

## Molécules onéreuses : contraintes et limites

Avec le soutien institutionnel de 

Le 23 octobre dernier, *OncoMagazine* a organisé à Paris une Table Ronde sur le thème des molécules anticancéreuses hors GHS. L'occasion pour une dizaine d'experts de débattre des conditions d'application du Contrat de Bon Usage (CBU) dans les secteurs publics et privés, des limites et des contraintes de ce dispositif.

### L'ENCADREMENT

Ouvrant cette table ronde, Natalie Hoog-Labouret (Département de l'accès aux médicaments innovants, en charge des référentiels de bon usage, INCa) nous a rappelé que « l'usage des molécules anticancéreuses onéreuses hors GHS est restreint à un bon usage, et défini au niveau national par un Référentiel de Bon Usage (RBU). Ces RBU sont définis et publiés conjointement par l'INCa et l'Afssaps après avis de l'HAS ». Elle a insisté sur le fait que ces RBU ne sont pas des recommandations de

pratique mais un classement des situations réglementairement admises sur la base d'une analyse scientifique de la littérature permettant une évaluation du rapport bénéfice/risque afin de justifier la prise en charge financière par l'Assurance Maladie. Ainsi, ils constituent un mécanisme de régulation réglementaire permettant un accès plus rapide et égalitaire aux médicaments innovants.

La première remarque, et non des moindres, de l'ensemble des participants à cette table ronde porte sur un problème de vocabulaire : « référentiel ne doit pas signifier recommandation ou règles de bonne pratique », a insisté Pierre Fumoleau, directeur du CLCC Leclerc de Dijon. Si le mot référentiel est aujourd'hui entré dans les usages, il peut cependant prêter à confusion.

Les RBU définissent par pathologie et par molécule de la liste hors GHS les conditions d'utilisation de bon usage selon deux rubriques : l'Autorisation de Mise sur le

Marché (AMM) et le Protocole Temporaire de Traitement (PTT), qui autorise l'emploi hors AMM de la molécule citée après évaluation du bénéfice/risques par analyse de la littérature publiée. Ce PTT est par nature temporaire (révision annuelle).

Il est rappelé les autres dispositifs réglementaires permettant l'accès aux médicaments et donc aux molécules innovantes en cancérologie dans des conditions de bon usage :

- la fourniture d'une molécule non mise sur le marché par une firme dans le cadre d'un essai clinique ;
- la fourniture d'une molécule non mise sur le marché dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

### LE CONTEXTE LÉGISLATIF

Natalie Hoog-Labouret a enfin rappelé le contenu de l'article 47 de la Loi de Finance sur la Sécurité Sociale 2009 et plus particulièrement l'arrêté du 18 février 2009 qui

Référentiels	Publication	Actualisation (annuelle pour les mises à jour complètes)
Cancers digestifs	Janvier 2007	Mai 2009 : mise à jour complète Prévue au 2 <sup>e</sup> semestre 2010
Cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins	Juillet 2007	Avril 2009 : Mise à jour complète Juillet 2009 : révision d'AMM de Gemzar® Septembre 2009 : révision d'AMM d'Alimta® Prévue au 1 <sup>er</sup> semestre 2010
Cancers du sein	Août 2008	Mars 2009 : fiches Herceptin® et Taxotère® Juillet 2009 : révision d'AMM de Gemzar® Mise à jour complète prévue pour le 1 <sup>er</sup> trimestre 2010
Cancers hématologiques de l'adulte	Décembre 2008	Prévue pour le 1 <sup>er</sup> semestre 2010
Cancers gynécologiques	Mars 2009	Juillet 2009 : révision d'AMM de Gemzar® Prévue pour le 1 <sup>er</sup> semestre 2010
Cancers urologiques	Juillet 2009	Prévue pour le 2 <sup>e</sup> semestre 2010
Cancers ORL	Juillet 2009	Prévue pour le 2 <sup>e</sup> semestre 2010
Cancers pédiatriques	Prévue au 1 <sup>er</sup> semestre 2010	Au moins annuelle
Tumeurs rares	Prévue au 1 <sup>er</sup> semestre 2010	Au moins annuelle

fixe à 10 % le taux prévisionnel d'évolution des dépenses en 2009 des spécialités pharmaceutiques, produits et prestations facturés en sus. En cas de dépassement non justifié, il est prévu : un plan d'action de maîtrise des dépenses de un an, une analyse interétablissement et interrégionale des prescriptions et une analyse des prescriptions hors RBU. Certains regrettent d'ailleurs que ce point lié au dépassement budgétaire ne tienne pas compte des avancées scientifiques des différentes molécules et d'un système de régulation qui n'est pas assez rapide.

Avocat à la Cour de Paris, Me Isabelle Lucas-Baloup est spécialisée dans le droit de la santé. À ce titre, elle a rappelé quelques textes quant à la liberté de prescription des médecins : « *une liberté encadrée, surveillée* », avec une possibilité pour le patient d'en contester la pertinence ultérieurement. L'avocat a souligné l'étendue du droit pour le patient d'être informé non seulement sur les différents traitements qui lui sont proposés mais aussi sur les autres solutions possibles, même si elles ne sont pas disponibles dans l'établissement où exerce le médecin

concerné. Maître Lucas-Baloup a enfin souligné la difficile relation entre un établissement, contraint par un CBU, et un médecin, libre de ses prescriptions. C'est d'ailleurs sur ce point que ce sont manifestés bon nombre des participants à cette Table Ronde, estimant que selon le contexte, établissement privé ou public, les conditions de respect des CBU et l'autonomie des prescripteurs n'étaient pas les mêmes, certains cancérologues vivant ces RBU et ce taux de 10 % comme des « *contraintes inacceptables dans la lutte contre le cancer qui doit être sans concession* ».

« *La liberté de prescription impose d'organiser la traçabilité, d'apporter la preuve de l'évaluation bénéfiques/risques et de l'information apportée aux patients* », a résumé Me Lucas-Baloup. « *Aujourd'hui, la plupart des décisions thérapeutiques sont prise lors de RCP, ce sont des réflexions collégiales dont il faut garder la trace si l'on veut justifier une décision de prescription qui au final ne repose plus que sur les épaules d'un seul médecin* », a remarqué Pierre Marti, du CHU de Nîmes. Rappelons tout de même que jusqu'à présent, les problèmes de non-respect du CBU sont imputables à des défauts de séquence concernant la chaîne du médicament (prescription, dispensation, administration) et aux aspects sécuritaires (amélioration du suivi grâce à l'informatisation) plutôt qu'à une surconsommation

### Le contexte :

#### Faciliter l'accès aux traitements par molécules innovantes

(Mesure 21.1 du Plan Cancer 2009-2013)

L'élaboration et la mise à jour des référentiels nationaux de bon usage en cancérologie (RBU) doivent se poursuivre et leur application doit s'imposer sur tout le territoire. L'accessibilité aux molécules innovantes a cependant un coût important, dont 60 % relève des anticancéreux. La Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) 2009, en instaurant de nouvelles modalités de régulation et un taux prévisionnel d'évolution des dépenses liées à ces spécialités, signe la volonté nationale de garantir l'accès à ces traitements, lorsqu'ils sont prescrits dans un contexte de bon usage, mais aussi l'engagement dans la maîtrise d'évolution de ces dépenses au sein des établissements de santé.

- Actualiser, au moins annuellement, la liste hors GHS des molécules innovantes et coûteuses.
- Appliquer et suivre de façon obligatoire au niveau régional les RBU, qui concerneront toutes les pathologies et seront actualisés au moins chaque année, publiés et diffusés sans délais. Y intégrer l'évolution des dépenses.
- Intégrer dans le rapport annuel de l'INCa un rapport de situation sur les molécules anticancéreuses.
- Développer des études cliniques sur les traitements, en particulier dans les situations métastatiques, afin d'analyser leurs rapports bénéfiques/risques et coût/utilité pour les malades et publier des référentiels sur les cancers métastatiques réfractaires (HAS-INCa).
- Réaliser des études pharmaco-économiques pour mieux évaluer le bénéfice et les risques liés à l'utilisation des nouvelles molécules en post-AMM et pour mieux connaître les rapports bénéfice-risque et coût-utilité de ces nouvelles molécules en cancérologie (Afssaps-HAS).
- Suivre les ATU nominatives par le développement des protocoles d'utilisation thérapeutique (PUT), le recueil d'informations pour les molécules anticancéreuses en Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et la production de guides sur le recours aux ATU nominatives (Afssaps).
- Faire accéder au financement des molécules de la liste hors T2A les établissements qui participent, en tant qu'établissements associés, à la prise en charge des malades atteints de cancer.

Pilote de l'action : DSS.

Copilotes : DHOS, INCa.

En partenariat avec les acteurs concernés.

### DIFFICULTÉS ÉTHIQUES

Cette complexe situation juridique n'est pas sans poser quelques problèmes éthiques pour les oncologues. En effet repose sur eux une double contrainte, celle de la santé publique, qui signifie « *optimisation des ressources pour un bénéfice maximum pour la population des patients, et une dimension singulière qui vise une optimisation des ressources pour un patient donné pour un bénéfice individuel maximal et tout cela dans une enveloppe financière fermée* », résume Pierre Marti. Ainsi, la signature d'un CBU par établissement de santé place ses praticiens dans certains conflits de valeurs alors même qu'ils n'ont pas, eux mêmes, signés ce CBU.

Pour le pharmacien, la situation est différente. Presque toujours salarié d'un ▷▷

▷▷ établissement, il travaille donc avec un lien de subordination et se trouve au cœur du dispositif du CBU. « *Cela demande beaucoup de temps et d'implication, insiste Martine Poivre, pharmacienne à la clinique Lambert (La Garenne Colombes). Nous participons à la sensibilisation et l'information des praticiens et intervenons à chaque étape du CBU : traçabilité des prescriptions et des argumentaires appuyant celles-ci, informatisation du circuit du médicament, suivi de la consommation hors GHS... notre implication ne cesse de croître. Et pour l'instant nous n'avons aucune idée de la façon dont notre responsabilité peut être mise en cause en cas de non-respect du CBU.* »

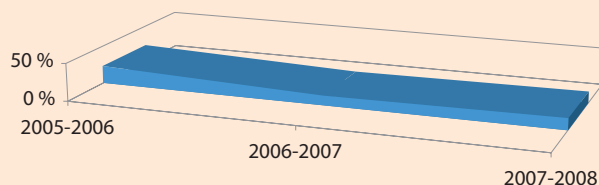
### RÉFLEXIONS SUR L'ÉVOLUTION DES RBU

Véronique Trillet-Lenoir, du CHU de Lyon, a rappelé « *les nombreux avantages de ces RBU : il ne faut pas perdre de vue qu'ils ont été créés pour favoriser l'accès d'un maximum de malades aux molécules innovantes, pour harmoniser les prescriptions et lutter ainsi contre la disparité régionale tant dénoncées par ce nouveau Plan Cancer. Par ailleurs, ils promeuvent une médecine basée sur l'évidence et ce ne peut être que profitable pour notre discipline.* »

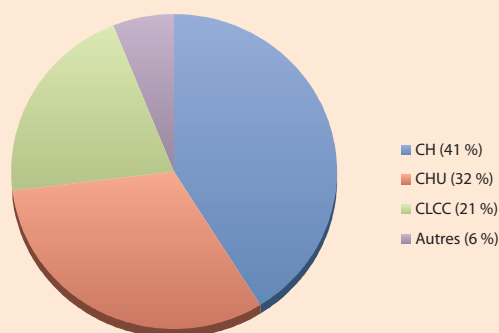
Tous les participants à cette Table Ronde ont souligné à quel point il était dommageable pour les patients que les tumeurs rares et les cancers métastatiques ne soient pas encore visés par ces RBU. Dans le cadre d'un Plan Cancer II, la plupart des experts attendent par ailleurs un renforcement et de nouvelles recommandations quant aux RBU. Il est essentiel que ce mécanisme perdure même si certains préféreraient voir ces molécules onéreuses réintégrer le GHS. Mais pour cela, la liste des molécules en sus et les PTT doivent être réévalués régulièrement,

### Dépenses en médicaments onéreux et innovants, hors secteur privé (Rapport sur la situation de la chimiothérapie des cancers en 2009 publié par l'INCa)

- Coût total des molécules onéreuses hors GHS en 2008 : 1 668 milliard € dont traitements anticancer : 974 millions € (soit 58 %).
- Entre 2007 et 2008, le coût des molécules onéreuses hors GHS en cancérologie a augmenté de 15 %, contre 13 % entre 2006 et 2007 et 23 % entre 2005 et 2006.



- Les dépenses en anticancéreux les plus élevées concernent la classe des cytostatiques entre 2004 et 2006 mais à partir de 2007 leur coût tend à s'équilibrer avec celui des produits de biothérapies (47,8 % contre 46,5 % sur la part totale en anticancéreux).
- En 2008, cinq molécules ou classe (taxanes) représentent à elles seules 66 % des consommations en anticancéreux. Ainsi, 3 cytostatiques (Taxol® 12 %, Alimta® 6 % et Campto® 6 %) représentent 24 % des coûts et 4 biothérapies (Mabthera® 17 %, Avastin® 16 %, Herceptin® 14 %, Erbitux® 7 %) représentent 51 % du coût total des anticancéreux remboursés hors GHS.
- Répartition des dépenses d'anticancéreux remboursés hors GHS par type d'établissement en 2007 (hors secteur privé) : Centres hospitaliers 41 %, Centres hospitaliers universitaires 32 %, Centres de Lutte Contre le Cancer 21 %, Participants au Service Public Hospitalier et Autres 6 %.



certaines molécules devraient pouvoir en sortir. « *Les RBU souffrent de leur complexité, de leur rythme de réactualisation et d'une vision non stratégique d'un point de*

*vue thérapeutique* », a résumé Véronique Trillet-Lenoir. ●

Émilie Gillet

*Ont participé au débat* : Pascale Bernard (pharmacienne à la clinique de l'Union, Saint-Jean, Haute-Garonne) Edwige Bourstyn (Centre des Maladies du Sein, Hôpital Saint-Louis à Paris, membre de l'Espace Éthique de l'AP-HP, administratrice d'Europa Donna France), Isabelle Lucas-Baloup (avocate à la Cour de Paris, spécialisée dans le droit de la santé), Martine Poivre (pharmacienne à la clinique Lambert, La Garenne Colombes) Natalie Hoog-Labouret (en charge des RBU, département de l'accès aux médicaments innovants de l'INCa), Véronique Trillet-Lenoir (CHU de Lyon), Pierre Fumoleau (directeur général du Centre de Lutte Contre le Cancer Georges-François Leclerc à Dijon, vice-président de l'Union Nationale des CLCC), Pierre Marti (CHU Nîmes), Gérard Parmentier (secrétaire national de l'UNHPC), Daniel Serin (Clinique Sainte-Catherine, Avignon).