 mg, gélule
2754967	TAFINLAR 50 mg, gélule
2754878	TAFINLAR 75 mg, gélule
2754973	TAFINLAR 75 mg, gélule
3463930	TAMOXIFENE 10 mg BIOGARAN, cpr
3582540	TAMOXIFENE 10 mg EG, cpr
3395223	TAMOXIFENE 10 mg MYLAN, cpr
3679759	TAMOXIFENE 10 mg SANDOZ, cpr
3614346	TAMOXIFENE 10 mg TEVA, cpr
3647624	TAMOXIFENE 20 mg ARROW, cpr
3463947	TAMOXIFENE 20 mg BIOGARAN, cpr
3583344	TAMOXIFENE 20 mg EG, cpr
3395246	TAMOXIFENE 20 mg MYLAN, cpr
3679765	TAMOXIFENE 20 mg SANDOZ, cpr séc
3614352	TAMOXIFENE 20 mg TEVA, cpr
3666403	TAMOXIFENE 20 mg ZYDUS, cpr
3692346	TARCEVA 100 mg, cpr
3692352	TARCEVA 150 mg, cpr
3692323	TARCEVA 25 mg, cpr
3657479	TARGRETIN 75 mg, caps
4981584	TASIGNA 150 mg, gélule
4981590	TASIGNA 150 mg, gélule
2168755	TASIGNA 200 mg, gélule
2168761	TASIGNA 200 mg, gélule
5582142	TAXOL 30 mg/5 mL, sol à diluer pr perf, flac
5747471	TEMODAL 100 mg, gélule
5747494	TEMODAL 140 mg, gélule
5747519	TEMODAL 180 mg, gélule
5747459	TEMODAL 20 mg, gélule
5747531	TEMODAL 250 mg, gélule
5759505	TEMODAL 5 mg, gélule
2678597	TEMOZOLOMIDE 100 mg SUN, gélule
3471668	TEMOZOLOMIDE 100 mg TEVA, gélule
2678611	TEMOZOLOMIDE 140 mg SUN, gélule
3471697	TEMOZOLOMIDE 140 mg TEVA, gélule
2678634	TEMOZOLOMIDE 180 mg SUN, gélule
3471711	TEMOZOLOMIDE 180 mg TEVA, gélule
2678574	TEMOZOLOMIDE 20 mg SUN, gélule

3471645	TEMOZOLOMIDE 20 mg TEVA, gélule
2678657	TEMOZOLOMIDE 250 mg SUN, gélule
3471734	TEMOZOLOMIDE 250 mg TEVA, gélule
2678551	TEMOZOLOMIDE 5 mg SUN, gélule
3471622	TEMOZOLOMIDE 5 mg TEVA, gélule
5726776	THALIDOMIDE 50 mg CELGENE, gélule
5631739	TOMUDEX 2 mg, pdr pr sol pr perf
5796506	TOPOTECAN 1 mg/1 mL MEDAC, sol à diluer pr perf, flac
5789185	TOPOTECAN 4 mg KABI, pdr pr sol à diluer pr perf
4941314	TOPOTECAN 4 mg/4 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
4941320	TOPOTECAN 4 mg/4 mL HOSPIRA, sol à diluer pr perf, flac
5796541	TOPOTECAN 4 mg/4 mL MEDAC, sol à diluer pr perf, flac
5791437	TOPOTECAN 4 mg/4 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
3471421	TOPOTECAN 4 mg/4 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
4170176	TYVERB 250 mg, cpr
4170182	TYVERB 250 mg, cpr
4170199	TYVERB 250 mg, cpr
5909790	VALCHLOR, gel pr appli cutanée, tube 60 g
3112024	VELBE 10 mg, pdr pr sol inj
3866579	VELCADE 1 mg, pdr pr sol inj
5649573	VELCADE 3.5 mg, pdr pr sol inj
3487273	VERCYTE 25 mg, cpr
3658697	VESANOID 10 mg, caps
3912658	VIDAZA 100 mg, pdr pr susp inj
3881840	VINCRISTINE 1 mg/1 mL TEVA, sol inj, flac
3795394	VINCRISTINE 2 mg/2 mL HOSPIRA, sol inj, flac
3881857	VINCRISTINE 2 mg/2 mL TEVA, sol inj, flac
5738199	VINORELBINE 10 mg/1 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5735901	VINORELBINE 10 mg/1 mL SANDOZ, sol à diluer pr perf, flac
5738213	VINORELBINE 50 mg/5 mL ACTAVIS, sol à diluer pr perf, flac
5735930	VINORELBINE 50 mg/5 mL SANDOZ, sol à diluer pr perf, flac
5907822	VOTRIENT 200 mg, cpr
4913134	VOTRIENT 200 mg, cpr
4913157	VOTRIENT 400 mg, cpr
2194770	VOTUBIA 10 mg, cpr
2194758	VOTUBIA 2.5 mg, cpr
2194764	VOTUBIA 5 mg, cpr
3651790	XAGRID 0.5 mg, gélule
2676256	XALKORI 200 mg, gélule
2676279	XALKORI 250 mg, gélule
3657456	XELODA 150 mg, cpr
3657462	XELODA 500 mg, cpr
2743248	XTANDI 40 mg, caps
5619827	ZANOSAR 1 g, lyophilisat pr sol inj
3657516	ZAVEDOS 10 mg, gélule
5574823	ZAVEDOS 10 mg, pdr pr sol pr perf
5628660	ZAVEDOS 10 mg/10 mL, sol pr perf, flac
3657485	ZAVEDOS 25 mg, gélule
3657491	ZAVEDOS 5 mg, gélule
5574846	ZAVEDOS 5 mg, pdr pr sol pr perf
5628654	ZAVEDOS 5 mg/5 mL, sol pr perf
2208756	ZELBORAF 240 mg, cpr
3396381	ZOLADEX 10.8 mg, implant, srg
3293267	ZOLADEX 3.6 mg, implant, srg
5906550	ZOLINZA 100 mg, gélule
2795966	ZYDELIG 100 mg, cpr
2795966	ZYDELIG 100mg
2795972	ZYDELIG 150 mg, cpr
2795972	ZYDELIG 150mg
2174974	ZYTIGA 250 mg, cpr

Liste des anticancéreux per os délivrés en pharmacie de ville

CIP	UCD	Libellé UCD
2174974	9373004	ZYTIGA 250 mg, cpr
2756564	9398783	GIOTRIF 20 mg, cpr
2756570	9398808	GIOTRIF 30 mg, cpr
2756587	9398814	GIOTRIF 40 mg, cpr
2756593	9398820	GIOTRIF 50 mg, cpr
3651790	9239435	XAGRID 0,5 mg, gélule
4949770	9360496	ANASTROZOLE 1 mg ACCORD, cpr
4949729	9360496	ANASTROZOLE 1 mg ACCORD, cpr
4925261	9336581	ANASTROZOLE 1 mg ARROW, cpr
3916136	9336581	ANASTROZOLE 1 mg ARROW, cpr
3916136	9336581	ANASTROZOLE 1 mg ARROW, cpr
3590114	9353131	ANASTROZOLE 1 mg BIOGARAN, cpr
3966542	9344178	ANASTROZOLE 1 mg CRISTERS, cpr
3966542	9344178	ANASTROZOLE 1 mg CRISTERS, cpr
3925980	9339409	ANASTROZOLE 1 mg EG, cpr
4927573	9359168	ANASTROZOLE 1 mg EVOLUGEN, cpr
4927751	9359145	ANASTROZOLE 1 mg ISOMED, cpr
3843561	9314645	ANASTROZOLE 1 mg MYLAN, cpr
3598535	9314645	ANASTROZOLE 1 mg MYLAN, cpr
4941024	9360970	ANASTROZOLE 1 mg PHR LAB, cpr
4941001	9360970	ANASTROZOLE 1 mg PHR LAB, cpr
3998737	9348756	ANASTROZOLE 1 mg RANBAXY, cpr
3843443	9319938	ANASTROZOLE 1 mg SANDOZ, cpr
3998766	9348756	ANASTROZOLE 1 mg SANDOZ, cpr
4155739	9319938	ANASTROZOLE 1 mg SANDOZ, cpr
3851514	9319944	ANASTROZOLE 1 mg TEVA, cpr
3851566	9319944	ANASTROZOLE 1 mg TEVA, cpr
3603762	9316118	ANASTROZOLE 1 mg ZENTIVA, cpr
3843667	9316118	ANASTROZOLE 1 mg ZENTIVA, cpr
3894305	9326973	ANASTROZOLE 1 mg ZYDUS, cpr
3423652	9195028	ARIMIDEX 1 mg, cpr
3909521	9195028	ARIMIDEX 1 mg, cpr
2664804	9387555	INLYTA 1 mg, cpr
2754737	9402929	INLYTA 3 mg, cpr
2664827	9387561	INLYTA 5 mg, cpr
2754766	9402935	INLYTA 7 mg, cpr
3657479	9233728	TARGRETIN 75 mg, caps
3772826	9296410	BICALUTAMIDE 50 mg ACTAVIS, cpr
3858829	9319950	BICALUTAMIDE 50 mg ALM, cpr
3843124	9315171	BICALUTAMIDE 50 mg ALT, cpr
3843035	9315188	BICALUTAMIDE 50 mg ARROW, cpr
3785177	9302719	BICALUTAMIDE 50 mg BIOGARAN, cpr
3843911	9315225	BICALUTAMIDE 50 mg CRT, cpr
3761165	9291312	BICALUTAMIDE 50 mg EG, cpr
3931851	9336635	BICALUTAMIDE 50 mg EVO, cpr
4946702	9359033	BICALUTAMIDE 50 mg INTAS, cpr
4989290	9365358	BICALUTAMIDE 50 mg ISD, cpr
3757703	9351735	BICALUTAMIDE 50 mg KBI, cpr
3843288	9316905	BICALUTAMIDE 50 mg MYLAN, cpr
4913358	9354308	BICALUTAMIDE 50 mg PHR LAB, cpr
3785384	9315231	BICALUTAMIDE 50 mg RANBAXY, cpr
3852034	9315254	BICALUTAMIDE 50 mg SANDOZ, cpr
3840781	9315277	BICALUTAMIDE 50 mg TEVA, cpr
3793840	9315283	BICALUTAMIDE 50 mg ZENTIVA, cpr
2195775	9381682	BICALUTAMIDE 50 mg ZYDUS, cpr
3391633	9176462	CASODEX 50 mg, cpr
3785332	9315567	ORMANDYL 50 mg, cpr
2699375	9393515	BOSULIF 500 mg, cpr
2699352	9393509	BOSULIF 100 mg, cpr
3692317	9184912	MYLERAN 2 mg, cpr
2738980	9390379	CAPECITABINE 150 mg ACCORD, cpr
2757687	9396471	CAPECITABINE 150 mg ACTAVIS, cpr
2762665	9399506	CAPECITABINE 150 mg BIOGARAN, cpr
2748004	9395879	CAPECITABINE 150 mg EG, cpr

2744319	9398286	CAPECITABINE 150 mg MYLAN, cpr
2764262	9397269	CAPECITABINE 150 mg SANDOZ, cpr
2696744	9397281	CAPECITABINE 150 mg TEVA, cpr
2698387	9396040	CAPECITABINE 150 mg ZENTIVA, cpr
2739057	9390385	CAPECITABINE 500 mg ACCORD, cpr
2757670	9396488	CAPECITABINE 500 mg ACTAVIS, cpr
2762688	9399512	CAPECITABINE 500 mg BIOGARAN, cpr
2748033	9395885	CAPECITABINE 500 mg EG, cpr
2744986	9398292	CAPECITABINE 500 mg MYLAN, cpr
2764279	9397275	CAPECITABINE 500 mg SANDOZ, cpr
2696750	9397298	CAPECITABINE 500 mg TEVA, cpr
2698364	9396057	CAPECITABINE 500 mg ZENTIVA, cpr
3657456	9204626	XELODA 150 mg, cpr
3657462	9204632	XELODA 500 mg, cpr
3369906	9167960	CHLORAMINOPHENE 2 mg, gélule
2676256	9389258	XALKORI 200 mg, gélule
2676279	9389264	XALKORI 250 mg, gélule
3035890	9031083	ENDOXAN 50 mg, cpr
2754967	9395626	TAFINLAR 50 mg, gélule
2754973	9395632	TAFINLAR 75 mg, gélule
2754861	9395626	TAFINLAR 50 mg, gélule
2754878	9395632	TAFINLAR 75 mg, gélule
3915958	9326223	SPRYCEL 100 mg, cpr
4946174	9372714	SPRYCEL 140 mg, cpr
3776379	9293311	SPRYCEL 20 mg, cpr
3776416	9293328	SPRYCEL 50 mg, cpr
3776445	9293506	SPRYCEL 70 mg, cpr
3213682	9027928	DISTILBENE 1 mg, cpr
2743248	9396554	XTANDI 40 mg, caps
3692346	9271723	TARCEVA 100 mg, cpr
3692352	9271746	TARCEVA 150 mg, cpr
3692323	9271752	TARCEVA 25 mg, cpr
3229795	9032869	ESTRACYT 140 mg, gélule
3238274	9032869	ESTRACYT 140 mg, gélule
3657597	9192320	CELLTOP 25 mg, caps
3657580	9192337	CELLTOP 50 mg, caps
3962828	9339326	AFINITOR 10 mg, cpr
3962811	9339332	AFINITOR 5 mg, cpr
3962828	9401002	VOTUBIA 10 mg, cpr
2194758	9377700	VOTUBIA 2.5 mg, cpr
2194764	9377717	VOTUBIA 5 mg, cpr
3527966	9223931	AROMASINE 25 mg, cpr
4929537	9360504	EXEMESTANE 25 mg ACCORD, cpr
4150937	9368807	EXEMESTANE 25 mg ARROW, cpr
4998099	9368569	EXEMESTANE 25 mg BIOGARAN, cpr
4962635	9367073	EXEMESTANE 25 mg EG, cpr
4993185	9368575	EXEMESTANE 25 mg MYLAN, cpr
4162768	9371703	EXEMESTANE 25 mg PFIZER, cpr
4195041	9381601	EXEMESTANE 25 mg PFIZER, cpr
2165478	9377870	EXEMESTANE 25 mg RANBAXY, cpr
4919013	9361024	EXEMESTANE 25 mg SANDOZ, cpr
4920559	9359323	EXEMESTANE 25 mg TEVA, cpr
2179210	9397306	EXEMESTANE 25 mg ZENTIVA, cpr
4152020	9403277	EXEMESTANE 25 mg ZYF, cpr
3585320	9240757	FLUDARA 10 mg, cpr
3534280	9219065	FLUTAMIDE 250 mg BIOGARAN, cpr
3561147	9329457	FLUTAMIDE 250 mg CRT, cpr
3538763	9223227	FLUTAMIDE 250 mg EG, cpr
3525401	9226705	FLUTAMIDE 250 mg MYLAN, cpr
3611572	9245068	FLUTAMIDE 250 mg TEVA, cpr
3959507	9241981	IRESSA 250 mg, cpr
3051268	9045004	HYDREA 500 mg, gélule
3657516	9208624	ZAVEDOS 10 mg, gélule
3657485	9208630	ZAVEDOS 25 mg, gélule
3657491	9208647	ZAVEDOS 5 mg, gélule
3622475	9263511	GLIVEC 100 mg, cpr
3622498	9263528	GLIVEC 400 mg, cpr

4170176	9298745	TYVERB 250 mg, cpr
4170182	9298745	TYVERB 250 mg, cpr
4170199	9298745	TYVERB 250 mg, cpr
3414742	9186466	FEMARA 2.5 mg, cpr
3943937	9340068	LETROZOLE 2.5 mg ACCORD HEALTHCARE, cpr
3462592	9351267	LETROZOLE 2.5 mg ARROW, cpr
4918812	9359375	LETROZOLE 2.5 mg BIOGARAN, cpr
3827674	9357850	LETROZOLE 2.5 mg BLUEFISH, cpr
2163611	9376882	LETROZOLE 2.5 mg CRT, cpr
4945246	9366990	LETROZOLE 2.5 mg EG, cpr
2213616	9387727	LETROZOLE 2.5 mg EVO, cpr
3462623	9349448	LETROZOLE 2.5 mg ISD, cpr
4985582	9369971	LETROZOLE 2.5 mg MYLAN PHARMA, cpr
4195012	9377887	LETROZOLE 2.5 mg PHR LAB, cpr
4155449	9371749	LETROZOLE 2.5 mg RANBAXY, cpr
4155389	9371583	LETROZOLE 2.5 mg SANDOZ, cpr
3829408	9359381	LETROZOLE 2.5 mg TEVA, cpr
4914085	9357867	LETROZOLE 2.5 mg ZEN, cpr
3985195	9346734	LETROZOLE 2.5 mg ZYD, cpr
3360472	9167753	MEGACE 160 mg, cpr
3607599	9207470	ALKERAN 2 mg, cpr
3643112	9077352	PURINETHOL 50 mg, cpr séc
4981584	9381044	TASIGNA 150 mg, gélule
2168755	9307527	TASIGNA 200 mg, gélule
4981590	9381044	TASIGNA 150 mg, gélule
2168761	9307527	TASIGNA 200 mg, gélule
3326452	9170330	ANANDRON 150 mg, cpr
3288272	9122199	ANANDRON 50 mg, cpr
4913134	9355609	VOTRIENT 200 mg, cpr
4913157	9355615	VOTRIENT 400 mg, cpr
3487273	9098199	VERCYTE 25 mg, cpr
3070248	9061173	NATULAN 50 mg, gélule
2752000	9395603	STIVARGA 40 mg, cpr
2732581	9288023	JAVAKI 5mg, gélule
2732606	9388000	JAKAVI 15mg, gélule
2732629	9388017	JAKAVI 20mg, gélule
3761372	9285375	NEXAVAR 200 mg, cpr
3821022	9284915	SUTENT 12.5 mg, gélule
3821039	9284921	SUTENT 25 mg, gélule
3821045	9284938	SUTENT 50 mg, gélule
3205932	9063367	NOLVADEX 10 mg, cpr
3286528	9120220	NOLVADEX 20 mg, cpr
3463930	9204419	TAMOXIFENE 10 mg BIOGARAN, cpr
3582540	9239949	TAMOXIFENE 10 mg EG, cpr
3395223	9181397	TAMOXIFENE 10 mg MYLAN, cpr
3679759	9268750	TAMOXIFENE 10 mg SANDOZ, cpr
3614346	9245453	TAMOXIFENE 10 mg TEVA, cpr
3647624	9264315	TAMOXIFENE 20 mg ARROW, cpr
3463947	9204425	TAMOXIFENE 20 mg BIOGARAN, cpr
3583344	9239955	TAMOXIFENE 20 mg EG, cpr
3395246	9181405	TAMOXIFENE 20 mg MYLAN, cpr
3679765	9268767	TAMOXIFENE 20 mg SANDOZ, cpr séc
3614352	9245476	TAMOXIFENE 20 mg TEVA, cpr
3666403	9269548	TAMOXIFENE 20 mg ZYDUS, cpr
3848765	9311581	HYCAMTIN 0.25 mg, gélule
3848771	9311598	HYCAMTIN 1 mg, gélule
3406205	9195330	FARESTON 60 mg, cpr
2206680	9381239	CAPRELSA 100 mg, cpr
2206697	9381245	CAPRELSA 300 mg, cpr
2208756	9382279	ZELBORAF 240 mg, cpr
3659484	9230380	NAVELBINE 20 mg, caps
3659490	9230397	NAVELBINE 30 mg, caps
2747677	9396494	ERIVEDGE 150 mg, gélule
3590189	9353131	ANASTROZOLE 1 mg BIOGARAN, cpr
4927716	9363537	ANASTROZOLE 1 mg BLUEFISH, cpr
3874892	9321970	BICALUTAMIDE 50 mg MYLAN PHARMA, cpr
4963095	9363974	EXEMESTANE 25 mg ZENTIVA, cpr

3585337	9240757	FLUDARA 10 mg, cpr
2246231	9388000	JAKAVI 15 mg, cpr
2246248	9388017	JAKAVI 20 mg, cpr
3349826	9175770	NOVATREX 2.5 mg, cpr
5907822	9355609	VOTRIENT 200 mg, cpr
2194770	9401002	VOTUBIA 10 mg, cpr

Liste des anticancéreux (toutes formes confondues) délivrés en pharmacie à usage intérieur

UCD	Libellé UCD
9239493	ADAGEN 375 u/1.5 mL, sol inj, flac
9202774	ADRIBLASTINE 10 mg, solution injectable pour perfusion en flacon
9157849	ADRIBLASTINE 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion en flacon
9267911	ADRIBLASTINE 200 mg/100 mL, sol inj pr perf, flac PP
9157855	ADRIBLASTINE 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) en flacon
9202780	ADRIBLASTINE 50 mg/25 ml, solution injectable pour perfusion en flacon
9311670	ALIMTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
9261771	ALIMTA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
9182356	ALKERAN 50 mg/10 mL, lyophilisat et solv pr sol inj
9259113	AMSALYO 75 mg, poudre pour solution pour perfusion
9009994	BELUSTINE 40 mg, gélule
9194460	CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9229483	CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9317187	CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9317193	CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9317170	CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9392510	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
9356069	CARBOPLATINE 150 mg/15 mL SUN, sol à diluer pr perf, flac
9392527	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
9356075	CARBOPLATINE 450 mg/45 mL SUN, sol à diluer pr perf, flac
9392533	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
9356081	CARBOPLATINE 50 mg/5 mL SUN, sol à diluer pr perf, flac
9362271	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL ACCORD, sol pr perf, flac
9392556	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL KABI, sol à diluer pr perf, flac
9356098	CARBOPLATINE 600 mg/60 mL SUN, sol à diluer pr perf, flac
9320077	CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ml, solution pour perfusion
9320054	CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ml, solution pour perfusion
9320060	CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ml, solution pour perfusion
9316236	CARBOPLATINE ACTAVIS 10 mg/ml, solution pour perfusion
9316207	CARBOPLATINE ACTAVIS 10 mg/ml, solution pour perfusion
9316213	CARBOPLATINE ACTAVIS 10 mg/ml, solution pour perfusion
9316242	CARBOPLATINE ACTAVIS 10 mg/ml, solution pour perfusion
9302292	CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion
9302323	CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion
9302286	CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion
9302300	CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion
9218628	CARBOPLATINE MYLAN 10 mg/ml, solution pour perfusion
9218611	CARBOPLATINE MYLAN 10 mg/ml, solution pour perfusion
9218605	CARBOPLATINE MYLAN 10 mg/ml, solution pour perfusion
9241159	CARBOPLATINE MYLAN 10 mg/ml, solution pour perfusion
9256830	CARBOPLATINE SANDOZ 10 mg/ml, solution pour perfusion
9256824	CARBOPLATINE SANDOZ 10 mg/ml, solution pour perfusion
9256818	CARBOPLATINE SANDOZ 10 mg/ml, solution pour perfusion

9210236	CARBOPLATINE TEVA 10 mg/ml, solution pour
9210242	CARBOPLATINE TEVA 10 mg/ml, solution pourperfusion
9210213	CARBOPLATINE TEVA 10 mg/ml, solution pourperfusion
9259691	CARBOPLATINE TEVA 10 mg/ml, solution pourperfusion
9403946	CERITINIB 150 mg, gélule
9242650	CERUBIDINE 20 mg, poudre pour solution pourperfusion
9364790	CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9343115	CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9343121	CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9343138	CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9217617	CISPLATINE MYLAN 1 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9240740	CISPLATINE MYLAN 1/ml, solution à diluer pour perfusion
9217592	CISPLATINE MYLAN 10 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion
9217600	CISPLATINE MYLAN 25 mg/25 ml, solution à diluer pour perfusion
9208245	CISPLATINE TEVA 1 mg/1 ml, solution pourperfusion
9208268	CISPLATINE TEVA 1 mg/1 ml, solution pourperfusion
9220275	CISPLATINE TEVA 1 mg/1 ml, solution pourperfusion
9390793	CRIZOTINIB 25 mg/mL PFIZER, nour et enf, sol buv, flac 240 mL
9184467	DAUNOXOME 2mg/ml dispersion liposomale à diluer injectable
9025711	DETICENE 100 mg, poudre et solvant poursolution pour perfusion
9353705	DOCETAXEL 20 mg/2 mL INTAS PHARMACEUTICALS, sol à diluer et solv pr perf
9353711	DOCETAXEL 80 mg/8 mL INTAS PHARMACEUTICALS, sol à diluer et solv pr perf
9384491	DOCETAXEL ACCORD 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon de 1 ml/20 mg
9384516	DOCETAXEL ACCORD 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon de 4 ml/80 mg
9384485	DOCETAXEL ACCORD 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon de 8 ml/160 mg
9366636	DOCETAXEL ACTAVIS 20 mg/ml
9366642	DOCETAXEL ACTAVIS 20 mg/ml
9366659	DOCETAXEL ACTAVIS 20 mg/ml
9352887	DOCETAXEL EBEWE 10 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9352893	DOCETAXEL EBEWE 10 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9367535	DOCETAXEL EBEWE 10 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9351824	DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9351830	DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9351818	DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9387070	DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml, solution à diluerpour perfusion
9387087	DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml, solution à diluerpour perfusion
9387093	DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml, solution à diluerpour perfusion
9388891	DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml, solution à diluerpour perfusion
9387101	DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml, solution à diluerpour perfusion
9390882	DOCETAXEL PFIZER 10 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9390907	DOCETAXEL PFIZER 10 mg/ml, solution à diluerpour perfusion
9382032	DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,5 ml, solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
9348383	DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,5 ml, solution à diluer pour perfusion
9382003	DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,5 ml, solution à diluer pour perfusion
9382026	DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,5 ml, solution à diluer pour perfusion
9348408	DOCETAXEL TEVA 80 mg/2 ml, solution à dilueret solvant pour perfusion
9353734	DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution pourperfusion
9353728	DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution pourperfusion
9363247	DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution pourperfusion
9315892	DOXORUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, poudre poursolution pour perfusion

9380636	DOXORUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, solution pour perfusion
9380613	DOXORUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, solution pour perfusion
9294664	DOXORUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion
9294641	DOXORUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion
9294658	DOXORUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion
9294670	DOXORUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion
9308188	DOXORUBICINE EG 2 mg/ml, solution pour
9327151	DOXORUBICINE EG 2 mg/ml, solution pour perfusion
9222647	DOXORUBICINE TEVA 10 mg/5 ml, solution injectable
9222676	DOXORUBICINE TEVA 200 mg/100 ml, solution injectable
9222682	DOXORUBICINE TEVA 50 mg/25 ml, solution injectable
9120651	ELDISINE 1 mg, poudre pour solution injectable
9268158	ELDISINE 5 mg, poudre pour solution injectable
9290637	ELOXATINE 200 mg/40 mL, sol à diluer pr perf, flac
9266550	ELOXATINE 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9266567	ELOXATINE 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9343724	EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion
9343753	EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion
9343747	EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion
9343730	EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion
9316070	EPIRUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, solution pour perfusion
9319708	EPIRUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, solution pour perfusion
9316064	EPIRUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, solution pour perfusion
9319714	EPIRUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, solution pour perfusion
9316058	EPIRUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, solution pour perfusion
9293386	EPIRUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion
9293363	EPIRUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion
9293392	EPIRUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion
9293357	EPIRUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion
9306628	EPIRUBICINE EG 2 mg/ml, solution perfusion
9306611	EPIRUBICINE EG 2 mg/ml, solution perfusion
9306605	EPIRUBICINE EG 2 mg/ml, solution perfusion
9284312	EPIRUBICINE HOSPIRA 2mg/ml, solution pour perfusion.
9284306	EPIRUBICINE HOSPIRA 2mg/ml, solution pour perfusion.
9284329	EPIRUBICINE HOSPIRA 2mg/ml, solution pour perfusion.
9284335	EPIRUBICINE HOSPIRA 2mg/ml, solution pour perfusion.
9313172	EPIRUBICINE MEDAC 2 mg/ml, solution pour perfusion
9313166	EPIRUBICINE MEDAC 2 mg/ml, solution pour perfusion
9313189	EPIRUBICINE MEDAC 2 mg/ml, solution pour perfusion
9313137	EPIRUBICINE MEDAC 2 mg/ml, solution pour perfusion
9313143	EPIRUBICINE MEDAC 2 mg/ml, solution pour perfusion
9304463	EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml, solution pour
9328481	EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml, solution pour perfusion
9304492	EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml, solution pour perfusion
9304457	EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml, solution pour perfusion
9304486	EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml, solution pour perfusion
9337913	EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion
9337942	EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion
9337936	EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion
9337959	EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml, solution injectable ou pourperfusion
9290502	ERWINASE 10 000 u, pdr pr sol inj
9184438	ETOPOPHOS 100 mg, pdr pr sol pr perf

9195726	ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9224698	ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9186437	ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion en flacon
9208280	ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9208297	ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9186443	ETOPOSIDE TEVA 200 mg/10 ml, solution injectable pour perfusion en flacon
9145332	FARMORUBICINE 10 mg, poudre pour solution pour perfusion
9202834	FARMORUBICINE 10 mg/5 ml, solution pour perfusion
9153857	FARMORUBICINE 150 mg, poudre pour solution injectable
9202840	FARMORUBICINE 20 mg/10 ml, solution pour perfusion
9202857	FARMORUBICINE 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
9145361	FARMORUBICINE 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
9202863	FARMORUBICINE 50 mg/25 ml, solution pour perfusion
9171341	FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion
9316710	FLUDARABINE ACTAVIS 25 mg/ml, poudre pour solution injectable ou perfusion
9325979	FLUDARABINE EBEWE 25 mg/ml, solution à diluer injectable ou pour perfusion
9312698	FLUDARABINE MYLAN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9307800	FLUDARABINE TEVA 25 mg/ml.
9316466	FLUOROURACILE 1 g/20 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
9311291	FLUOROURACILE 10 g/200 mL PFIZER, sol à diluer pr perf
9380961	FLUOROURACILE 2.5 g/50 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
9311316	FLUOROURACILE 250 mg/5 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
9241024	FLUOROURACILE 5 g/100 mL MEDA PHARMA, sol inj, flac
9241024	FLUOROURACILE 5 g/100 mL MEDA PHARMA, sol inj, flac
9316443	FLUOROURACILE 5 g/100 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
9316437	FLUOROURACILE 500 mg/10 mL PFIZER, sol à diluer pr perf, flac
9334889	FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution pour perfusion
9334895	FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution pour perfusion
9334866	FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution pour perfusion
9334872	FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution pour perfusion
9340967	FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml, solution pour perfusion
9340950	FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml, solution pour perfusion
9340996	FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml, solution pour perfusion
9341004	FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml, solution pour perfusion
9340973	FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml, solution pour perfusion
9196163	FLUOROURACILE TEVA 1 000 mg/20 ml, solution pour perfusion
9196186	FLUOROURACILE TEVA 250 mg/5 ml, solution pour perfusion
9196200	FLUOROURACILE TEVA 5 000 mg/100 ml, solution pour perfusion
9196192	FLUOROURACILE TEVA 500 mg/10 ml, solution pour perfusion
9318465	GEMCITABINE ACCORD 1 000 mg, poudre pour solution pour perfusion
9347998	GEMCITABINE ACCORD 2 000 mg, poudre pour solution pour perfusion
9318471	GEMCITABINE ACCORD 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
9325761	GEMCITABINE ACTAVIS 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9325755	GEMCITABINE ACTAVIS 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9343316	GEMCITABINE ACTAVIS 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9350931	GEMCITABINE ACTAVIS 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9350925	GEMCITABINE ACTAVIS 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9350948	GEMCITABINE ACTAVIS 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9343411	GEMCITABINE EG 38 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9343405	GEMCITABINE EG 38 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9309779	GEMCITABINE HOSPIRA 1 g, poudre pour solution pour perfusion
9309785	GEMCITABINE HOSPIRA 2 g, poudre pour solution pour perfusion

9309791	GEMCITABINE HOSPIRA 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
9368606	GEMCITABINE HOSPIRA 38 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9368612	GEMCITABINE HOSPIRA 38 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9368629	GEMCITABINE HOSPIRA 38 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9379975	GEMCITABINE INTAS, 100 mg/ml
9379981	GEMCITABINE INTAS, 100 mg/ml
9379998	GEMCITABINE INTAS, 100 mg/ml
9380004	GEMCITABINE INTAS, 100 mg/ml
9354604	GEMCITABINE KABI 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9354610	GEMCITABINE KABI 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9354627	GEMCITABINE KABI 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9314616	GEMCITABINE MYLAN 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9314591	GEMCITABINE MYLAN 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9351698	GEMCITABINE MYLAN 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9351706	GEMCITABINE MYLAN 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9351712	GEMCITABINE MYLAN 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9363023	GEMCITABINE SANDOZ 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
9363017	GEMCITABINE SANDOZ 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
9363046	GEMCITABINE SANDOZ 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
9329173	GEMCITABINE TEVA 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9329196	GEMCITABINE TEVA 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9352700	GEMCITABINE TEVA 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9352692	GEMCITABINE TEVA 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9352686	GEMCITABINE TEVA 40 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9182190	GEMZAR 1 000 mg, lyophilisat pour usage parentéral (IV)
9182209	GEMZAR 200 mg, lyophilisat pour usage parentéral (IV)
9220097	HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
9355561	HEXALEN 50 mg, gélule
9043494	HEXASTAT, gélule
9187023	HYCAMTIN 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
9399334	IBRUVICA 140 mg, gélule
9399334	IBRUVICA 140 mg, gélule
9395750	ICLUSIG 15 mg, cpr
9395767	ICLUSIG 45 mg, cpr
9371726	IDARUBICINE MYLAN 1 mg/ml, solution pour perfusion
9371732	IDARUBICINE MYLAN 1 mg/ml, solution pour perfusion
9360912	IDARUBICINE SANDOZ 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9360906	IDARUBICINE SANDOZ 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9360898	IDARUBICINE SANDOZ 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9402125	IDELALISIB 100 mg, cpr
9402131	IDELALISIB 150 mg, cpr
9354337	IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml, solution pour perfusion
9354320	IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml, solution pour perfusion
9395796	IMNOVID 1 mg, gélule
9395804	IMNOVID 2 mg, gélule
9395810	IMNOVID 3 mg, gélule
9395827	IMNOVID 4 mg, gélule
9383468	IRINOTECAN 300 mg/15 mL FRESENIUS, sol à diluer pr perf, flac
9321036	IRINOTECAN ACTAVIS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9321042	IRINOTECAN ACTAVIS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9364270	IRINOTECAN ACTAVIS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9333329	IRINOTECAN ACTAVIS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

9354923	IRINOTECAN EBEWE 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9354946	IRINOTECAN EBEWE 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9354952	IRINOTECAN EBEWE 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9354969	IRINOTECAN EBEWE 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9354975	IRINOTECAN EBEWE 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9330182	IRINOTECAN EBEWE PHARMA France 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV)
9330199	IRINOTECAN EBEWE PHARMA France 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV)
9334665	IRINOTECAN EBEWE PHARMA France 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV)
9334820	IRINOTECAN FRESENIUS PHARMACEUTICALS
9334814	IRINOTECAN FRESENIUS PHARMACEUTICALS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9348006	IRINOTECAN FRESENIUS PHARMACEUTICALS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9333341	IRINOTECAN HOSPIRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9333335	IRINOTECAN HOSPIRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9334582	IRINOTECAN HOSPIRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9332778	IRINOTECAN KABI 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9345930	IRINOTECAN KABI 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9332784	IRINOTECAN KABI 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9345947	IRINOTECAN KABI 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9326246	IRINOTECAN MYLAN 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9338249	IRINOTECAN MYLAN 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9326252	IRINOTECAN MYLAN 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9338255	IRINOTECAN MYLAN 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9324253	IRINOTECAN TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9324276	IRINOTECAN TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9326393	IRINOTECAN TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9344853	JAVLOR 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9344847	JAVLOR 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9184906	LANVIS 40 mg, comprimé sécable
9313249	LEUKINE 250 ug/mL, pdr pr sol inj
9300123	LEUKINE 500 ug/mL, sol inj
9168014	LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion
9401344	LYNPARZA 50 mg, gélule
9259509	LYSODREN 500 mg, comprimé
9197702	MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion
9197719	MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion
9327748	MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9327725	MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9327731	MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9268388	MITOXANTRONE TEVA 10 mg/5ml, solution à diluer pour perfusion
9268402	MIXANTRONE TEVA 25 mg/12,5ml, solution à diluer pour perfusion
9338516	MOZOBIL 24 mg/1.2 mL, sol inj, flac
9268394	MTOIXANTRONE TEVA 20 mg/10ml, solution à diluer pour perfusion
9137580	MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)
9233697	MYOCET 50 mg, poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion
9137172	NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon
9137189	NAVELBINE 50 mg/5 ml, solution injectable en flacon
9160509	NIPENT 10 mg, poudre pour solution pour injection, poudre pour solution pour perfusion
9122348	NOVANTRONE 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion
9109827	NOVANTRONE 20 mg/10 ml, solution injectable pour perfusion

9365536	OXALIPLATINE 200 mg/40 mL ACCORD, sol à diluer pr perf, flac
9316992	OXALIPLATINE 200 mg/40 mL TEVA, sol à diluer pr perf, flac
9355288	OXALIPLATINE ACCORD 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9355294	OXALIPLATINE ACCORD 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9319737	OXALIPLATINE ACTAVIS 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9319720	OXALIPLATINE ACTAVIS 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9301401	OXALIPLATINE EBEWE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9301393	OXALIPLATINE EBEWE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9314415	OXALIPLATINE EBEWE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9351770	OXALIPLATINE EG 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9351758	OXALIPLATINE EG 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9312793	OXALIPLATINE HOSPIRA 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9312801	OXALIPLATINE HOSPIRA 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9323851	OXALIPLATINE HOSPIRA 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9339272	OXALIPLATINE KABI 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9378088	OXALIPLATINE KABI 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9339289	OXALIPLATINE KABI 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9308863	OXALIPLATINE TEVA 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9308857	OXALIPLATINE TEVA 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9281118	OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9281124	OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
9281130	OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9281147	OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9401367	PACLITAXEL 150 mg/25 mL AHCL, sol à diluer pr perf, flac
9284507	PACLITAXEL 150 mg/25 mL MYLAN, sol à diluer pr perf, flac
9327932	PACLITAXEL ACTAVIS 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9327903	PACLITAXEL ACTAVIS 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9327926	PACLITAXEL ACTAVIS 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9327949	PACLITAXEL ACTAVIS 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9363299	PACLITAXEL AHCL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9363282	PACLITAXEL AHCL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9363307	PACLITAXEL AHCL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9319022	PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9285406	PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
9285381	PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
9285398	PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
9285412	PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
9296841	PACLITAXEL EG 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9296829	PACLITAXEL EG 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9296835	PACLITAXEL EG 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9296858	PACLITAXEL EG 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9308952	PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9308923	PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9308946	PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9308969	PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9332815	PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9366458	PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9366441	PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9332809	PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9332821	PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9305379	PACLITAXEL MYLAN PHARMA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9305385	PACLITAXEL MYLAN PHARMA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

9278116	PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9308254	PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9278091	PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9278122	PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9239754	PANRETIN 0,1 %, gel
9378504	POTACTASOL 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
9233220	PROLEUKIN 18 M_iu, pdr pr sol pr perf
9233214	PROLEUKIN 18 millions UI, poudre pour solution injectable
9298113	REVLIMID 10 mg, gélule.
9298136	REVLIMID 15 mg, gélule
9298142	REVLIMID 25 mg, gélule.
9298159	REVLIMID 5 mg, gélule
9311948	SIKLOS 1 g, cpr séc
9356170	SIKLOS 100 mg, cpr
9163577	TAXOL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9203058	TEMODAL 100 mg, gélule
9330265	TEMODAL 140 mg, gélule
9330271	TEMODAL 180 mg, gélule
9203064	TEMODAL 20 mg, gélule
9203070	TEMODAL 250 mg, gélule
9203087	TEMODAL 5 mg, gélule
9372743	TEMOZOLOMIDE SUN 100 mg, gélule
9372766	TEMOZOLOMIDE SUN 140 mg, gélule
9372772	TEMOZOLOMIDE SUN 180 mg, gélule
9372789	TEMOZOLOMIDE SUN 20 mg, gélule
9372795	TEMOZOLOMIDE SUN 250 mg, gélule
9372803	TEMOZOLOMIDE SUN 5 mg, gélule
9348420	TEMOZOLOMIDE TEVA 100 mg, gélule
9350546	TEMOZOLOMIDE TEVA 140 mg, gélule
9350552	TEMOZOLOMIDE TEVA 180 mg, gélule
9348437	TEMOZOLOMIDE TEVA 20 mg, gélule
9348443	TEMOZOLOMIDE TEVA 250 mg, gélule
9348466	TEMOZOLOMIDE TEVA 5 mg, gélule
9330963	THALIDOMIDE CELGÈNE 50 mg, gélule.
9182066	TOMUDEX 2 mg, poudre pour solution pour perfusion
9355029	TOPOTECAN HOSPIRA 4 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion
9368836	TOPOTECAN KABI 1 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion
9379917	TOPOTECAN MEDAC 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9379946	TOPOTECAN MEDAC 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9365513	TOPOTECAN MYLAN 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9372482	TOPOTECAN TEVA 4 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion
9404101	VALCHLOR, gel pr appli cutanée, tube 60 g
9318910	VELCADE 1 mg, poudre pour solution injectable
9260010	VELCADE 3,5 mg, poudre pour solution injectable
9182184	VESANOID 10 mg, capsule
9274762	VIDAZA 25 mg/ml, poudre pour suspension injectable
9323791	VINORELBINE ACTAVIS 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9323816	VINORELBINE ACTAVIS 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9325956	VINORELBINE SANDOZ 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9325962	VINORELBINE SANDOZ 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
9123201	ZANOSAR, lyophilisat pour préparation injectable
9153395	ZAVEDOS 10 mg, poudre pour solution pour perfusion

9268508	ZAVEDOS 10 mg/10 ml, solution pour perfusion
9153403	ZAVEDOS 5 mg, poudre pour solution pour perfusion
9268543	ZAVEDOS 5 mg/5 ml, solution pour perfusion
9403478	ZYDELIG 100 mg, cpr
9403478	ZYDELIG 100mg
9403484	ZYDELIG 150 mg, cpr
9403484	ZYDELIG 150mg

Liste des anticancéreux per os délivrés en pharmacie à usage intérieur

CIP	UCD	Libellé UCD
3224740	9043494	HEXASTAT, gélule
5909488	9399334	IBRUVICA 140 mg, gélule
5909494	9399334	IBRUVICA 140 mg, gélule
2795966	9403478	ZYDELIG 100 mg, cpr
2795972	9403484	ZYDELIG 150 mg, cpr
3810231	9298113	REVLIMID 10 mg, gélule
3810248	9298136	REVLIMID 15 mg, gélule
3810254	9298142	REVLIMID 25 mg, gélule
3810225	9298159	REVLIMID 5 mg, gélule
3187275	9009994	BELUSTINE 40 mg, gélule
5909620	9401344	LYNPARZA 50 mg, gélule
2745796	9395796	IMNOVID 1mg, cpr
2745804	9395804	IMNOVID 2mg, cpor
2745810	9395810	IMNOVID 3mg, cpr
2745827	9395827	IMNOVID 4mg, cpr
2741976	9395750	ICLUSIG 15 mg, cpr
2741982	9395767	ICLUSIG 45 mg, cpr
5747471	9203058	TEMODAL 100 mg, gélule
5747494	9330265	TEMODAL 140 mg, gélule
5747519	9330271	TEMODAL 180 mg, gélule
5747459	9203064	TEMODAL 20 mg, gélule
5747531	9203070	TEMODAL 250 mg, gélule
5759505	9203087	TEMODAL 5 mg, gélule
2678597	9372743	TEMOZOLOMIDE 100 mg SUN, gélule
3471668	9348420	TEMOZOLOMIDE 100 mg TEVA, gélule
2678611	9372766	TEMOZOLOMIDE 140 mg SUN, gélule
3471697	9350546	TEMOZOLOMIDE 140 mg TEVA, gélule
2678634	9372772	TEMOZOLOMIDE 180 mg SUN, gélule
3471711	9350552	TEMOZOLOMIDE 180 mg TEVA, gélule
2678574	9372789	TEMOZOLOMIDE 20 mg SUN, gélule
3471645	9348437	TEMOZOLOMIDE 20 mg TEVA, gélule
2678657	9372795	TEMOZOLOMIDE 250 mg SUN, gélule
3471734	9348443	TEMOZOLOMIDE 250 mg TEVA, gélule
2678551	9372803	TEMOZOLOMIDE 5 mg SUN, gélule
3471622	9348466	TEMOZOLOMIDE 5 mg TEVA, gélule
5726776	9330963	THALIDOMIDE 50 mg CELGENE, gélule
3692300	9184906	LANVIS 400mg, cpr
3658697	9182184	VESANOID 10 mg, caps
5657940	9259509	LYSODREN 500mg
3810194	9311948	SIKLOS 1 g, cpr séc
4158057	9356170	SIKLOS 100 mg, cpr
5893706	9403946	CERITINIB 150 mg, gélule
5907733	9355561	HEXALEN 50 mg, gélule
5893623	9402125	IDELALISIB 100 mg, cpr
5893652	9402131	IDELALISIB 150 mg, cpr
2795966	9403478	ZYDELIG 100mg
2795972	9403484	ZYDELIG 150mg

Annexe 3 : Tableau d'équivalence entre les dénominations communes internationales des molécules étudiées et les noms de spécialités

Dénomination commune internationale	Noms de spécialités
Abiratérone	Zytiga®
Afatinib	Giotrif®
Anagrelide	Xagrid®
Anastrozole	Arimidex®
Axitinib	Inlyta®
Bexarotène	Targretin®
Bicalutamide	Casodex®
Bosutinib	Bosulif®
Busulfan	Myleran®
Capécitabine	Xeloda®
Chlorambucil	Chloraminophène®
Crizotinib	Xalkori®
Cyclophosphamide	Endoxan®
Dabrafenib	Tafinlar®
Dasatinib	Sprycel®
Diéthylstilbestrol	Distilbène®
Enzalutamide	Xtandi®
Erlotinib	Tarceva®
Estramustine	Estracyt®
Etoposide	Cell top®
Everolimus	Afinitor®
Everolimus	Votubia®
Exemestane	Aromasine®
Fludarabine	Fludara®
Flutamide	Flutamide®
Géfitinib	Iressa®
Hydroxycarbamide	Hydrea®
Idarubicine	Zavedos®
Imatinib	Glivec®
Lapatinib	Tyverb®
Létrozole	Femara®
Mégestrol	Megace®
Melphalan	Alkeran®
Mercaptopurine	Purinethol®
Nilotinib	Tasigna®
Nilutamide	Anandron®
Pazopanib	Votrient®
Pipobroman	Vercyte®
Procarbazine	Natulan®
Régorafénib	Stivarga®
Ruloxitinib	Jakavi®
Sorafénib	Nexavar®

Sunitinib	Sutent®
Tamoxifène	Nolvadex®
Topotécan	Hycamtin®
Torémifène	Fareston®
Vandetanib	Caprelsa®
Vemurafenib	Zelboraf®
Vinorelbine	Navelbine®
Vismodegib	Erivedge®

Table des matières

Introduction.....	11
-------------------	----

Première partie : la chimiothérapie anticancéreuse orale

I. Classification des médicaments anticancéreux oraux.....	13
1. Cytotoxiques.....	13
2. Hormonothérapies.....	18
3. Thérapies ciblées.....	20
II. Le poids de la chimiothérapie anticancéreuse <i>per os</i> en Alsace – secteur ambulatoire....	22
A. Mise en place d’une étude rétrospective utilisant les bases de données médico-administratives.....	22
1. Critères d’inclusion.....	22
2. Outils utilisés.....	23
a. Base ERASME.....	23
b. Base PHAST.....	23
c. Listes de médicaments anticancéreux.....	23
i. Liste des médicaments anticancéreux (toutes formes confondues) délivrés en secteur ambulatoire.....	23
ii. Liste des médicaments anticancéreux <i>per os</i> délivrés en pharmacie d’officine.....	23
iii. Liste des médicaments anticancéreux (toutes formes confondues) délivrés en rétrocession.....	24
iv. Liste des anticancéreux <i>per os</i> délivrés en rétrocession.....	24
3. Données recueillies.....	25
4. Analyse des données.....	25
B. Consommations et dépenses en médicaments anticancéreux en Alsace en 2014 – secteur ambulatoire.....	25
C. Évolution des consommations et dépenses en médicaments anticancéreux en Alsace entre les premiers semestres 2014 et 2015 – secteur ambulatoire.....	27
D. Analyse des consommations et dépenses en Alsace en 2014 par molécule – secteur ambulatoire.....	28

Seconde partie : mise en évidence des difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses *per os*

I. Contexte.....	32
i. Nausées, vomissements.....	32
ii. Diarrhées.....	32

iii. Mucites	32
iv. Neutropénie	33
v. Thrombopénie	33
vi. Anémie	33
vii. Syndrome main-pied ou erythrodysesthésie palmoplantaire.....	34
viii. Alopecie ou chute de cheveux	34
ix. Atteinte unguéale.....	35
x. Eruptions cutanées, desquamations	35
xi. Hypertension artérielle	35
xii. Fatigue	36
xiii. Bouffées de chaleurs	36
xiv. Autres toxicités.....	37
II. Exploitation des bases médico-administratives de l'Assurance maladie d'Alsace.....	40
A. Objectifs.....	40
B. Méthodologie des études mises en place	40
1. Critères d'inclusion.....	40
2. Outils utilisés	40
3. Données recueillies	40
4. Analyse des données.....	41
a. Etude de l'observance et de la persistance des patients	41
i. Détermination du MPR	41
ii. Nombre de jours sans traitement au terme de la période d'étude	41
iii. Détermination de l'ELPT (Estimated level of persistence with therapy).	42
b. Etude des médicaments anticancéreux non utilisés du fait du décès des patients.....	42
5. Choix méthodologiques	43
a. Détermination des posologies des médicaments anticancéreux <i>per os</i>	43
b. Prise en compte des molécules ayant une indication uniquement dans le cancer.....	43
c. Sélection des médicaments anticancéreux <i>per os</i> disponible en pharmacie d'officine.....	44
d. Sélection des patients ayant eu une délivrance datant de moins d'un mois avant leur décès.....	44
C. Résultats de la première étude ; mise en évidence du défaut d'observance des patients pris en charge par chimiothérapie anticancéreuse <i>per os</i>	44
1. Données générales	44
2. Adhérence au traitement	46
i. Medication possession ratio	46
ii. Patients inobservants – nombre de jours théoriques sans traitement	47
iii. Patients surobservants – conséquences d'une délivrance trop fréquente	48

3. Persistance	50
D. Résultats de la seconde étude ; détermination de la quantité de médicaments anticancéreux per os non utilisés en Alsace du fait du décès « prématuré » des patients....	52
III. Discussion	55
A. Principaux résultats.....	55
B. Observance	56
C. Perte financière	60
D. MANU	61
E. Points forts et limites de l'étude	63
1. Points forts	63
2. Limites	64
IV. Perspectives.....	64
Conclusion	67
Bibliographie.....	69

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : DELON

Prénom : Claire

Née le 8 février 1993 à Strasbourg, France

Mise en évidence des difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses orales : exploitation des bases de données médico-administratives de l'Assurance maladie

Soutenue le 10 juillet 2017 à la faculté de pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre : _____

RESUME

L'étude réalisée a permis de déterminer et d'analyser les difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses orales disponibles dans le secteur ambulatoire ainsi que leurs répercussions économiques. L'observance a été étudiée à l'aide du Medication Possession Ratio (MPR), des jours sans traitements au terme de la période d'étude et de la persistance. Le MPR moyen toute molécule confondue s'élève à 0,86 et atteste d'une bonne observance globale. En évaluant l'observance en fonction de la classe thérapeutique, Le MPR moyen témoigne une meilleure observance des patients sous hormonothérapie, par rapport aux traitements par thérapies ciblées ou médicaments cytotoxiques. La persistance des patients traités de janvier 2014 à juin 2015 s'élève à 87,2%. La recherche de délivrances trop fréquentes a aussi été effectuée permettant d'observer plus de 580 000 jours de traitement délivrés en surplus de façon globale ce qui représente une perte financière de plus de 10 millions d'euros. La perte financière liée à la non utilisation des médicaments anticancéreux oraux du fait du décès des patients s'est élevée à 152 175 euros dont 113 729€ liée aux thérapies ciblées.

Mots clés : Anticancéreux *per os* – Assurance maladie – Bases de données médico-administratives – secteur ambulatoire - MPR

Directeur de thèse : Bruno MICHEL