

ECONOMIE DE SANTÉ DES IMMUNOTHÉRAPIES

Dr MURIEL DAHAN

DIRECTRICE DES RECOMMANDATIONS ET DU MÉDICAMENT DRM DE L'INSTITUT NATIONAL DE CANCER INCA

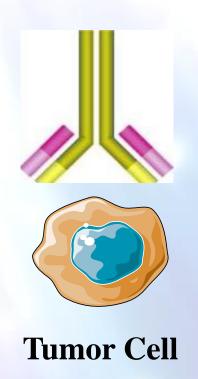
PAS DE CONFLIT D'INTÉRÊTS

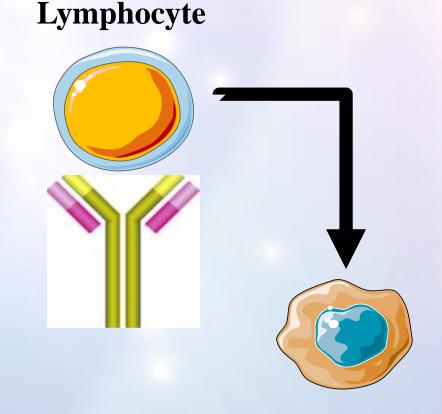
CARREFOUR DE PATHOLOGIE 20 NOVEMBRE 2017



Paradigm Shift in Cancer Therapy

Historical Paradigm: Targeting Tumor Cells New Paradigm: Targeting Immune Cells



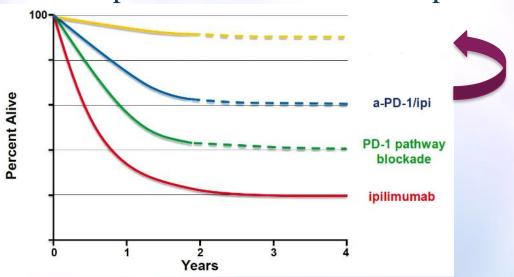




Biomarqueurs prédictifs

Un besoin majeur pour les IT => identifier des biomarqueurs :

o de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle



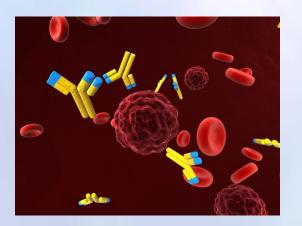
o de toxicité à ces traitements (patients hyper-progresseurs)



Expression de PDL1

AMM du pemprolizumab en première ligne dans le cancer du poumon chez les patients PDL1+ (score de proportion tumorale (TPS) \geq 50 %.)

- ⇒ Utilisation en routine clinique de l'expression de PDL1
- ⇒ Environ 20 000 patients / an (cf activité plateformes de génétique moléculaire pour les tests EGFR et ALK)





Implémentation en routine clinique de la recherche de l'expression de PDL1

Quels enjeux?

Organisation : circuits des prélèvements et des résultats

Assurance qualité

Financement





Quelle organisation?

- Test par immunohistochimie => réalisé par l'ensemble des pathologistes du territoire
- « KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥50% tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations. »
- ⇒ organiser le circuit des prélèvements entre plateformes de génétique moléculaire et pathologistes locaux pour :
 - que le délai de rendu des résultats soit compatible avec le traitement des patients
 - gérer au mieux la quantité de prélèvement disponible pour chaque patient, biopsies de petite taille



Assurance qualité

1) Quels anticorps utiliser?

- Anticorps différents utilisés dans les essais cliniques (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab)
- Seuils de positivité différents
- Co-existence de trousses diagnostiques CE-IVD et d'anticorps concentrés utilisables dans des techniques « maison »
- Pas de recommandation de la part de l'EMA sur l'anticorps et la technique
- => Mise en place d'un groupe de travail avec les pathologistes des plateformes de génétique moléculaire, la SFP et l'AFAQAP
 - ✓ Etudes de concordance des anticorps dans plusieurs localisations tumorales
 - ✓ Publication prochaine des résultats pour le cancer du poumon
- 2) Rédiger des guides d'aide à l'interprétation des résultats
- 3) Organiser des sessions de formation/information
- 4) Mettre en place des campagnes d'évaluation externe de la qualité

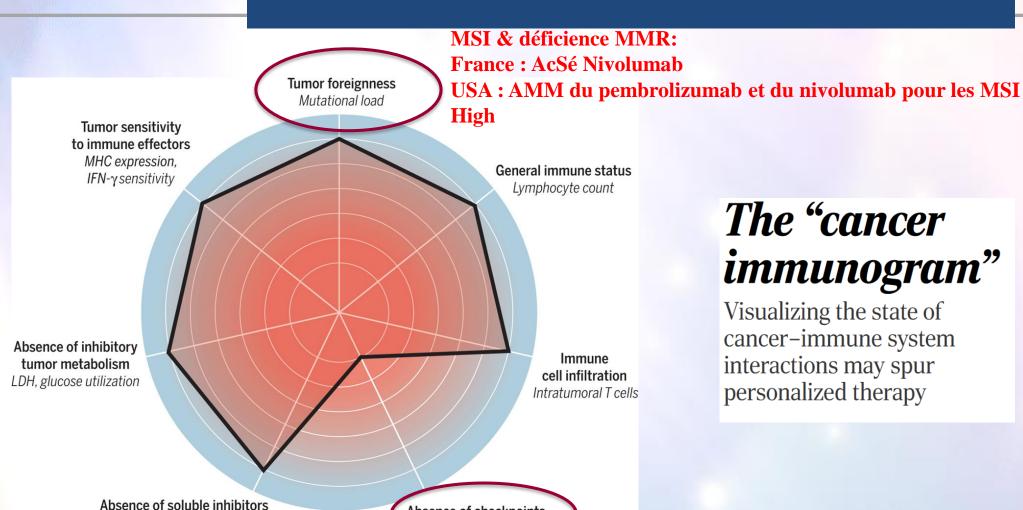


Autres biomarqueurs prédictifs susceptibles d'entrer en routine clinique

Expression PD-L1

Cancer du poumon

AMM pembrolizumab,



Absence of checkpoints

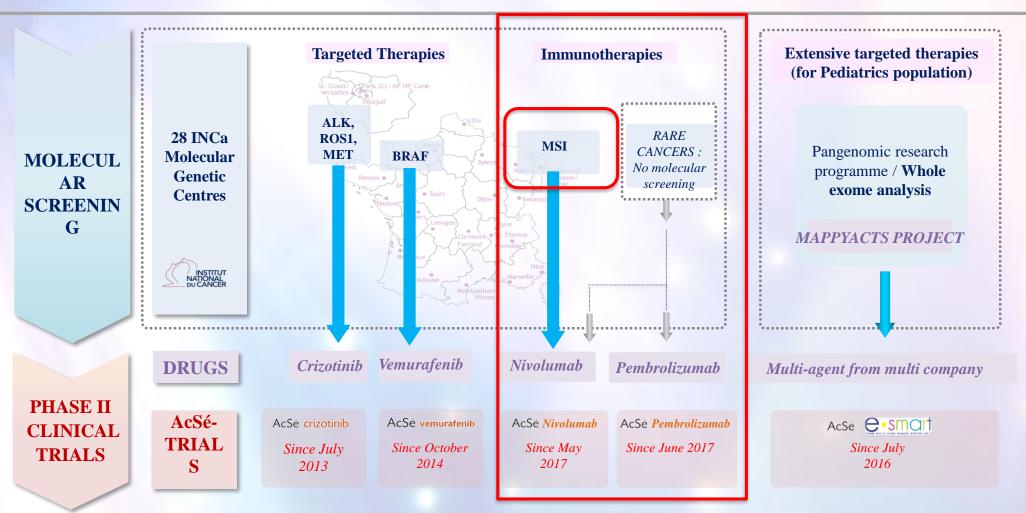
PD-L1

Blank et al. Science 2016; 352:658-660

IL-6, CRP



Programme AcSé



- => Accès précoce à des molécules innovantes dans un cadre sécurisé
- => Opportunité pour déployer un test moléculaire en routine clinique sur tout le territoire



AcSé Immunothérapie et cancers rares



(screening effectué par ailleurs)

AcSé IMMUNOTHÉRAPIE - RÉSEAUX CANCERS RARES

Pas de screening moléculaire,

sauf pour le **statut MSI** dans la cohorte 'cancers non colorectaux'



AcSé Nivolumab		
250 patients		
5 cohortes (20-50 pts / cohorte):	Sept. 2017	
Cancers rares du rein	n = 7	
Cancers rares de la tête et du cou	n = 1	
Cancers cutanés rares	n = 8	
Cancers non colorectaux avec MSI - high	n = 6	
Cancer du pénis	n = 1	
+ ouverture cohorte des cancers mutés pour polE		

		_
AcSé Pembrolizumab		
300 patients		
6 cohortes (20-50 pts / cohorte):	Sept 2017	
Sarcomes rares	n = 0)
Cancers rares de l'ovaire	n = 1	1
• Lymphomes primitifs du syst	ème nerveux central n = 2	2
Cancers de la thyroïde réfrac	taires n = 0	כ
Tumeurs neuroendocrines m	alignes rares n = 1	1
Cancers des cellules germina	les n = 3	3
 Cancers rares de l'ovaire Lymphomes primitifs du syst Cancers de la thyroïde réfrac Tumeurs neuroendocrines m 	n = 1 ème nerveux central n = 2 taires n = 0 alignes rares n = 1	1 2 0



Financement : la soutenabilité en question

► DES DÉPENSES ÉLEVÉES

- 3,7 Mds€ en 2016 (sur 168 milliards soit 2% dépenses AMO 14% des dépenses de médicaments) Anticancéreux de la liste en sus : 1,6 Mds € Rétrocession : 0,21 Md € Officine : 1,64 Mds € US Patients/assureurs payaient 54 100 \$/année de vie en 1995 → 2013 = 207 000 \$ = +10% par an en valeur réelle (David H., Bach P. Berndt E., Conti R., 2015).
- Coût moyen TC 50 000€/an/patient = 5 à 10 x + que chimios conventionnelles IT spécifiques
 60 à 80 000€, puis CAR-T 400 000€...

UN NOUVEAU MODÈLE FINANCIER

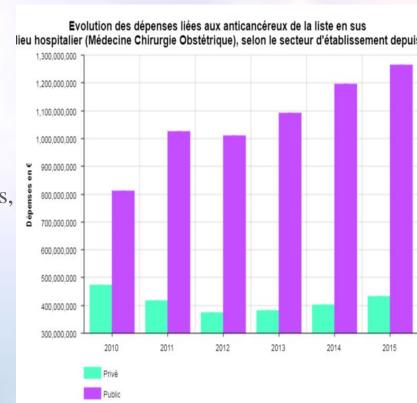
Taille réduite des populations = coûts unitaires élevés Modèle du médicament orphelin prix élevé élargissement population-cible

▶ DES COÛTS QUI S'ADDITIONNENT

- Associations médicamenteuses, traitements au long cours,
- + tests moléculaires (marché mondial 11Mds\$ en 2013 45Mds\$ en 2017)

► DES ÉCONOMIES ?

• Génériques - Arrivée de biosimilaires pour certains des médicaments les plus coûteux de la liste en sus.





Financement des tests

Test IHC inscrit à la nomenclature

Code	Intitulé CCAM	Tarif
ZZQX069	IHC sur tissu fixé avec 1 à 2 anticorps, sans quantification du signal	48,00€
ZZQX081	IHC sur tissu fixé avec 1 à 2 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps	56,00€
ZZQX027	IHC sur tissu fixé avec 3 à 5 anticorps, sans quantification du signal	68,00€
ZZQX045	IHC sur tissu fixé fixé avec 3 à 5 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps	83,00€
ZZQX034	IHC sur tissu fixé avec 6 à 9 anticorps, sans quantification du signal	100,00 €
ZZQX122	IHC sur tissu fixé avec 6 à 9 anticorps, avec quantification du signal pour chaque anticorps	130,00 €
ZZQX092	IHC sur tissu fixé, avec 10 anticorps ou plus, sans quantification du signal	160,00€

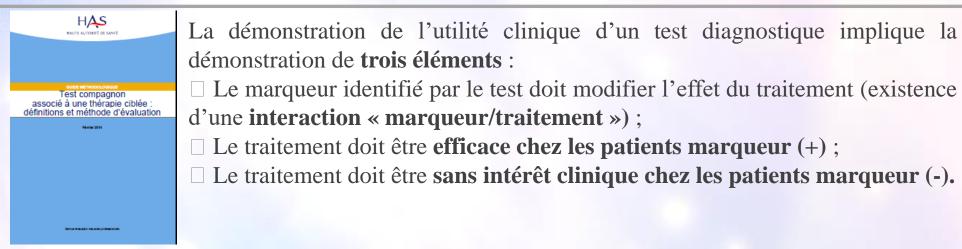
Tarif CCAM peu compatible avec les trousses diagnostiques marquées CE-IVD

- ⇒ Incitation à utiliser des techniques « maison »
- ⇒ Veiller à l'assurance qualité de ces techniques

Le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), mis en place par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) dans le cadre du développement de l'innovation en santé, offre un dispositif pérenne de soutien à la biologie médicale et à l'anatomocytopathologie innovantes. Ce « pilier de soutien à l'innovation » permet une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie.



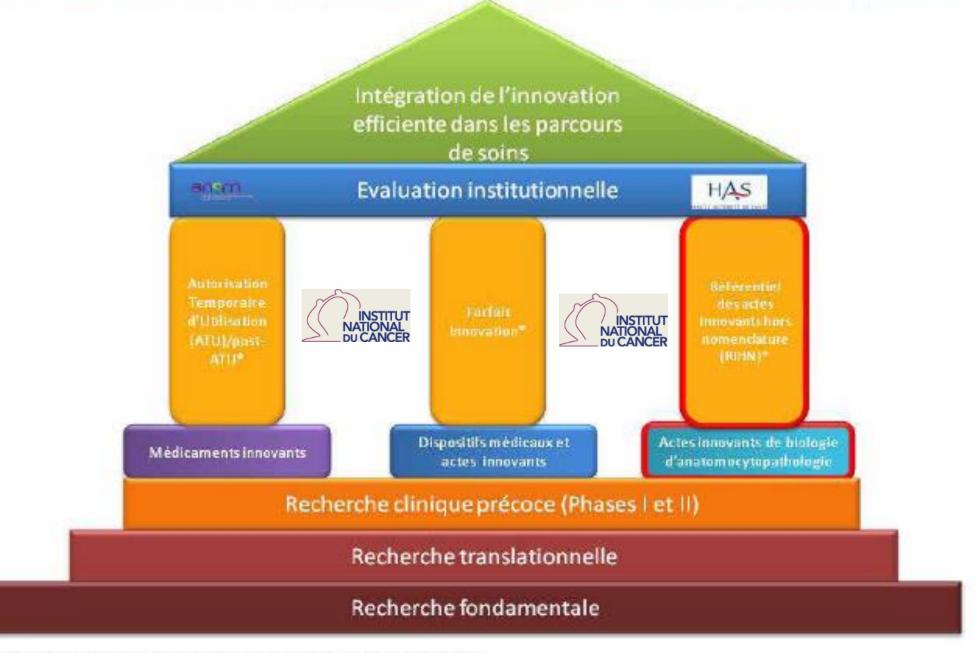
Financement des tests



- Depuis le 31 juillet 2015 : **Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature** (*RIHN*)
- PEC conditionnelle et transitoire liste d'actes biologie et anapath reconnus innovants par DGOS
 MERRI G03 Dispensé de l'obligation d'accréditation
- Comme forfait innovation (DM et actes) et ATUs
- Cotation par acte : condition = recueil prospectif/comparatif données pour valider efficacité/utilité clinique et/ou médico-économique → évaluation ultérieure HAS pour PEC ville (NABM, CCAM) ou hospitalière.
- Dijectif : accès précoce et transitoire pour améliorer l'évaluation de la pertinence des actes innovants en impliquant les établissements de soins
- Fin des enveloppes versées via l'INCa aux 28 plateformes d'analyses moléculaires **Enveloppe fixe MERRI HN** = regroupe tous actes innovants inscrits au RIHN (biologie et anapath)

Cf. instruction DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015

Mécanismes de prise en charge précoce et conditionnelle : les 3 piliers de soutien à l'innovation

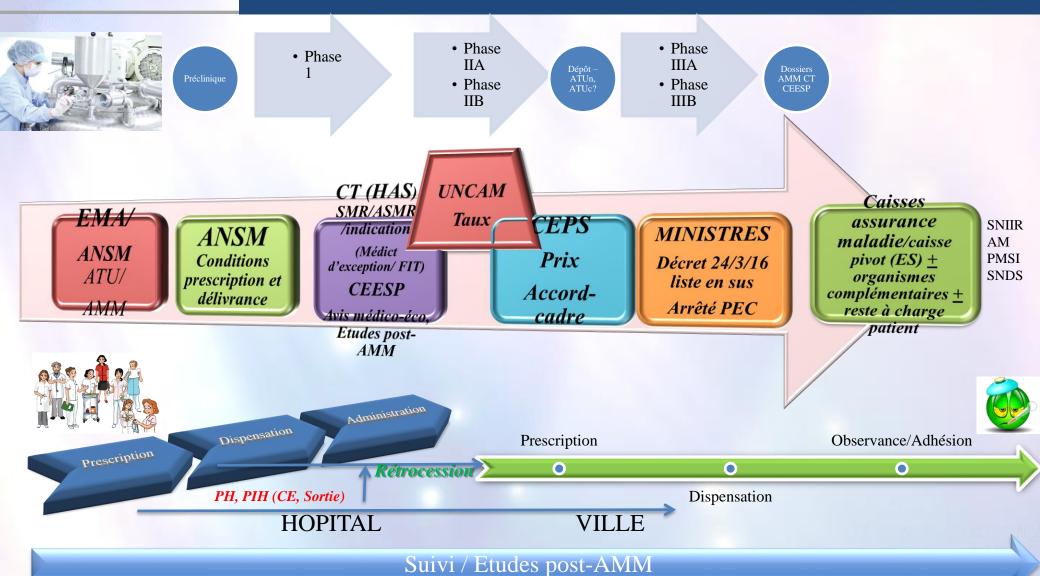


^{*} Recherche clinique tardive [Phase III] et recherche médico-économique.



Muriel DAHAN – Directrice DRM INCa

La chaîne clinique et économique du médicament





Développement des médicaments anticancéreux et équité d'accès

- NOUVEAUX TYPES D'ESSAIS CLINIQUES: critères de jugement, schémas et méthodes différents (essais adaptatifs, faible nombre de malades, etc.), études multiproduits et multilaboratoires...Mais toujours un critère essentiel: LA SURVIE GLOBALE
- PLON CONCER 2014-2019

- ► ATU/forfaits innovation/RIHN : quel suivi ?
- ► ENREGISTREMENTS PRÉCOCES : quel retour d'expérience ?
- MULTI-INDICATIONS : des choix à faire, le couperet de la première AMM
 - > Impossible d'obtenir toutes les AMM simultanément : ATU-Post-ATU permet l'accès anticipé environ 60% des nouvelles AMM mises à disposition de façon anticipée par ATU
 - > L'accès aux innovations importantes, réellement équitable avant la première AMM, plus difficile après
 - > Temps administratif et temps scientifique en décalé, l'urgence pour les patients atteints de cancer, le hors AMM à gérer
- **▶ DYNAMISME DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES => complexité de leur maîtrise**



Financement des médicaments à l'hôpital

•INTRA-GHS:

Liberté des prix, selon marchés

•HORS GHS - LISTE EN SUS :

Tarifs de responsabilité nationaux (base de prise en charge AMO) – Conventionnel ou arrêté



•RÉTROCESSION:

Tarif responsabilité + marge forfaitaire par ligne de prescription (22€ depuis 2010)

•Ecart médicament indemnisable EMI, Ecart Rétrocession Indemnisable ERI depuis février 2015.

•CAS PARTICULIER DES ATU

- Déclaration de ventes Firmes CEPS obligatoire
- •Liste rétrocession (toutes n et c inscrites) : PP = PA + marge forfaitaire (té) + TVA 2,1%
 - •Patients hospitalisés : dotation MIGAC/MERRI base FICHCOMP





Le décret du 24 mars 2016

Niveau d'ASMR	Comparateur(s) indiqué(s) dans l'avis de transparence			
	Comparateur(s) sur la liste en sus (dont génériques et biosimilaires)	Comparateur(s) dans le GHS	Absence de comparateur	
ASMR I, II, III		Inscription		
ASMR IV	Inscription	Non inscription	Inscription si intérêt de santé publique ISP	
ASMR V	Inscription	Non inscription	Non inscription	

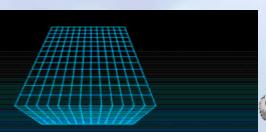
- Similaire à l'avis du Conseil de l'hospitalisation, mais application automatique
- Inscription/ non-inscription/ radiation par indication
- Diversité de situations cliniques dans une indication unique AMM, alors qu'essais cliniques conduits sur une population strictement sélectionnée.
 - Exclusion de l'accès aux médicaments les plus adaptés pour des patients présentant des profils non ou insuffisamment évalués
 - > Prescription d'autres médicaments moins adaptés tout aussi coûteux
 - ➤ Ne prend pas en compte les évolutions de stratégies
 - Que du plus pas de moins
 - > Des difficultés d'accès dramatiques mais pas si nombreuses.



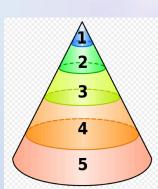
Des conséquences en termes d'accès

- L'accès équitable aux médicaments les plus adaptés, en particulier anticancéreux, et aux tests : objectif de santé publique intemporel, inscrit dans le plan cancer 3
- La liste en sus : un outil qui a amélioré l'accès et a marché bon an mal an pendant 10 ans
- L'intra-GHS invisible pour le bon usage, accès quasi-illimité
- La rétrocession et la ville : accès plus ouvert que liste en sus
- Le RIHN : limité...
- Les choix stratégiques pas/plus toujours uniquement guidés par l'intérêt des patients
- ▶ Le dynamisme actuel impose de repenser la structuration











La vision de l'INCa

Socle : améliorer la pertinence de l'usage des médicaments pour

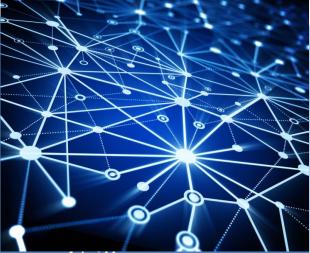
- Améliorer et harmoniser les pratiques au niveau national, sur des bases scientifiques incontestables, en évitant la multiplication des travaux locaux ou régionaux ayant la même visée;
- · Offrir aux patients, de façon réactive, les thérapeutiques les plus adaptées ;
- Adapter les délais d'accès aux besoins des patients et non aux processus administratifs conduisant à leur prise en charge financière, tout en laissant ces processus se dérouler sereinement;
- Réduire l'iatrogénie et les risques pour les patients, mais aussi les dépenses, liées à un mauvais usage de ces médicaments ;
- Rendre plus transparentes les pratiques réelles et réallouer les dépenses actuellement consacrées aux prescriptions hors AMM non contrôlées, en ville comme à l'hôpital;
- Identifier les besoins d'études ou d'essais à mettre en œuvre pour répondre à des interrogations émanant des praticiens ;
- Associer tous les acteurs et les motiver à collaborer autour de ces objectifs communs peu contestables.



Exemples d'actions de l'Institut pour accompagner les innovations



16 Recos EI +
nombreuses à
venir
dont
immunothérapies



Veille nouveaux médicaments à venir :

Horizon Scanning

Medicaments + tests moléculaires



Accompagnement accès aux innovations : appui demande RTU auprès ANSM – Revenir progressivement aux référentiels de bon usage ?



BP

Muriel DAHAN – Directrice DRM INCa

Assoir la pertinence sur des bases solides, réactives

BU





INSTITUT Le centre de toute cette organisation



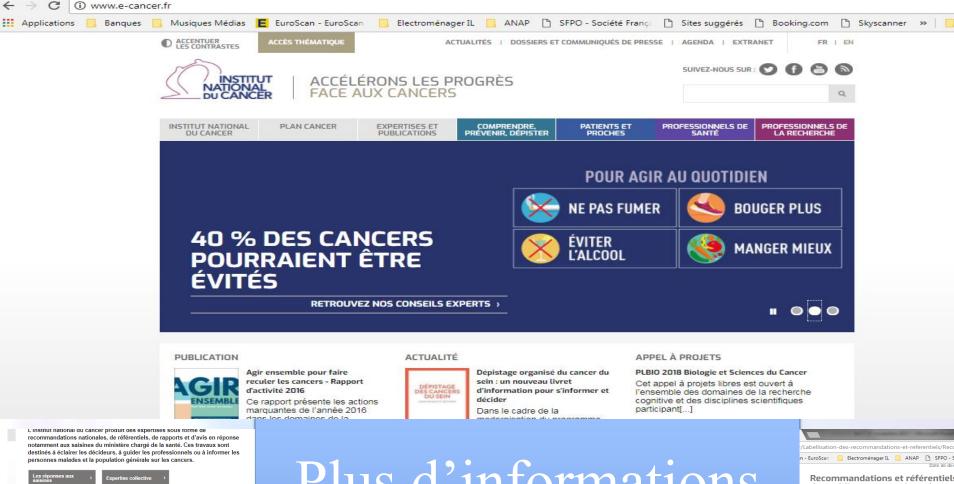
NE JAMAIS L'OUBLIER



LE PATIENT!!







notamment aux saisines du ministère chargé de la santé. Ces travaux sont

LES RECOMMANDATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

C

L'Institut national du cancer apporte son expertise dans la production de recommandations de bonne pratique pour les professionnels de santé, à travers la production de

- · guides ALD/Parcours de soins, élaborés avec la Haute autorité de santé
- recommandations nationales pour une prise en charge spécialisée en cancérologie, en lien avec les sociétés savantes concernées
- référentiels nationaux de prise en charge, en lien avec les réseaux régionaux de cancérologie, l'Association des coordinateurs des réseaux de cancérologie (ACORESCA) et les sociétés savantes.

Accéder aux recommandations pour les professionnels de santé

Des guides destinés aux patients sont réalisés en miroir de ces guides pour les professionnels de santé : les guides Cancer info et les guides patients HAS/INCa.

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

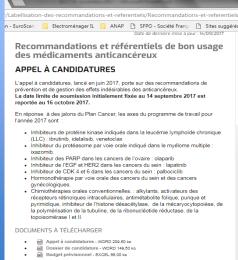
L'INCa produit, par ailleurs, des rapports destinés à faire un point à date de la connaissance scientifique ou médicale, dans les domaines de l'épidémiologie, du dépistage, de la prévention ou des soins

Accéder au catalogue des publications

Plus d'informations

E-cancer.fr

Sur



Autres favoris





