Résomedit
Le réseau des OMéDITs

Juin 2021

Traitement du cancer du sein : analyse qualitative des prescriptions hors AMM hors RTU des médicaments de la liste en sus

RESOMEDIT

Année 2019

Contact RESOMEDIT : coordonnateurs@resomedit.fr

1. Contexte

En 2019, selon les données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et analysées par les OMEDIT, le total des dépenses accordées en médicaments hors groupe homogène de séjour (GHS) s'est élevé à **3,9 milliards €** pour l'ensemble des établissements de santé de France ayant une activité de médecine chirurgie et obstétrique (MCO) et d'hospitalisation à domicile (HAD).

Les dépenses rattachées au code indication de la liste en sus (LES) « I999999 » (comprenant les prescriptions hors AMM hors RTU[1]) ont représenté quant à elles en 2019, pour la France entière, un total de **743,9 millions €** (tous médicaments et pathologies confondus), soit 18,7 % des dépenses totales en médicaments de la LES.

Le cancer du sein représente, après le cancer bronchique non à petites cellules, le deuxième cancer en termes de dépenses en médicaments hors GHS pour les indications d'AMM inscrites sur la LES, soit un montant total national de **367,7 millions €** pour l'année 2019.

Ce montant représente près de **12 %** du montant total des dépenses d'indications d'AMM inscrites sur la LES tous médicaments et pathologies confondus (**3,1 milliards € en 2019**).

En lien avec le travail précédemment mené au niveau national et régional sur l'analyse médico-économique des pratiques d'utilisation des médicaments de la LES sur l'année 2019, une analyse qualitative approfondie a été menée par le RESOMEDIT sur les situations hors AMM hors RTU dans la prise en charge du cancer du sein par les médicaments hors GHS.

L'objectif de ce travail est, au-delà de l'analyse quantitative des situations codées en I999999 sur le PMSI, de cartographier et d'analyser les situations hors AMM hors RTU dans la prise en charge du cancer du sein, présentes respectivement au niveau national et de chaque région.

[1] Hors Autorisation de Mise sur le Marché hors Recommandation Temporaire d'Utilisation

2. Méthodologie

Ce travail de synthèse a été mené à partir des éléments qualitatifs transmis par les établissements de santé aux OMEDIT afin d'argumenter les situations hors AMM hors RTU, en lien avec les engagements contractuels du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES).

Les données recueillies et transmises par les établissements de santé concernent uniquement les protocoles de chimiothérapie anticancéreuse intégrant au moins un médicament hors GHS.

La période d'analyse présentée dans cette synthèse concerne l'année 2019.

Source des données : données OMEDIT hors AMM hors RTU – argumentaires des prescriptions hors AMM hors RTU transmis par les établissements de santé

Recueil des données : OMEDIT de 14 régions : Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne, Centre Val-de-Loire, Grand Est, Hauts-de-France, Ile-de-France, Martinique, Normandie, Nouvelle-Aquitaine et Guadeloupe, Occitanie, Pays de la Loire, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Réunion

Synthèse et analyse des données nationales : un travail approfondi d'harmonisation et de standardisation des situations hors AMM hors RTU de chaque région a été réalisé par l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine Guadeloupe en lien avec les OMEDIT Bourgogne Franche-Comté, Centre Val-de-Loire, Hauts-de-France et Occitanie, dans un objectif de vision nationale harmonisée.

Les données présentées dans ce document étant issues d'un recueil déclaratif par les établissements de santé de 14 régions sur 17, l'analyse n'a pas vocation à être exhaustive mais à recenser les typologies de situations et le nombre de régions dans lesquelles elles ont été déclarées.

Ce document comporte, au-delà de l'analyse des situations hors AMM hors RTU, une description des situations ne correspondant pas à des situations hors AMM hors RTU, mais dont le descriptif et l'argumentaire ont été adressés par les établissements de santé à leur OMEDIT au titre du codage LES « I999999 ».

3. Résultats

3.1 Données globales hors AMM hors RTU dans le cancer du sein

En 2019, à partir des éléments déclarés par les établissements de santé de chaque région répondante, 42 situations hors AMM hors RTU distinctes ont été identifiées pour des médicaments hors GHS dans la prise en charge du cancer du sein.

Une occurrence correspond au relevé d'une situation hors AMM hors RTU identifiée au moins une fois dans une région. Au total, 149 « occurrences » ont été dénombrées dans 14 régions.

La répartition du nombre de situations hors AMM hors RTU distinctes déclarées par région est présentée dans la figure 1.

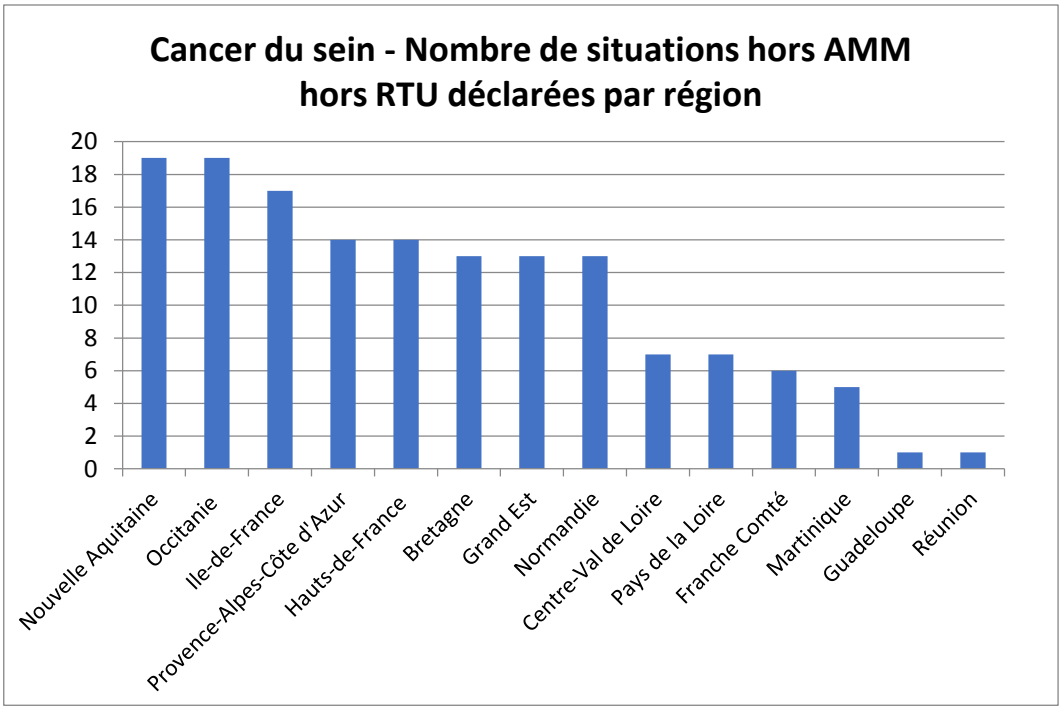

Figure 1 : Cancer du sein - Répartition du nombre de situations hors AMM hors RTU déclarées par région – Année 2019

3.2 Données détaillées des situations hors AMM hors RTU selon le stade du cancer du sein

La répartition des prescriptions hors AMM hors RTU selon le stade du cancer du sein est la suivante (figure 2) :

- 36 situations sont rencontrées au stade métastatique ou avancé (soit 86% des situations)
- 5 situations au stade adjuvant (12%)
- 1 situation au stade néoadjuvant (2%)

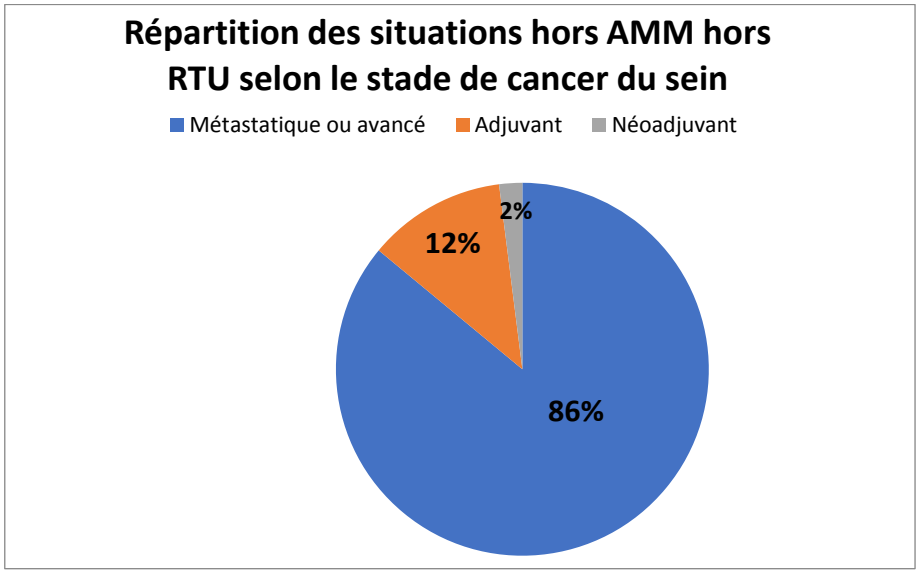

Figure 2 : Répartition des situations hors AMM selon le stade du cancer du sein

3.3 Description du motif des situations hors AMM hors RTU

Un travail approfondi de standardisation des motifs de prescription hors AMM hors RTU a été mené par le RESOMEDIT afin de classer chacune des situations rencontrées dans le cancer du sein.

Les motifs des situations cliniques hors AMM hors RTU déclarées sont les suivants :

- Association avec une spécialité intra-GHS non prévue par l'indication d'AMM inscrite sur la LES (motif le plus fréquemment retrouvé : 21 situations concernées)
- Association avec une spécialité de la liste en sus non prévue par l'indication d'AMM inscrite sur la LES (2 situations)
- Pas d'association à un médicament prévu dans l'indication de l'AMM (3 situations)
- Situation clinique non prévue par l'AMM (5 situations)
- Ligne de traitement (7 situations)
- Rythme d'administration (1 situation)
- Voie d'administration (2 situations)

A noter qu'une situation relève à la fois du motif « ligne de traitement » et du motif « pas d'association à un médicament prévu dans l'indication de l'AMM ».

La répartition en pourcentage des motifs des situations cliniques hors AMM hors RTU est illustrée dans la figure 3 :

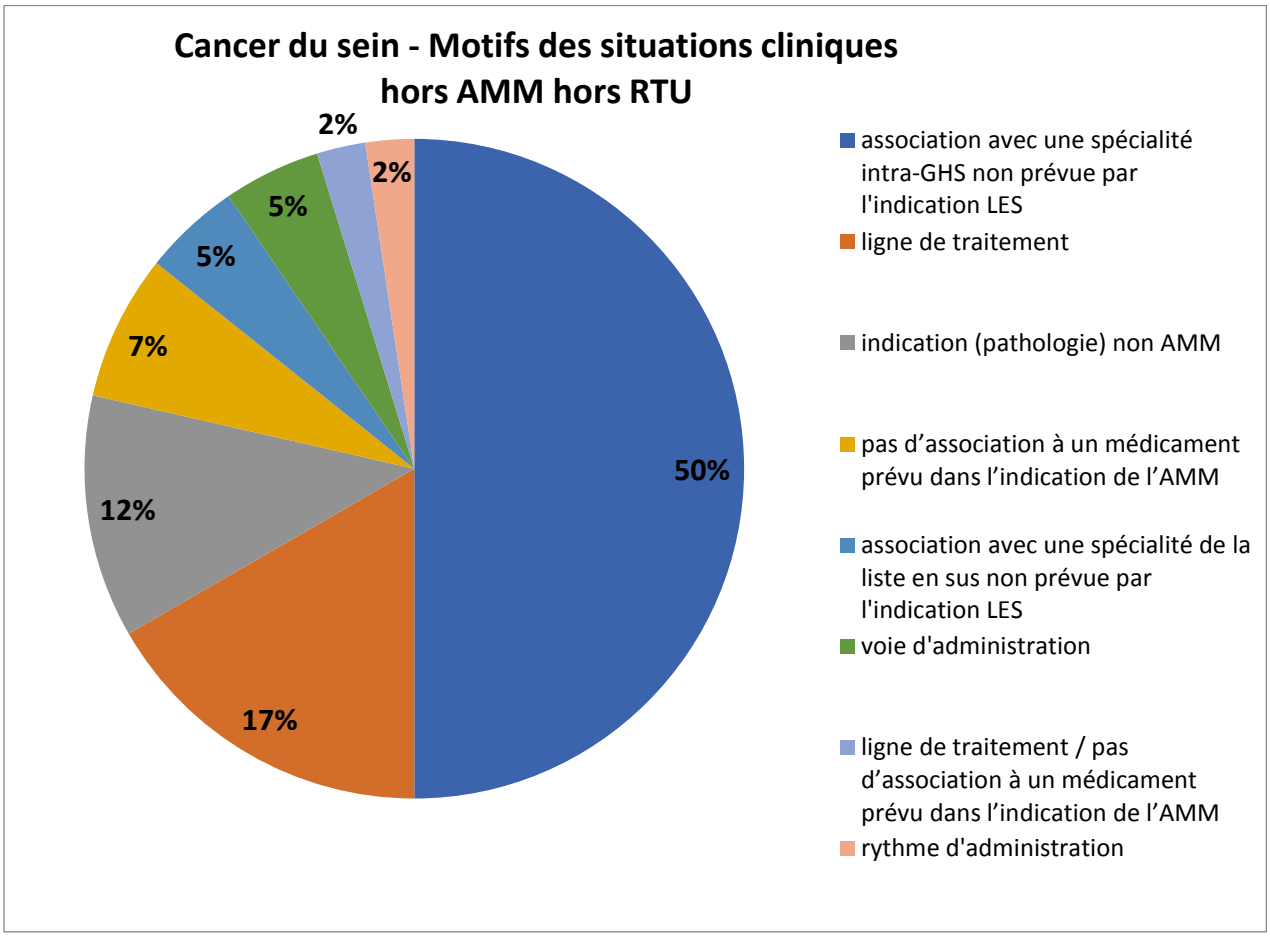

Figure 3 : Répartition des motifs des situations cliniques hors AMM hors RTU pour les médicaments hors GHS dans les cancers du sein

3.4 Données détaillées par médicament hors GHS et protocole

La figure 4 reprend les huit médicaments hors GHS concernés par les prescriptions hors AMM hors RTU déclarées dans les cancers du sein, avec par ordre d'effectif décroissant : trastuzumab, pertuzumab, doxorubicine liposomale, bevacizumab, eribuline, doxorubicine liposomale pegylée, pembrolizumab et trastuzumab emtansine.

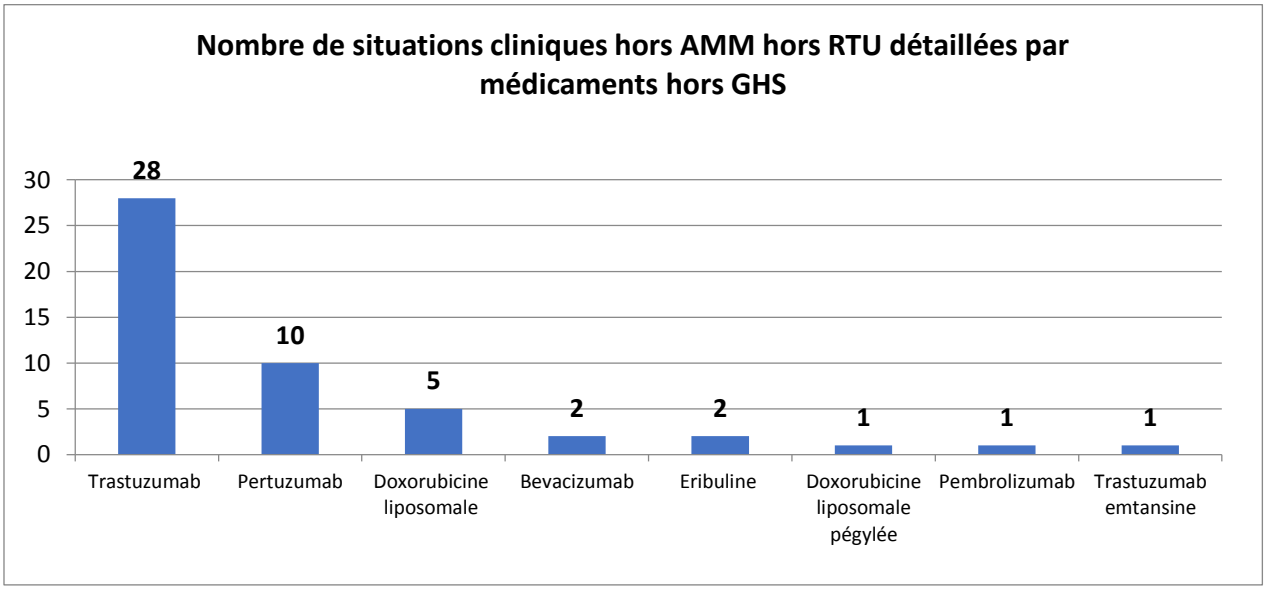

Figure 4 : Détail des médicaments hors GHS identifiés dans les protocoles hors AMM hors RTU et nombre de situations cliniques correspondantes

Ces médicaments font partie de l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer du sein au regard de leurs AMM, excepté le pembrolizumab qui est retrouvé dans une seule région.

Le tableau 1 détaille les huit situations hors AMM hors RTU les plus fréquentes, en nombre de régions concernées. Celles-ci sont rencontrées dans au moins la moitié des régions (7/14).

La fréquence de ces protocoles dans une majorité de régions pose la question d'un besoin non couvert par les indications d'AMM existantes.

A contrario, 16 situations n'ont qu'une seule occurrence.

Parmi les 42 situations hors AMM hors RTU déclarées dans la prise en charge du cancer du sein, la totalité (100%) présente un argumentaire bibliographique ou clinique.

La moitié des situations déclarées (n=21) concerne des protocoles présentant une association avec une spécialité intra-GHS non prévue par l'indication d'AMM inscrite sur la LES, notamment : association à navelbine, gemcitabine, capécitabine, cyclophosphamide, paclitaxel en remplacement du docétaxel.

Tableau 1 : Situations hors AMM hors RTU les plus fréquemment rencontrées

Protocole	Libellé de l'indication	Motif du hors AMM hors RTU	Nombre de régions ayant déclaré la situation
TRASTUZUMAB + vinorelbine	Cancer du sein métastatique ou avancé - association trastuzumab et vinorelbine, quelle que soit la ligne de traitement	Association avec une spécialité intra-GHS non prévue par l'indication LES	10
TRASTUZUMAB + paclitaxel	Cancer du sein métastatique ou avancé - association trastuzumab et paclitaxel, au-delà de la 1ère ligne	Ligne de traitement	10
TRASTUZUMAB + paclitaxel	Cancer du sein en traitement adjuvant - association trastuzumab et paclitaxel hebdomadaire en 1ère ligne	Rythme d'administration	9
TRASTUZUMAB + capecitabine	Cancer du sein métastatique ou avancé - association trastuzumab et capécitabine, quelle que soit la ligne de traitement	Association avec une spécialité intra-GHS non prévue par l'indication LES	9
PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB + paclitaxel	Cancer du sein métastatique ou avancé - association pertuzumab, trastuzumab et paclitaxel en 1ère ligne	Association avec une spécialité intra-GHS non prévue par l'indication LES	9
TRASTUZUMAB	Cancer du sein métastatique ou avancé - traitement par trastuzumab en monothérapie	Ligne de traitement / Suppression d'un médicament par rapport à l'indication d'AMM	8
ERIBULINE + TRASTUZUMAB	Cancer du sein métastatique ou avancé - traitement par éribuline et trastuzumab, quelle que soit la ligne de traitement	Association avec une spécialité de la liste en sus non prévue par l'indication LES	7
TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB	Cancer du sein métastatique ou avancé : traitement par pertuzumab et trastuzumab IV en maintenance après une chimiothérapie autre que docétaxel	Pas d'association à un médicament prévu dans l'indication de l'AMM	7

Le détail de la totalité des situations hors AMM hors RTU transmises dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein, ainsi que leurs argumentaires, est présenté dans le fichier Excel joint.

3.5 Focus sur les situations codées I999999 et ne relevant pas d'une situation hors AMM hors RTU

Certaines régions ont transmis, en complément des situations hors AMM hors RTU, des situations dont le descriptif et l'argumentaire ont été adressés par les établissements de santé à leur OMEDIT au titre du codage I999999.

Huit situations cliniques sont concernées.

Parmi elles, deux catégories de situations sont à distinguer :

- Situations éligibles au codage I999999 en application de la *notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus*[2] :

  Deux situations sont concernées, il s'agit d'AMM « miroirs »[3] du trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique ou avancé :

[2] Dernière version juin 2021 : lien

- ✓ en association au pertuzumab et docétaxel, en 1ère ligne
- ✓ en association au lapatinib

Les justifications des AMM « miroirs » ne sont pas remontées dans toutes les régions par les établissements de santé aux OMEDIT puisqu'elles ne relèvent pas d'une réelle situation hors AMM hors RTU.

Le RESOMEDIT renouvelle la demande de disposer de codes spécifiques pour ces indications d'AMM « miroir ». En effet, ces situations majorent artificiellement le taux de I999999.

Ces codes spécifiques permettraient une meilleure visibilité et prise en compte de ces situations de prescription, avec un recentrage du codage I9999999 sur les seules prescriptions hors AMM hors RTU.

- Codage I999999 non autorisé (erreur de codage) :

  En application de la notice nationale précédemment citée, certaines situations ne devraient pas relever d'un codage I999999 et ont été codées à tort par des établissements de santé.

  Le tableau 2 détaille les six situations concernées.

Tableau 2 : Relevé des situations cliniques relevant d'un codage I999999 non autorisé

Médicament	Situation clinique	Commentaires
Bévacizumab	Traitement par bévacizumab en association au paclitaxel dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou avancé, triple négatif	Cette situation correspond à une prise en charge dérogatoire ASMR V (Avis CT du 13/04/2016), à coder dans le FICHCOMP ATU
	Traitement par bévacizumab en monothérapie dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou avancé	Cette situation correspond à une maintenance de l'association bévacizumab – paclitaxel : • Si initiation de traitement antérieure au 1/09/2016 : à coder avec le code indication I000408 (prise en charge dérogatoire en sus) • Si initiation de traitement ultérieure au 1/09/2016 : à coder avec le code indication I000034 (non pris en charge en sus des GHS)
Pertuzumab / Trastuzumab	Traitement par pertuzumab en association au trastuzumab et au paclitaxel dans la prise en charge du cancer du sein néoadjuvant	Ces situations correspondent à une indication AMM non agréée aux collectivités (Avis de la Commission de Transparence HAS, juillet 2016, défavorable), non prise en charge en sus
	Traitement par pertuzumab en association au trastuzumab et au docétaxel dans la prise en charge du cancer du sein néoadjuvant	
	Traitement par pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie (docétaxel et carboplatine (TCH)) dans la prise en charge du cancer du sein adjuvant	
Pertuzumab / Trastuzumab / Paclitaxel / Doxorubicine liposomale	Traitement par pertuzumab en association au trastuzumab, paclitaxel et doxorubicine liposomale (Myocet®) dans la prise en charge du cancer du sein néoadjuvant	Cette situation hors AMM fait référence à une indication non remboursée en sus des GHS (stade néoadjuvant)

[3] Indication d'AMM attribuée pour un médicament A en association à un médicament B – le médicament B ne dispose pas d'AMM en association au médicament A *(source : notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus)*

Par ailleurs, des variations de codage I999999 peuvent apparaitre selon les régions, notamment concernant les situations hors AMM hors RTU relevant d'associations avec des médicaments intra-GHS différents de l'indication d'AMM qui relèvent de pratiques courantes (exemple : cancer du sein en traitement adjuvant : association trastuzumab et paclitaxel hebdomadaire en 1ère ligne).

Des différences de codage sont également relevées pour les traitements par :

- pertuzumab en association au trastuzumab *voie sous cutanée (SC)* et docétaxel
- ou par Trastuzumab *voie SC* en association à un inhibiteur de l'aromatase

Ils sont déclarés en I999999 par certaines régions, du fait d'une étude pivot réalisée avec le trastuzumab *voie intraveineux (IV)*, ou déclarés par d'autres régions avec le code indication de l'AMM correspondant (I000271 et I000162) indépendamment de la voie d'administration.

Un travail d'harmonisation devrait être réalisé afin d'améliorer l'analyse des situations déclarées en région.

4. Conclusion – perspectives

Cette analyse a été réalisée à partir du travail mené par les OMEDIT dans le suivi et l'analyse des prescriptions hors AMM hors RTU et de leurs argumentaires transmis par les établissements de santé.

Elle permet de cartographier et d'analyser les situations hors AMM hors RTU dans la prise en charge du cancer du sein, dans chaque région et au niveau national, au-delà des seules données quantitatives disponibles à partir du codage I999999.

Les 42 situations déclarées hors AMM hors RTU dans la prise en charge du cancer du sein sont argumentées dans 100% des cas (149 occurrences) par des références bibliographiques et/ou arguments cliniques. La majorité de ces situations (86%) concerne le stade métastatique.

Huit médicaments hors GHS sont concernés par les prescriptions hors AMM hors RTU : trastuzumab, pertuzumab, doxorubicine liposomale, bevacizumab, eribuline, doxorubicine liposomale pegylée, pembrolizumab et trastuzumab emtansine.

La moitié des situations déclarées implique des protocoles présentant une association avec une spécialité intra-GHS non prévue par l'indication d'AMM inscrite sur la LES.

Ce travail d'analyse a nécessité une harmonisation des situations relevées dans chaque région et une standardisation des motifs des situations hors AMM hors RTU dans un objectif de vision partagée des pratiques entre régions.
A ce stade, des méthodologies de recueil différentes entre les régions n'ont pas permis une restitution en nombre de patients concernés par ces situations hors AMM hors RTU.

Les OMEDIT, fortement impliqués dans cette démarche de suivi qualitatif des prescriptions hors AMM hors RTU en lien avec le précédent contrat de bon usage et le CAQES actuel, souhaitent poursuivre ces travaux. Ceux-ci resteraient en cohérence avec les nouveaux dispositifs d'accès précoce et compassionnel tels que figurant dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2021, et avec l'expérimentation du financement des molécules onéreuses en cours au niveau national.

Compte-tenu de la fin en 2021 du volet obligatoire du CAQES actuel qui comporte des engagements sur le suivi des prescriptions hors AMM hors RTU applicables à l'ensemble des établissements de santé, le RESOMEDIT s'est mobilisé sur l'élaboration d'un indicateur régional « liste en sus médicaments » dans le cadre de la préparation du nouveau dispositif de contractualisation 2022.

En parallèle, il semble opportun que soient menées des réflexions visant à intégrer le recueil des prescriptions hors AMM hors RTU au dispositif PMSI afin d'harmoniser et d'optimiser le recueil à l'instar de la codification des indications LES, en lien avec le recueil mis en œuvre dans l'expérimentation article 51 en cours.
Le RESOMEDIT est disposé à contribuer à ces réflexions.

L'accompagnement des établissements de santé par les OMEDIT sera poursuivi dans un objectif d'appropriation et d'amélioration du codage, notamment pour les situations codées à tort en I999999.

Cette analyse sera étendue à d'autres pathologies ; des travaux sont déjà engagés sur les médicaments utilisés dans le traitement des maladies rares, en dermatologie ainsi que sur les immunoglobulines.