



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2020

THESE n° 307

**MEMOIRE  
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu devant le jury interrégional le 19 mai 2020

par

**Bénédicte GARDON**

Née le 15 décembre 1992

A Sainte Foy les Lyon (69)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de  
**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

\*\*\*\*\*

**ANALYSE COMPARATIVE DES TRAITEMENTS ANTI-CANCEREUX RECUS  
AU COURS DES SIX DERNIERS MOIS DE LA VIE ENTRE 2008 ET 2018 AU  
CENTRE LEON BERARD :  
ASPECTS DESCRIPTIFS, ECONOMIQUES ET BON USAGE**

\*\*\*\*\*

**JURY**

**PRESIDENT :** M. Jérôme GUITTON, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**DIRECTEURS :** M. Bertrand FAVIER, Docteur en Pharmacie

Mme Natacha CHAUMARD-BILLOTEY, Docteur en Pharmacie

**MEMBRES :** M. Sébastien CHANOINE, Maître de Conférence des Universités, Docteur en Pharmacie

Mme Gisèle CHVETZOFF, Docteur en Médecine

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (AHU)  
Monsieur Waël ZEYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (Pr)  
Madame Sarah PERIE-FREY (ATER)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Madame Carole SIANI (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÂTH (MCU)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)  
Madame Delphine HOEGY (AHU)
- **QUALITOLOGIE -MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-PAST)
- **MATHEMATIQUES -STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève·DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)  
Monsieur Florian VAUTRIN (ATER)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Michel TOD (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**  
Monsieur Olivier CATALA (Pr-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Anne INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU-PH)  
Madame Sarah HUET (AHU)  
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (Pr)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

Madame Camille LOURS (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (PU-PH)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury

### **A Monsieur le Professeur Jérôme Guitton,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

### **Au Docteur Bertrand Favier,**

Merci pour ce sujet passionnant que tu m'as proposé et d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta disponibilité, même en temps de crise, et tes nombreux conseils. Cette thèse est aussi l'occasion pour moi de te remercier pour l'ensemble de mes stages au CLB où j'ai énormément appris. Merci pour ton soutien, ta confiance et pour ce tu m'as enseigné. Sois assuré de mon respect et mon admiration.

### **Au Docteur Natacha Chaumard,**

Merci d'avoir co-dirigé cette thèse et d'y avoir apporté tes remarques et nombreuses connaissances. Merci pour ton écoute attentive et bienveillante tout au long de mes stages et pour ton désir de valoriser le travail des internes. Tes compétences professionnelles, ton enthousiasme, tes qualités humaines sont sources d'inspiration. Ces quelques lignes ne seront jamais suffisantes pour t'exprimer toute ma reconnaissance.

### **Au Docteur Gisèle Chvetzoff,**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'être dans mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

### **Au Docteur Sébastien Chanoine,**

Tu m'as fait découvrir la pharmacie clinique à Grenoble et ta passion a été contagieuse : j'ai beaucoup appris à tes côtés. Un grand merci de mettre tes compétences à profit pour juger ce travail. J'espère que tu y retrouveras un peu de la rigueur que tu enseignes à tes étudiants. Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

### **Merci à tous ceux qui ont participé à la réalisation de cette thèse**

A Camille Schiffler de l'équipe des biostatistiques du CLB, pour ton aide, tes conseils et tes réponses à chacune de mes questions.

A mes relecteurs Martin Gardon et Clémence Alméras pour la pertinence de leurs remarques et leur intérêt pour ce travail.

### **A tous ceux qui ont contribué à mon apprentissage pharmaceutique**

A tous les pharmaciens et les préparateurs avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de ces 10 années ainsi qu'à tous les professeurs qui m'ont fait découvrir et enseigner, avec patience souvent, cette merveilleuse profession.

Je souhaite tout d'abord remercier l'équipe de la Pharmacie Carton & Harrissart : mes premiers pas dans une pharmacie et j'y suis restée ! Un grand merci pour votre accueil chaleureux tout au long de mes stages. Je garde un excellent souvenir de chacun de mes passages chez vous.

A tous les pharmaciens et médecins qui ont encadré mes stages et transmis leurs connaissances théoriques et pratiques. A tous ceux auxquels on aimerait ressembler, au moins un peu, de par leurs compétences professionnelles et leurs qualités humaines : Sébastien Chanoine, Pierrick Bedouch, Dominique Charlety, Armance Grévy, Prudence Gibert, Claire Le Corvaisier, Laure Lalande, Michel Tod, Abiba Banla.

A l'ensemble des pharmaciens du CLB, cela a été un réel plaisir de travailler avec vous.

Je voudrais remercier ici tout particulièrement les pharmaciens de l'URCC d'Annecy, Philippe et Céline. Merci pour ce stage inoubliable : vous m'avez fait découvrir le monde des chimiothérapies, que je ne suis pas arrivée à quitter depuis, avec professionnalisme certes, mais aussi avec beaucoup d'humanité et d'humour. Et je vous en suis très reconnaissante. J'espère avoir l'occasion de pouvoir retravailler avec vous. En attendant, je repasserai probablement par Annecy avec un joli sac bleu muni d'une fleur jaune, en fredonnant cet air : « J'ai vu des bateaux, des fleurs, des rois. Des matins si beaux j'en ai cueilli parfois. En passant ».

Enfin, un immense merci à toutes les préparatrices et à tous les préparateurs qui ont souvent grandement participé au bon déroulement des stages. Merci aux équipes de Grenoble, Annecy et de la Croix Rousse (un clin d'œil spécial à Annie la gourmande).

Je vais bien sur remercier vivement les préparatrices du CLB qui m'ont supporté pendant trois semestres : Diana, Agathe, Coco, Manu, Aurélie, Annabelle (S), Cathia, Anyssa, Isabelle, Mumu et Murielle, Sayuri, Mélodie, Audrey, Anastasia, Karine, Sandrine, Syrine, Mélissa, Stéphanie et Odile. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre joie de vivre, votre dynamisme, votre écoute et vos conseils. Vous êtes une belle équipe !

### **A tous mes cointernes, personnes rencontrées au cours des stages et amis**

#### **A tous ceux de l'internat,**

Loulou (première personne rencontrée et c'est un amiénois : pas si dépaysant finalement), Tugdu Sosso, Anne & Flo, Marie, Flo Z, Aude, Titi BH, Laura Huss la grande philosophe. Les douches sans pommeaux, les restes de pizzas à l'huile en guise de repas du soir, les parties de baby-foot, les soirées, les randos, le ski, la bouée tractée ça rapproche ! J'espère qu'on aura l'occasion de se refaire ça avec tous les nouveaux, petits et grands !

#### **A tous mes cointernes de Grenoble, retrouvés à Lyon pour la plupart,**

Gwendal, Thomas, Beubeu, Marine, Clémence, Romain, Camille, Bastien, Sophie, la Truffe, Soiz, Vlarbre, Juju, Anthony, Laura, Maëlle. Sans vous la partie aurait été bien moins folle, vous avez rendu ces semestres inoubliables, bien que certaines soirées restent un peu floues...

A ceux de médecine : Flo, Loïc, Hubert, Paul, Mickaël, Natacha et Eléonore.

A Héloïse, je crois que ton carton de vin de Château Latifa est en cours d'acheminement, hâte de pouvoir le goûter avec toi !

A Gwendal : mon premier cointerne. A première vue, notre cohabitation dans ce bureau n'allait pas être très drôle, mais l'atmosphère s'est rapidement détendue. Merci pour tout : pour tes conseils toujours très éclairants, pour ton humour, pour ton écoute et pour les soirées avec toi qui sont toujours un peu folles. Maintenant je sais ce qu'est un mastre !

A Camille : quel bonheur d'avoir pu partager ces deux semestres avec toi ! Certains diront que c'était bien suffisant mais moi je ne suis pas contre recommencer. Quand le Nord et le Sud se rencontrent ça donne : l'ENCEPHALITATIK !! Tu as été le soleil qui manquait dans le ciel de Picardie et une source de rire inépuisable. Maintenant que nous sommes

toutes les 2 des professionnelles de santé on va pouvoir l'ouvrir notre centre de recherche avec tous les sujets passionnants qui nous ont animé au cours de l'internat !!

**A mes cointernes et externes de Lyon,**

A Sarah (ou Sandra ? j'ai un doute), Maxime et Amandine.

A Cécile, Jérémy, Louise et Charlotte.

Au pool de la X-Rousse où les grands esprits se sont rencontrés : Crehn aux intentions délicates, Fadou reine des graines, Paupau l'asticot qui s'agite, Manon qui a toujours la pêche, Klaoui le bachelor et CSereni l'alliance parfaite de la rigueur et du swing ! Je ne suis pas prête d'oublier ce semestre. Vous êtes de belles personnes.

**A ceux de PAH,**

Merci pour cette parenthèse enchantée et formatrice, à la promo des pirates et à toutes les personnes rencontrées au Togo.

**A mes colocs,**

A Loulou et Sosso. Je n'oublierai jamais la belle surprise que vous m'avez faite ce matin glacial de mon anniversaire et je compte vous le rendre, au centuple. Merci pour tous ces bons moments, vous quitter n'a pas été facile !

A Juju, pour tes recettes toujours originales et délicieuses.

A Soiz et Mathou, les petites sœurs. Ces six mois sont passés trop vite, j'avais encore tant de plats à vous faire découvrir... Mathou, j'espère avoir la chance de faire partie de tes nombreux potes et Soiz de t'avoir aidé à te détacher de tes addictions. Je n'ai que des bons souvenirs avec vous, ça me manque tout ça !

**A Claire et Romain,**

Quelle chance d'avoir pu te retrouver à Lyon, Claire ! Merci pour tous ces moments passés ensemble : pour votre accueil tellement généreux, pour m'avoir hébergé lorsque je cherchais un appartement, pour tous ces apéros de dernière minute, pour ces bonnes bouteilles et pour ces doux souvenirs de notre enfance... Votre soutien et votre écoute tout au long de la rédaction de cette thèse ont été très importants. Maintenant on va pouvoir se mettre à l'œnologie !

**A ces amitiés lointaines, fidèles et précieuses,**

A Agathe, Manouche, Clo et Dédé : c'est toujours un vrai plaisir de vous retrouver et de se rendre compte que, malgré l'éloignement et les chemins de vie différents, on se retrouve comme si on s'était quitté la veille.

A Amance, Clémence et Florence. Je ne pourrai pas exprimer toute ma gratitude en seulement quelques mots. Merci pour tous ces instants passés ensemble depuis tant d'année déjà, pour ces fous rires, pour ces discussions innombrables et enrichissantes pour certaines, merci pour votre présence et vos conseils dans les moments de doutes. Je vous dois beaucoup. A toi Clem, merci pour tout.

### **A ma famille**

#### **A mes parents,**

Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel tout au long de mes études. Merci pour votre éducation et toutes les valeurs transmises que je suis fière de porter aujourd'hui. Papa, merci pour tous ces cours imprimés, votre aide dans les démarches administratives et pour tant d'autres choses: vous n'êtes pas pour rien dans ma réussite. Voyez dans ce travail, la marque de ma reconnaissance et de mon affection.

#### **A mes grands-parents,**

A Grand-Papa qui avez malheureusement contribué à cette thèse. Pour votre intérêt marqué pour mon parcours et pour la fierté que je pouvais lire dans vos yeux. Vous m'avez appris ce qu'était un apothicaire et je crois que je vais le devenir...

A mes grands-parents « de Sérézin » : merci pour le bel exemple que vous nous donnez, pour tous ces repas dominicaux, pour l'Histoire racontée avec tant de passion et pour toutes vos gentilles attentions qui ne peuvent que faire grandir la confiance en soi.

#### **A mes frères, belle-sœur et nièces,**

A Guigui, Rori, DJ Bodi et Coco. Non, grandir au milieu de vous n'a pas été difficile, bien au contraire : cela m'a aidé à devenir celle que je suis aujourd'hui. Hâte de pouvoir vous retrouver pour toutes ces discussions toujours très apaisées.

A Pierre. A chacun de tes passages quotidiens dans ma chambre lorsque je révisais mes concours et examens pour savoir si tout allait bien. A ce petit mot glissé dans la poche de

ma robe de chambre la veille du concours de l'internat et qui, j'en suis sûre, a grandement contribué à ma réussite.

A Camille, enfin une présence féminine et en plus un pharmacien : quelle joie de te voir faire partie de la famille.

A Faustine et Iris, ne grandissez pas trop vite, vous êtes de véritables rayons de soleil !

Au reste de la famille, oncles, tantes et cousins pour vos gentilles attentions et pour les joyeux moments passés ensemble.

*« Sans doute je rêve. [...] Je le sais bien : il y a d'abord l'enfance, le collège, les camarades, puis vient le jour où l'on subit des examens. Où l'on reçoit quelque diplôme. Où l'on franchit avec un serrement de cœur, un certain porche, au-delà duquel, d'emblée on est un homme. Alors le pas pèse plus lourd sur la terre. On fait déjà son chemin dans la vie. Les premiers pas de son chemin »*

*Antoine de Saint-Exupéry*

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	7
SOMMAIRE.....	13
INDEX DES TABLEAUX.....	15
INDEX DES FIGURES .....	16
GLOSSAIRE .....	17
INTRODUCTION.....	19
PREMIERE PARTIE : CONTEXTE DE L'ETUDE .....	20
1. DONNEES GENERALES.....	20
1.1 Définitions.....	20
1.1.1 Généralités.....	20
1.1.2 Types de cancers .....	20
1.1.3 Classifications/ Stades.....	21
1.2 Epidémiologie des cancers.....	22
1.2.1 Incidence & Prévalence des cancers .....	22
1.2.2 Mortalité .....	23
1.2.3 Survie Globale.....	24
1.3 Prise en charge thérapeutique des cancers.....	27
1.3.1 Traitements non médicamenteux.....	27
1.3.1.1 Chirurgie.....	27
1.3.1.2 Radiothérapie .....	27
1.3.2 Hormonothérapie.....	28
1.3.3 Chimiothérapies cytotoxiques intraveineuses .....	28
1.3.4 Chimiothérapies cytotoxiques par voie orale .....	29
1.3.5 Traitements innovants .....	31
1.3.5.1 Immunothérapie .....	32
1.3.5.2 Thérapie Ciblée .....	34
1.3.5.3 Perspectives.....	37
1.3.6 Soins Palliatifs et soins de support.....	37
1.4 Financement et bon usage des anticancéreux.....	38
1.4.1 Coût des cancers.....	38
1.4.2 Financement des cancers.....	40
1.4.3 Bon usage des anticancéreux.....	42
2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	45
2.1 Contexte de l'étude : Prise en charge thérapeutique du cancer en fin de vie.....	45
2.1.1 Critères d'agressivité des soins en fin de vie.....	45
2.1.2 Fréquence des chimiothérapies prescrites en fin de vie .....	46
2.1.3 Nature des traitements reçus en fin de vie.....	49
2.1.4 Facteurs prédictifs de l'utilisation de traitements anticancéreux en fin de vie... 51	
2.1.5 Données de la littérature : intérêts et limites des traitements anticancéreux reçus au cours de la dernière année de la vie.....	52
2.1.4.1 Qualité de vie et survie.....	52
2.1.4.2 Aspects économiques .....	54
2.1.4.3 Recommandations des sociétés savantes.....	55
2.1.6 Evolution au cours du temps des traitements anticancéreux reçus dans les derniers mois de la vie.....	56

2.2	<i>Objectifs</i> .....	58
2.2.1	Objectif Principal .....	58
2.2.2	Objectifs secondaires.....	58
<b>DEUXIEME PARTIE : CONDUITE DE L'ETUDE.....</b>		<b>59</b>
1.	MATERIEL ET METHODES.....	59
1.1	<i>Type d'étude</i> .....	59
1.2	<i>Choix du site</i> .....	59
1.3	<i>Population de l'étude</i> .....	59
1.3.1	Critères d'inclusion .....	60
1.3.2	Critères d'exclusion.....	60
1.4	<i>Constitution des bases de données</i> .....	60
1.4.1	Constitution de la base de données « informations patients » et « siège tumoral » 61	
1.4.2	Constitution de la base de données « Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les 6 derniers mois de la vie ».....	61
1.4.3	Constitution de la base de données « Lignes de Traitement ».....	61
1.4.4	Caractéristiques des traitements anticancéreux reçus dans les 6 derniers mois de la vie 62	
1.4.4.1	Constitution de la grille de recueil « Impact Economique » .....	63
1.4.4.2	Constitution de la grille de recueil « Conformité des prescriptions » .....	63
1.5	<i>Analyse statistique</i> .....	64
2.	RESULTATS.....	65
2.1	<i>Descriptif comparatif des cohortes de 2008 et 2018</i> .....	65
2.2	<i>Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie</i>	66
2.3	<i>Nature des traitements reçus dans les six derniers mois de la vie</i> .....	68
2.4	<i>Facteurs prédictifs de l'utilisation des traitements anticancéreux dans les six derniers mois de la vie</i> .....	72
2.5	<i>Impact économique des traitements reçus dans les six derniers mois de la vie en 2018</i> 72	
2.6	<i>Bon usage des traitements anticancéreux au cours des six derniers mois de la vie en 2018</i> 74	
3.	DISCUSSION .....	77
3.1	<i>Résultats principaux et comparaison aux données de la littérature</i> .....	77
3.1.1	Cohorte de l'étude .....	77
3.1.2	Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les derniers mois de la vie 77	
3.1.3	Nature des traitements reçus dans les six derniers mois de la vie .....	81
3.1.4	Impact économique et bon usage des traitements anticancéreux prescrits dans les six derniers mois de la vie.....	84
3.2	<i>Limites de l'étude</i> .....	86
3.3	<i>Perspectives</i> .....	87
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>88</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>		<b>91</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>100</b>

# INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Eléments de Classification TNM.....	22
Tableau 2 : Acquis thérapeutiques obtenus par les thérapies ciblées dans les tumeurs solides (résultats des principaux essais de phase III) .....	36
Tableau 3 : Effectifs et dépenses moyennes remboursées par an par patient atteint de cancer en 2015 .....	39
Tableau 4 : Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les 6 derniers mois de la vie : données de la littérature publiées avant 2008.....	47
Tableau 5 : Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les 6 derniers mois de la vie : données de la littérature publiées après 2008 .....	48
Tableau 6 : Facteurs prédictifs d'un recours à une chimiothérapie à un stade avancé...	51
Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population de l'étude .	66
Tableau 8 : Intervalle entre la dernière dose de traitement et le décès, nombre de lignes de traitements, initiation de traitement et période de la dernière ligne de traitement .....	68
Tableau 9 : Nature des traitements reçus au cours des six derniers mois de la vie. Données globales.....	69
Tableau 10 : Nature des traitements reçus au cours des six derniers mois de la vie. Données des différentes périodes de fin de vie .....	70
Tableau 11 : Nature des traitements anticancéreux reçus au cours des six derniers mois de la vie chez les patients traités et décédés en 2008 .....	71
Tableau 12 : Nature des traitements anticancéreux reçus au cours des six derniers mois de la vie chez les patients traités et décédés en 2018 .....	71
Tableau 13 : Critères favorisant les traitements en fin de vie .....	72
Tableau 14 : Modalités de facturation des thérapies anticancéreuses prescrites en fin de vie .....	73
Tableau 15 : Conformité des prescriptions au cours des six derniers mois de la vie .....	76
Tableau 16 : Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans le dernier mois de la vie. Comparaison avec la littérature .....	78

# INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Survie nette standardisée cancers solides tous stades confondus .....	25
Figure 2a : Tendance de la survie nette standardisée à 5ans (%) par hémopathies malignes pour les périodes de diagnostic comprises entre 1989-1993 et 2005-2010.....	26
Figure 2b : Tendance de la survie nette standardisée à 5ans (%) par hémopathies malignes pour les périodes de diagnostic comprises entre 1995-1998 et 2005-2010.....	26
Figure 3 : Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique .....	30
Figure 4 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015 .....	31
Figure 5: Mécanisme d'action des inhibiteurs de PD-1 (Pembrolizumab) et de PD-L1 (Nivolumab) .....	33
Figure 6 : Principaux mode d'action des thérapies ciblées dans les cancers.....	35
Figure 7 : Principales thérapies ciblées et leurs sites d'action .....	35
Figure 8 : Les modalités de prise en charge et de financements des thérapies anticancéreuses .....	41
Figure 9 : Constitution des cohortes de l'étude .....	65
Figure 10: Fréquence des traitements anticancéreux reçus au cours des six derniers mois de la vie en 2008 et 2018.....	67
Figure 11 : Fréquence et répartition des molécules onéreuses prescrites dans les six derniers mois de vie.....	74

# GLOSSAIRE

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCO : American Society of Medical Oncology

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CBU : Contrat de Bon Usage

CLB : Centre Léon Bérard

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

DIM : Département d'Information Médicale

EC : Essai Clinique

ESMO : European Society of Medical Oncology

FICQS : Fond d'Intervention pour la Coordination et la Qualité des Soins

GHS : Groupe Homogène de Séjour

IARC : International Agency for Research on Cancer

INCa : Institut National du Cancer

ITK : Inhibiteurs de Tyrosines Kinases

IV : Intra-Veineux

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LDT : Ligne De Traitement

LFSS : Loi de Financement de Sécurité Sociale

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LL : Lymphome Lymphoplasmocytaire

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie

PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes d'Information

PO : Per Os

RBUM : Recommandations de Bon Usage des Médicaments

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RRC : Réseaux Régionaux de Cancérologie

RTU : Recommandations Temporaires d'Utilisation

SC : Sous-Cutanée

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

T2A : Tarification à l'Activité

TAO : Traitements Anticancéreux Oraux

USP : Unités de Soins Palliatifs

# INTRODUCTION

La prise en charge du cancer a profondément évolué ces vingt dernières années aboutissant à une augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de cancer. En phase métastatique, si le but du recours aux traitements anticancéreux n'est pas la guérison, il est en revanche d'améliorer la qualité de vie et/ou les symptômes et/ou prolonger la survie. L'avènement de nouveaux traitements permet aux oncologues de disposer d'un panel de traitement large, et multiplie donc les possibilités thérapeutiques, notamment en fin de vie. Ces dernières années, le nombre de patients traités par chimiothérapie croît de façon plus importante que le nombre de nouveaux cas de cancers ce qui suggère une intensité de traitement majorée tout au long de la maladie, et donc probablement une imprégnation par les traitements anticancéreux augmentée en phase avancée.

D'un point de vue économique, les médicaments anticancéreux représentent une part des dépenses de santé en hausse dans le milieu hospitalier, mais également en ville avec l'arrivée des thérapeutiques ciblées : inhibiteurs de tyrosines kinases et apparentés. Leur prescription est encadrée par des contrats d'assurance qualité évaluant leur bon usage et permettant, ainsi, d'accéder à un remboursement.

Les prescriptions de molécules anticancéreuses à des stades avancés et en fin de vie suscitent plusieurs interrogations : sont-elles fréquentes ? L'avènement des thérapies ciblées, innovantes et per os a-t-il intensifié les traitements reçus en fin de vie ? Quel est l'impact économique des molécules anticancéreuses prescrites en fin de vie ?

L'enjeu de ce travail est de répondre à ces questions en comparant la nature et la fréquence des traitements anticancéreux reçus au Centre Léon Bérard entre 2008 et 2018, grâce à une analyse rétrospective menée sur des patients atteints d'un cancer avancé et décédés au cours de ces deux années.

La première partie reprend des généralités sur l'épidémiologie, la prise en charge et le financement des cancers et propose une analyse de la littérature sur la prescription des traitements anticancéreux en fin de vie. La seconde partie est consacrée à la présentation de l'analyse rétrospective menée au centre.

# PREMIERE PARTIE : CONTEXTE DE L'ETUDE

## 1. Données Générales

### 1.1 Définitions

#### 1.1.1 Généralités

Selon l'Institut National du Cancer (INCa), le cancer est une « maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne » (1). Sur le plan biologique, le cancer est lié à une accumulation d'altérations, touchant essentiellement les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, au niveau de certaines cellules de l'organisme. Celles-ci vont alors se multiplier de façon anarchique et proliférer. On distingue les cancers in situ ou localisés, lorsque la prolifération est locale, des cancers métastatiques où les cellules cancéreuses acquièrent des mutations qui leur confèrent de nouvelles propriétés, notamment celle de migrer vers d'autres organes, via la circulation sanguine ou lymphatique, et de s'y multiplier.

Un cancer est d'autant plus agressif qu'il a un fort pouvoir métastatique : plus les atteintes métastatiques seront nombreuses, plus le cancer sera difficile à traiter et la mortalité élevée.

#### 1.1.2 Types de cancers

Sur le plan médical, le cancer désigne un groupe de maladies très variées. Ainsi, il ne faudrait pas parler « du cancer » mais « des cancers ».

Un cancer est toujours déterminé par son tissu d'origine et par la localisation de sa tumeur primitive: par exemple, on parle de cancer du poumon lorsque le primitif se développe au niveau pulmonaire.

D'un point de vue histologique, on distingue (2):

- **Les carcinomes** : les cellules cancéreuses apparaissent au sein de l'épithélium, tissu recouvrant les surfaces internes ou externes
- **Les sarcomes** : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu de support : os,

graisse ou muscles

- **Les cancers hématopoïétiques** : les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules des différentes lignées hématopoïétiques. Elles peuvent se présenter sur un mode leucémique (envahissement médullaire et sanguin) ou former une masse tumorale localisée (dénommée lymphome dans le cas d'une hémopathie lymphoïde)

Une autre classification différencie les tumeurs dites solides, caractérisées par une masse individualisée, des hémopathies qui touchent les cellules sanguines.

Les progrès scientifiques permettent de caractériser les cancers de plus en plus précisément en fonction de leurs propriétés anatomiques, histologiques, immunologiques, moléculaires ou génétiques. Ceci permet d'orienter la prise en charge thérapeutique vers des traitements plus ciblés.

### 1.1.3 Classifications/ Stades

Il existe différentes classifications des cancers qui ont pour objectif d'évaluer le pronostic, d'adapter les thérapeutiques, de comparer les résultats thérapeutiques entre groupes de malades relativement homogènes et ainsi établir des protocoles de prise en charge adaptés pour chaque stade de la pathologie.

Il existe une classification internationale des maladies pour l'oncologie (3) qui répertorie les cancers en fonction de leur localisation anatomique (topographie) et du type histologique (morphologie).

En clinique, une des descriptions fréquemment utilisée consiste à classer les tumeurs en quatre stades en fonction de l'étendue et du volume de la tumeur (4). Ainsi, on différencie le cancer de :

- Stade 1 qui correspond à une tumeur unique et de petite taille ;
- Stade 2 qui correspond à un volume local plus important ;
- Stade 3 qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants ;
- Stade 4 qui correspond à un stade métastatique.

Enfin, une autre classification utilisée est la classification TNM (5), élaborée par l'« Union for International Cancer Control ». Elle est un reflet de l'extension du cancer au sein de l'organisme. Les critères de classification varient en fonction de la localisation de

la tumeur primitive mais elle prend en compte : la taille de la tumeur primitive (T), le nombre de ganglions atteints (N) et s'il y a une atteinte métastatique (M). De façon très simplifiée, le tableau ci-dessous résume les caractéristiques principales pour la classification (*Tableau 1*).

<b>Éléments de la classification TNM en fonction de la profondeur de l'atteinte de la tumeur</b>
Tis : intra-épithéliale ou chorion
T1 : sous-muqueuse
T2 : musculéuse
T3 : sous-séreuse
T4 : tumeur envahissant la séreuse ou un organe de voisinage
-----
N0 : pas de métastase ganglionnaire
Nx : ganglions non évalués
N1 : 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux
N2 : 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus
-----
M0 : pas de métastase
M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-daviculaires)

*Tableau 1 : Eléments de Classification TNM*

Les cancers hématologiques ont leurs propres classifications. On distingue trois grandes catégories d'hémopathies : les leucémies, les lymphomes et les myélomes. Au sein de ces catégories, le cancer sera défini en fonction des cellules sanguines atteintes et de leurs stades de maturation, des anomalies moléculaires, génétiques ou chromosomiques retrouvées. L'OMS a proposé une classification complète de ces hémopathies, révisée en 2016.

## **1.2 Epidémiologie des cancers**

### **1.2.1 Incidence & Prévalence des cancers**

L'incidence est le nombre de nouveaux cas de cancer pendant une période définie et pour une population donnée.

La prévalence est le nombre de cas de cancer dans une population, à un moment donné, englobant aussi bien les nouveaux cas et les anciens.

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) publie périodiquement des données sur le cancer, dont le GLOBOCAN, estimant l'incidence, la mortalité et la prévalence des cancers dans le monde (6). Dans le GLOBOCAN 2018, évaluant l'impact du cancer pour l'année 2018, il est précisé que :

- l'incidence mondiale du cancer est estimée à 18.1 millions ;
- la prévalence est estimée à 43.8 millions.

Les trois cancers les plus fréquents, dans la population générale, sont le cancer du

poumon, le cancer du sein et les cancers colorectaux avec une incidence de respectivement 2.1 millions, 2.09 millions et 1.8 millions.

En France, les données de l'INCa indiquent qu'en 2017, le nombre de nouveaux cas de cancers est de 399 500 dont 214 000 pour les hommes et 185 500 pour les femmes (7). Les cancers les plus fréquents sont les cancers du sein, du poumon, de la prostate et colorectaux avec respectivement 58 968, 49 109, 48 427 et 44 872 nouveaux cas.

Depuis 1980, l'incidence des cancers a augmenté après standardisation chez les hommes (+ 23 %) et chez les femmes (+20 %). Cette augmentation est stabilisée depuis le début des années 2000 et peut s'expliquer par :

- le vieillissement de la population ;
- le développement des méthodes de diagnostic et de dépistage ;
- les modifications des modes de vie et de l'environnement.

Les dernières données montrent qu'entre 2005 et 2017, le taux d'incidence est stabilisé chez l'homme alors qu'il augmente chez la femme.

### 1.2.2 Mortalité

Le cancer est une cause de décès majeure dans le monde. En 2015, il a entraîné 8.8 millions de décès, en faisant la deuxième cause de mortalité, après les maladies cardiovasculaires. Près d'un décès sur 6 est dû à un cancer (8).

Les données du GLOBOCAN estiment que, pour 2018, la mortalité par cancer sera de 9.5 millions de décès dont 5.4 millions chez l'homme et 4.1 millions chez la femme. Les trois cancers les plus meurtriers sont le cancer du poumon, les cancers colorectaux et le cancer de l'estomac avec une mortalité estimée à 1.8 millions, 880 000 et 783 000 respectivement (6). Chez l'homme le cancer du poumon puis du foie et de l'estomac sont les plus meurtriers alors que chez la femme, le cancer du sein reste le cancer avec le taux de mortalité le plus élevé suivi par les cancers du poumon et du côlon-rectum.

En France, le nombre de décès par cancer en 2017 est estimé à 150 000 : 84 000 chez l'homme (cancer du poumon, puis côlon-rectum et prostate) et 66 000 chez la femme (sein, puis poumon et côlon-rectum). L'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme (entre 45 et 80 ans selon les localisations) et de 77 ans chez la femme (entre 64 et 81 ans) en 2015, faisant du cancer la première cause de mortalité prématurée.

Cependant, il existe une diminution de la mortalité pour la plupart des cancers du fait d'une amélioration des thérapeutiques et des tests de dépistage qui permettent de prendre en charge le cancer le plus précocement possible. Globalement la mortalité a diminué de 13 % entre 1968 et 2002 et ce taux a continué de diminuer au cours des vingt dernières années chez l'homme comme chez la femme (9).

### 1.2.3 Survie Globale

Dans les données d'épidémiologies publiées par l'INCa, on retrouve un rapport concernant la survie des personnes atteintes de cancer en France en 2016 (7).

La mesure de la survie est un indicateur important pour évaluer l'efficacité des actions, préventives ou curatives, mises en œuvre dans la lutte contre le cancer et pour déterminer le pronostic des cancers.

Le taux de survie à 5 ans correspond au pourcentage de patients qui ont été diagnostiqués d'un cancer et qui sont toujours en vie cinq ans après. La survie nette est la survie que l'on observerait dans la situation théorique où la seule cause de décès possible serait le cancer étudié. Cette survie est standardisée sur l'âge.

Pour les cancers solides, il existe une forte hétérogénéité de survie suivant les localisations cancéreuses, avec des cancers de mauvais pronostic tels que les cancers du poumon, pancréas, œsophage, foie et voies biliaires. Cependant, on observe une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans pour la plupart des cancers sur la période 1989-2010, à l'exception des cancers du col utérin et de la vessie (*Figure 1*).

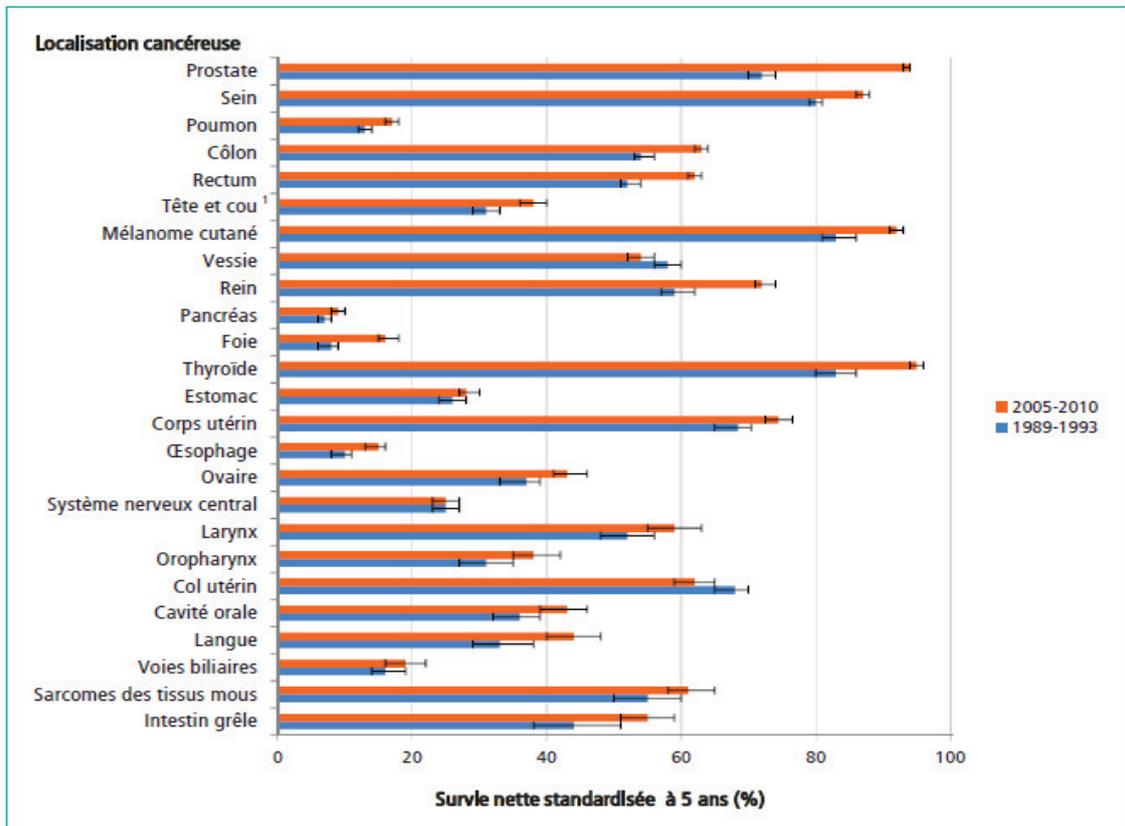


Figure 1 : Survie nette standardisée cancers solides tous stades confondus

\*Source : INCa, Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013, Cowppli-Bony & al

Les auteurs du rapport expliquent que ces améliorations peuvent être liées à la plus grande précocité des diagnostics, aux progrès thérapeutiques et à la part croissante des formes histologiques de bon pronostic pour certains types de cancers (mélanome cutané, thyroïde).

Ces données d'amélioration de survie pour la plupart des cancers en France sont retrouvées dans les études Eurocare-5 (10) et Concord-2 (11), plaçant la France dans une bonne position comparativement à d'autres pays dans la prise en charge des cancers.

Pour les hémopathies (Figure 2a et 2b), il existe des différences de pronostic importantes en fonction des pathologies. Ainsi, la survie nette standardisée à 5 ans varie de 22 % pour les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) à 87 % pour le lymphome de la zone marginale. Une amélioration significative de la survie nette standardisée à 5 ans est observée pour la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), le lymphome folliculaire et le lymphome B diffus à grande cellules. Les progrès obtenus par la recherche clinique, l'amélioration de la prise en charge des patients, l'accès et l'utilisation de nouveaux traitements efficaces et peu

toxiques permettent d'expliquer ces résultats.

On observe une amélioration plus faible de la survie à 5 ans pour le myélome multiple et le plasmocytome, la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) et lymphome lymphocytaire ainsi que pour le lymphome lymphoplasmocytaire (LL) et la macroglobulinémie de Waldenström. Enfin, pour les autres localisations hématologiques étudiées, la survie s'améliore peu (LAM, Leucémie/Lymphome Lymphoblastique) voire reste stable (Lymphome de Hodgkin).

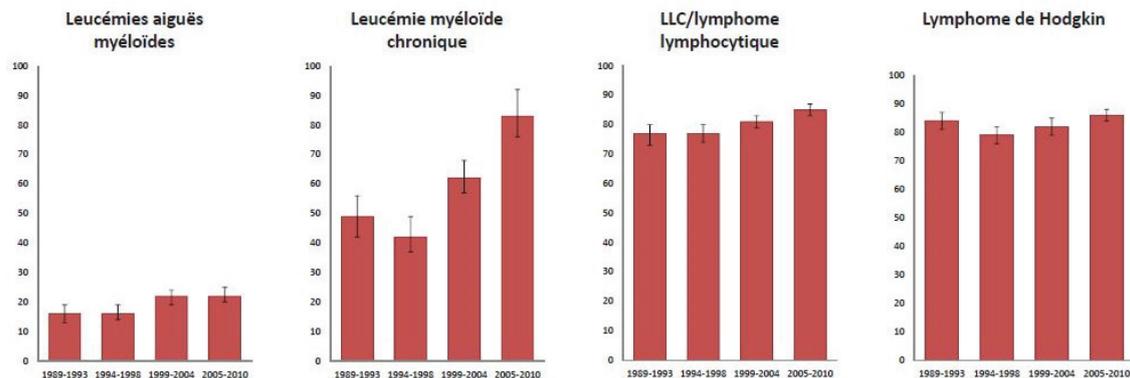


Figure 2a : Tendence de la survie nette standardisée à 5ans (%) par hémopathies malignes pour les périodes de diagnostic comprises entre 1989-1993 et 2005-2010

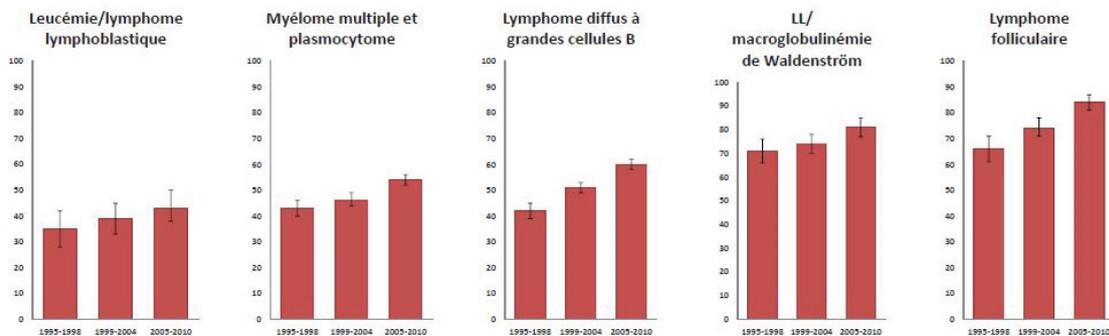


Figure 2b : Tendence de la survie nette standardisée à 5ans (%) par hémopathies malignes pour les périodes de diagnostic comprises entre 1995-1998 et 2005-2010

\*Source : INCa, Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013, Monnereau & al

Comme pour les tumeurs solides, la survie des hémopathies malignes diminue avec l'âge à cause des comorbidités, de la forte létalité à court terme de ces pathologies et de la difficulté de contrôler leur évolution sans recours aux traitements, souvent contre-indiqués chez les personnes âgées.

Ainsi, le taux de survie nette standardisée à 5 ans est en amélioration pour de nombreuses tumeurs, notamment solides. Les nouvelles thérapeutiques occupent une place importante dans l'explication de ces résultats.

### 1.3 Prise en charge thérapeutique des cancers

Les stratégies thérapeutiques de prise en charge des cancers sont nombreuses et varient en fonction du type de tumeur et de sa localisation. Les différents traitements peuvent être utilisés seuls ou en association en fonction de leurs indications.

On distingue les traitements (12) :

- **curatifs** qui permettent d'espérer une guérison définitive ;
- **palliatifs** dont l'objectif est de ralentir ou même de stopper pendant un certain temps l'évolution de la maladie, tout en privilégiant la qualité de vie.

#### 1.3.1 Traitements non médicamenteux

##### 1.3.1.1 Chirurgie

La chirurgie est une technique efficace pour extraire de manière mécanique la masse tumorale de l'organe qui est atteint. Pour minimiser le risque de laisser des cellules cancéreuses, le chirurgien procède également à une résection du tissu sain avoisinant.

Cette stratégie n'est envisageable que lorsque la zone d'atteinte de l'organe est accessible. Cependant, si le cancer est localisé et facilement résécable, la chirurgie aura une visée curative, ce qui en fait un traitement de choix. Si le cancer est métastatique cette technique ne permettra de retirer que la tumeur primitive et non les métastases, développées à distance. Toutefois, il existe une exception dans les cancers colorectaux où la résection des métastases hépatiques constitue un objectif curatif (13), ainsi que dans les tumeurs testiculaires.

##### 1.3.1.2 Radiothérapie

Comme la chirurgie, il s'agit d'une méthode loco-régionale. Elle consiste en l'émission de rayonnements ionisants vers les cellules cancéreuses. Les brins d'ADN sont ainsi lésés et la multiplication cellulaire compromise.

Les protocoles de radiothérapie dépendent de plusieurs paramètres : localisation de la tumeur, taille et stade. Elle peut se faire de façon concomitante à la chimiothérapie pour

une activité synergique.

Il existe trois types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe au cours de laquelle un accélérateur de particules délivre des faisceaux de rayons vers la tumeur.
- La radiothérapie par voie interne -ou curiethérapie- où des éléments radioactifs tels que des fils ou des petites billes sont déposés sur la zone tumorale.
- Enfin, la radiothérapie métabolique consiste à administrer par voie orale ou intraveineuse une substance radioactive qui va se fixer sur la cellule cancéreuse et la détruire.

### 1.3.2 Hormonothérapie

Certains cancers, comme celui du sein ou de la prostate, sont dits hormono-dépendants c'est-à-dire que la tumeur ne peut se développer qu'en présence d'hormones comme la testostérone ou les œstrogènes. Les récepteurs hormonaux sont alors surexprimés afin de stimuler la croissance tumorale.

L'objectif de l'hormonothérapie consiste à bloquer le système hormonal favorisant la croissance des tumeurs : soit en réduisant la concentration des hormones naturellement sécrétées par l'organisme, soit en leurrant les récepteurs hormonaux avec un antagoniste. Les principaux traitements utilisés sont les anti-aromatases, les anti-androgènes et les anti-estrogènes.

### 1.3.3 Chimiothérapies cytotoxiques intraveineuses

La chimiothérapie « conventionnelle » ou « cytotoxique » regroupe les molécules qui ont un fort pouvoir d'altération cellulaire, ce qui permet de stopper la prolifération cellulaire (14). Il s'agit d'un traitement systémique qui a la capacité de détruire toute cellule cancéreuse quelle que soit sa localisation dans l'organisme.

Les anticancéreux sont classés selon leur propriétés et leurs sites d'action. Les grandes familles d'anticancéreux incluent les agents alkylants, les antimétabolites, les agents du fuseau, les inhibiteurs des topoisomérases et les inhibiteurs du protéasome.

Les chimiothérapies sont fréquemment prescrites en protocoles qui doivent répondre à plusieurs critères :

- être sélectifs vis-à-vis des cellules cibles afin de diminuer les effets secondaires ;

- associer plusieurs molécules ayant une synergie d'action afin de limiter la résistance des cellules tumorales ;
- comprendre des traitements de supports pour prévenir ou traiter les effets secondaires des anticancéreux ;
- être prescrits en cures espacées dans le temps.

Les objectifs de la chimiothérapie sont différents en fonction du cancer et du traitement utilisé. On distingue :

- **La chimiothérapie curative** dont l'objectif est de traiter le cancer pour amener à la guérison complète en induisant une rémission complète. Elle vient souvent compléter une chirurgie.
- **La chimiothérapie néo-adjuvante** (ou préopératoire) qui se pratique avant la chirurgie ou la radiothérapie afin de réduire le volume tumoral initial et ainsi faciliter le geste opératoire.
- **La chimiothérapie adjuvante** (ou postopératoire) qui intervient après la chirurgie ou la radiothérapie pour atteindre les cellules indécélables ou ayant migré hors de la tumeur initiale et ainsi, réduire le risque de micrométastases.
- **La chimiothérapie palliative** dont le but est de stabiliser une maladie chronique et de prolonger la vie des patients, en préservant une bonne qualité de vie. .

Le principal inconvénient de la chimiothérapie cytotoxique est qu'elle agit aussi sur les cellules saines, entraînant des effets indésirables importants pour le patient. Actuellement la recherche vise donc à développer des molécules plus sélectives et à cibles spécifiques.

#### 1.3.4 Chimiothérapies cytotoxiques par voie orale

Depuis les années 1990 des Traitements Anticancéreux Oraux (TAO), incluant aussi bien les chimiothérapies conventionnelles que les thérapies ciblées, sont régulièrement développés.

Ces innovations thérapeutiques permettent de mettre à disposition des patients une alternative à l'administration intraveineuse des anticancéreux souvent considérée comme contraignante au regard du temps passé en hospitalisation et des désagréments liés à la voie veineuse (douleur au site d'injection, risque infectieux, risque d'extravasation des

produits). De plus, la voie orale permet aux patients la prise de comprimés à domicile, améliorant ainsi leur qualité de vie et réduisant les coûts liés à une prise en charge en hospitalisation (15). Ainsi, d'après les recommandations de l'Agence Nationale de l'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) concernant les critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile, les TAO devraient être, à efficacité équivalente, privilégiés par rapport aux formes intraveineuses (16).

En 2016, l'INCa a publié un rapport sur les anticancéreux oraux afin d'évaluer leur place par rapport aux médicaments injectables dans le traitement des cancers (17) : 77 TAO possédaient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (Figure 3) dont 29 (38 %) étaient des chimiothérapies conventionnelles et 30 (39 %) des thérapies ciblées dont le mécanisme sera présenté dans la partie « Traitements innovants ».

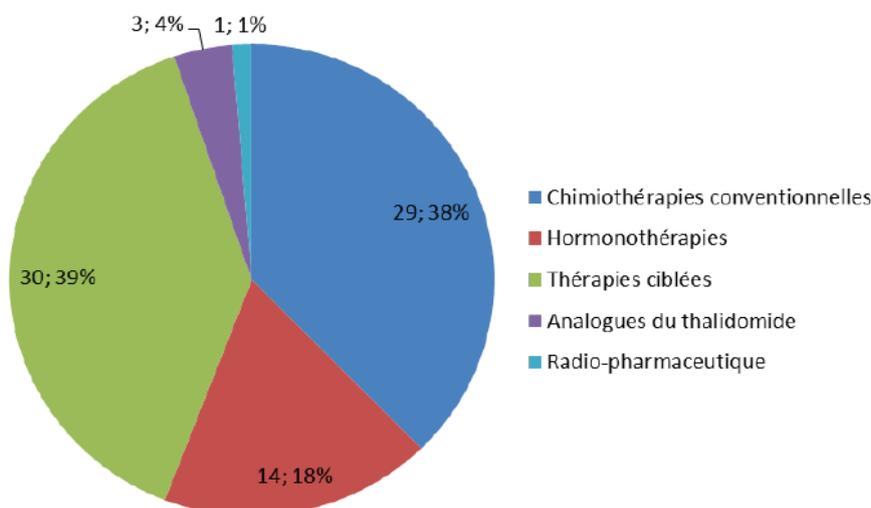


Figure 3 : Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique

\*Source : INCa, Développement des Anticancéreux oraux, Projections à court, moyen et long termes

Le développement des TAO a connu un véritable essor ces dernières années puisque depuis 2010 ils représentent plus de la moitié des traitements ayant eu une autorisation parmi l'ensemble des nouveaux traitements anticancéreux. Cependant, cet essor ne semble pas se faire au détriment des chimiothérapies injectables (Figure 4) : pour un panel de cancers, les arsenaux thérapeutiques utilisés sont composés de traitements injectables et oraux. Lorsque de nouveaux médicaments oraux arrivent, ceux-ci sont le plus souvent utilisés de façon séquentielle aux traitements injectables, sans les remplacer.

Les traitements oraux permettent rarement de repousser les traitements injectables pour des lignes de traitement plus tardives (3<sup>e</sup> ligne et plus).

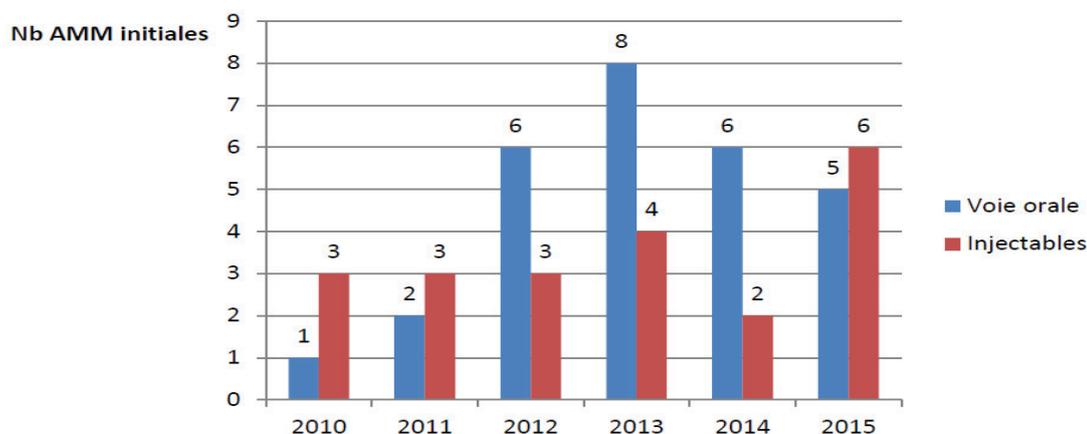


Figure 4 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015

\*Source : INCa, Développement des Anticancéreux oraux, Projections à court, moyen et long termes

De nombreuses maladies sont désormais concernées par les TAO, parmi lesquelles le cancer du sein métastatique, la leucémie, le cancer du poumon et le cancer de la prostate sont les plus représentés.

Ce développement a modifié le parcours de soins du patient en oncologie au profit d'une prise en charge ambulatoire. La majorité des anticancéreux oraux sont ainsi dispensés en pharmacie d'officine pour en faciliter l'accès aux patients : moins d'une dizaine de ces traitements sont disponibles en rétrocession.

### 1.3.5 Traitements innovants

En cancérologie, la recherche actuelle vise à développer des traitements de plus en plus spécifiques des différents types de cancer, de façon à être plus efficaces et moins toxiques : on parle de médecine de précision. Parmi les traitements innovants, l'immunothérapie et les thérapies ciblées ont pris une place importante puisqu'elles peuvent être utilisées dès la première ligne de traitement dans les stratégies thérapeutiques. Dernièrement, de nouvelles innovations (Vaccin thérapeutique, CAR-T cell) ont démontré leur efficacité au cours d'essais cliniques, laissant présager de nombreux espoirs dans la prise en charge des cancers.

Cette médecine de précision ne remplace pas les traitements déjà en place mais offre de nouvelles possibilités pour les patients ayant des cancers contre lesquels les traitements conventionnels ne sont pas suffisants, notamment les patients présentant des formes avancées de cancers ou ayant rechuté.

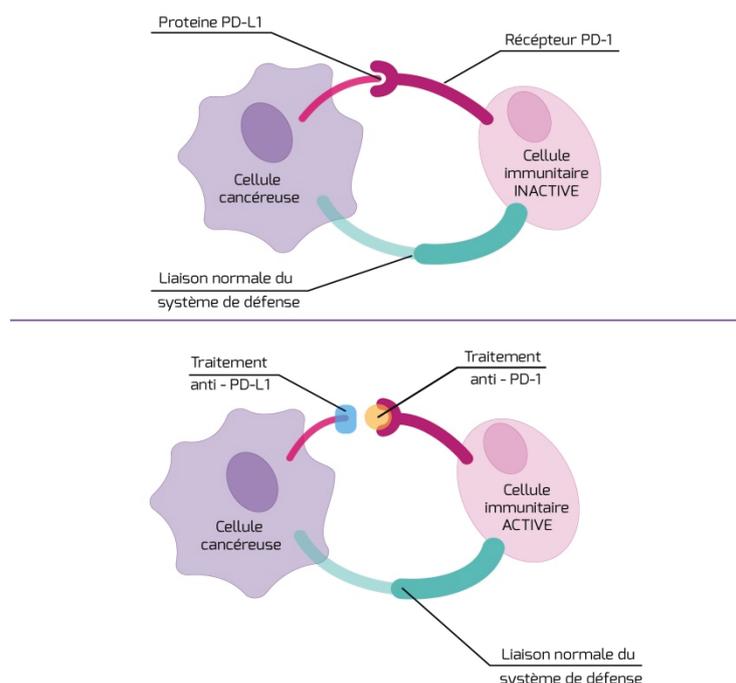
#### 1.3.5.1 Immunothérapie

Les traitements d'immunothérapie visent à stimuler certaines cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces ou à rendre les cellules tumorales plus reconnaissables par le système immunitaire. Ils agissent sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement, permettant ainsi au système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses.

Plusieurs stratégies sont envisageables (18) :

- **L'immunothérapie active** revient à stimuler, sur le principe de la vaccination, les défenses immunitaires du patient.
- **L'immunothérapie adoptive** consiste à greffer au patient des cellules destinées à agir contre les cellules cancéreuses.
- **L'immunothérapie passive** consiste à injecter, dans l'organisme du patient, des anticorps dirigés contre les cellules cancéreuses. Ces anticorps pourront aussi recruter les cellules du système immunitaire. En pratique, elle repose sur les anticorps monoclonaux, notamment les inhibiteurs de points de contrôle, ou inhibiteurs du *checkpoint*, et les anticorps bispécifiques.

Bien que de nombreux essais d'immunothérapie aient été réalisés sans succès, les années 2010 ont été marquées par l'arrivée sur le marché d'inhibiteurs du *checkpoint* très prometteurs en termes d'efficacité : l'Ipilimumab (YERVOY®), agissant sur le CTLA-4, a été mis sur le marché en 2010. En 2015, deux autres molécules ont vu le jour : le Pembrolizumab (KEYTRUDA®) et le Nivolumab (OPDIVO®). En bloquant les points de contrôle immunitaire (PD-1 et PD-L1) ces molécules lèvent l'inactivation des lymphocytes T et permettent au système immunitaire de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales (*Figure 5*).



*Figure 5: Mécanisme d'action des inhibiteurs de PD-1 (Pembrolizumab) et de PD-L1 (Nivolumab)*

\*Source : INCa, les traitements

Les études ont démontré l'efficacité de ces médicaments en termes de survie globale, de survie sans progression, de taux de réponse et de durée de réponse dans de nombreux cancers, solides ou hématologiques, en première ligne ou en lignes supérieures, seuls ou en association. De plus, ces molécules présentent un profil d'effets indésirables différent de celui des chimiothérapies conventionnelles : elles sont généralement mieux tolérées même si elles peuvent être responsables d'évènements auto-immuns critiques et irréversibles dans certains cas.

Ces médicaments sont amenés à devenir des traitements de référence dans de nombreux cancer. Actuellement, ils sont utilisés dans les mélanomes, les Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC) et les CBPC (en ATU), le carcinome rénal, le Lymphome de Hodgkin, le cancer colorectal métastatique MSI-H (absence de prise en charge financière), les carcinomes à cellules de Merkel et les cancers de la tête et du cou (19–25).

Trois nouveaux anti PD-1, l'Avelumab, le Durvalumab et l'Atézolizumab ont obtenu des AMM respectivement dans le carcinome à cellules de Merckel métastatique dans le CBNPC et dans le CBPC.

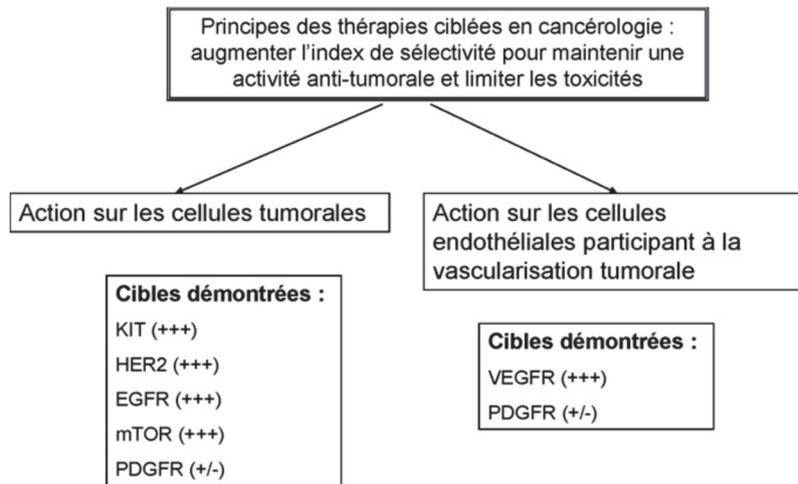
Les anticorps bispécifiques, quant à eux, sont appelés ainsi car ils peuvent se lier à deux cellules différentes : les cellules cancéreuses via le CD-19 et les lymphocytes T via le CD-33. L'anticorps, en permettant le rapprochement de ces deux types de cellules, facilite ainsi l'élimination des cellules cancéreuses par les lymphocytes T. Le Blinatumomab est le premier anticorps de cette classe. Il a été autorisé en novembre 2015 et a montré son efficacité dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute ou réfractaires en termes de survie globale, de taux de rémission à 3 mois, de taux de survie sans événement à 6 mois et de temps médian de rémission par rapport à la chimiothérapie standard (26).

Bien que l'immunothérapie ne soit pas bénéfique pour tous les patients et qu'elle représente un coût élevé (coût estimé à 80 000 euros par an et par patient), elle a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de patients atteints notamment de mélanomes et de CBNPC à des stades avancés. De nombreux essais cliniques sont en cours, aujourd'hui et pour les années à venir, dans un large panel de localisations, laissant présager de nouveaux progrès dans les stratégies thérapeutiques des cancers métastatiques.

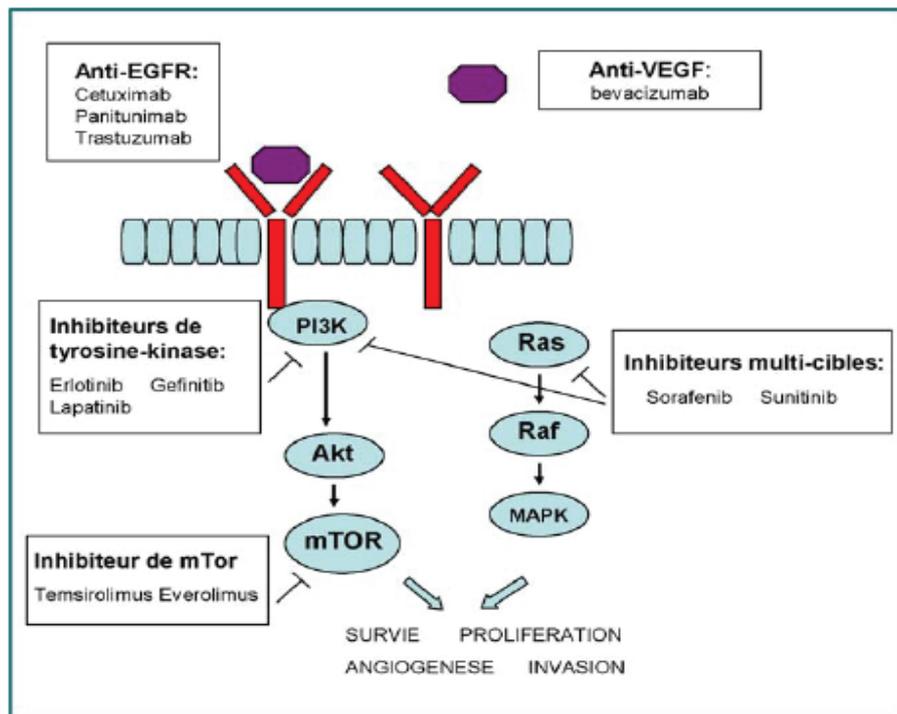
#### *1.3.5.2 Thérapie Ciblée*

Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur, en interférant avec les anomalies moléculaires ou avec les mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses.

Les thérapies ciblées sont réparties en plusieurs familles en fonction de leur mécanisme d'action : les anticorps qui vont s'attaquer à une cible précise à la surface de la cellule, les inhibiteurs qui vont se rendre à l'intérieur de la cellule et agir sur les voies de signalisation intracellulaire ou encore les antiangiogéniques (*Figures 6 et 7*).



*Figure 6 : Principaux mode d'action des thérapies ciblées dans les cancers*  
\*Source : Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides, C. Dreyer



*Figure 7 : Principales thérapies ciblées et leurs sites d'action*

\*Source : L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliatif, T. Laurent

Elles sont de plus en plus utilisées en cancérologie, par voie orale ou intraveineuse, en raison de leur efficacité, y compris contre des tumeurs résistantes à la chimiothérapie conventionnelle.

A titre d'exemple, l'Imatinib est la première thérapie ciblée orale à avoir été mise sur le marché et commercialisée sous le nom de GLIVEC ®, en 2001, dans la LMC.

L'utilisation large des Inhibiteurs de Tyrosines Kinases (ITK) a transformé en profondeur le pronostic de cette affection : la médiane de survie des patients est par exemple passée de 90 à 210 mois aux États-Unis depuis leur arrivée sur le marché (27).

Dans le lymphome, l'arrivée du Rituximab a modifié le pronostic sombre de la maladie. Le traitement du myélome multiple a connu de nombreux progrès au cours de ces 15 dernières années : les immunomodulateurs, les inhibiteurs du protéasome et plus récemment les anti-CD-38 sont venus compléter l'arsenal thérapeutique disponible et apporter des alternatives pour les patients en rechute ou multi-réfractaires. Ces progrès ont permis une amélioration considérable de la survie chez les patients atteints de cette hémopathie (28).

Pour les cancers solides, les thérapies ciblées ont également largement démontré leur efficacité dans de nombreuses indications (*Tableau 2*), y compris dans des tumeurs auparavant orphelines de traitement efficace comme le carcinome rénal à cellules claires ou les GIST (29,30).

Famille	Indication	Molécule	Bénéfices observés
Antiangiogéniques	Cancer du rein avancé	Sunitinib	Amélioration de la survie sans progression (+ 6 mois) en première ligne
		Sorafénib	Amélioration de la survie globale (+ 3,4 mois) et de la survie sans récurrence (+ 2,7 mois) en deuxième ligne thérapeutique contre placebo
	Carcinome hépatocellulaire avancé	Sorafénib	Amélioration de la survie globale en première ligne thérapeutique contre placebo (+ 2,8 mois) et de la survie sans progression (+ 2,7 mois)
	GIST réfractaires ou intolérance à l'imatinib	Sunitinib	Amélioration de la survie sans progression (+ 4,9 mois) en deuxième ligne métastatique
	Cancer colorectal avancé	Bévacizumab	Amélioration de la survie globale en association au Folfiri (+ 4,7 mois) et de la survie sans progression (+ 4,4 mois) en première ligne thérapeutique, en comparaison à une chimiothérapie seule
	Cancer bronchique avancé	Bévacizumab	Amélioration de la survie globale (+ 2 mois) et de la survie sans progression (+ 1,9 mois) en association à une chimiothérapie par taxol plus carboplatine et en comparaison à une chimiothérapie seule, en première ligne thérapeutique
Inhibiteurs des récepteurs HER	Cancer du sein métastatique	Bévacizumab	Amélioration de la survie sans progression (+ 5,9 mois) et du taux de réponse objective (+ 15,7 %) en association au paclitaxel
	Cancer du rein métastatique	Bévacizumab	Amélioration de la survie sans progression (+ 4,8 mois)
	Cancer du sein métastatique	Trastuzumab	Amélioration de la survie globale (+ 8,5 mois) et de la survie sans récurrence (+ 5,6 mois) en première ligne thérapeutique en association à une chimiothérapie par docétaxel et en comparaison à une chimiothérapie seule
	Cancer du sein localisé	Trastuzumab	Amélioration du taux à trois ans de survie globale (+ 2,6 %) et de survie sans récurrence (+ 11,7 %) en association à une chimiothérapie
	Cancer colorectal avancé	Cétuximab	Amélioration de la survie sans progression (+ 2,6 mois) en association à l'irinotécan, et en comparaison à l'irinotécan seul
	Cancer ORL	Cétuximab	Amélioration de la survie globale (+ 1,5 mois) et de la survie sans progression en monothérapie en comparaison à des soins symptomatiques
	Cancer bronchique	Erlotinib	Amélioration de la survie globale (+ 19,7 mois) et de la survie sans récurrence (+ 4,7 mois) en association à la radiothérapie, et amélioration du contrôle locorégional
	Cancer du pancréas	Erlotinib	Amélioration de la survie globale (+ 2,7 mois) en association à une chimiothérapie par platine plus 5-FU
Inhibiteurs de mTOR	Cancer du rein avancé de mauvais pronostic	Temsirolimus	Amélioration de la survie globale (+ 2 mois) en deuxième ligne métastatique
			Modeste amélioration de la survie globale (+ 10 jours)
	Cancer du rein avancé de mauvais pronostic	Temsirolimus	Amélioration de la survie globale (+ 3,6 mois) contre interféron alpha en première ligne métastatique

*Tableau 2 : Acquis thérapeutiques obtenus par les thérapies ciblées dans les tumeurs solides (résultats des principaux essais de phase III)*

\*Source : Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides, C. Dreyer

Les progrès de la biologie moléculaire ont ainsi permis le développement de nouveaux médicaments antitumoraux. Ces molécules ne sont pas dénuées d'effets secondaires et sont onéreuses (coût estimé à 50 000 euros par an et par patient). Pour autant elles sont responsables d'un gain de survie significatif dans de nombreuses tumeurs. Ainsi, elles font désormais partie de la pratique courante en oncologie, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, et contribuent également à la chronicisation du cancer.

#### *1.3.5.3 Perspectives*

De nouvelles innovations thérapeutiques sont encore amenées à voir le jour dans les prochaines années. Parmi les plus marquantes, on retrouve les CAR-T cell et les vaccins thérapeutiques.

L'objectif des vaccins thérapeutiques est d'induire des lymphocytes T cytotoxiques dont l'activité antitumorale est bien démontrée. Les récents succès cliniques d'approche d'immunothérapie ont redonné un dynamisme à cette voie thérapeutique. Une meilleure compréhension des mécanismes de résistance, une amélioration des vaccins et des immunomodulateurs et une meilleure sélection des patients pourront permettre d'augmenter encore l'impact clinique de ces traitements ayant pour le moment une efficacité démontrée dans les mélanomes et les cancers prostatiques non métastatiques (31).

Grâce à toutes ces innovations thérapeutiques, les patients peuvent vivre de plus en plus longtemps avec leur cancer et des alternatives thérapeutiques peuvent être proposées malgré plusieurs échecs de lignes antérieures.

#### 1.3.6 Soins Palliatifs et soins de support

Les soins palliatifs consistent à soulager plutôt qu'à guérir les symptômes provoqués par le cancer ainsi qu'à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille. Ils permettent d'atténuer les problèmes physiques, psychosociaux et spirituels chez plus de 90 % des malades du cancer à un stade avancé pour lesquels les chances de guérison sont minces (8).

Un recours précoce aux soins palliatifs dans la prise en charge de cancers avancés a été associé, dans de nombreuses études, à une diminution de l'agressivité des soins en fin de vie (32) (33), une amélioration de la qualité de vie (34) mais également à une augmentation de la survie (35) et une diminution des coûts (36). Ainsi, l'American Society of Medical Oncology (ASCO) recommande une combinaison soins palliatifs/traitement chez les patients métastatiques et/ou présentant une forte symptomatologie, le plus rapidement possible (37). Des recommandations similaires sont émises par l'European Society of Medical Oncology (ESMO) (38).

Actuellement de nombreux traitements sont disponibles pour la prise en charge des cancers et les recherches ont permis de réels progrès thérapeutiques. La prise en charge est de plus en plus adaptée à chaque patient qui peut vivre plus longtemps avec sa maladie et souvent avec une bonne qualité de vie.

## **1.4 Financement et bon usage des anticancéreux**

### 1.4.1 Coût des cancers

L'augmentation de la survie dans de nombreux cancers, l'incidence plus élevée de cette pathologie chez les personnes âgées et le développement de nouvelles thérapeutiques vont s'accompagner d'une augmentation du coût de la prise en charge du cancer. En effet, on estime qu'aux Etats-Unis celui-ci va augmenter de 39 % entre 2010 et 2020, pour représenter un coût total de 173 milliards de dollars (39).

En France, le coût lié à la prise en charge du cancer en 2015, selon le rapport de la Loi de Financement de Sécurité Sociale (LFSS) de 2018 (40), est de 14 milliards d'euros pour 2.5 millions de personnes traitées (*Tableau 3*) dont :

- 5 milliards en soins de villes (2.3 milliards d'euros pour les médicaments) ;
- 7.5 milliards pour l'hôpital (1.3 milliards pour la liste des médicaments en sus) ;
- 900 millions en indemnités journalière professionnelles/indemnisation.

	Effectifs	Dépense moyenne totale	Dont soins de ville	Dont hospitalisations	Dont prestations en espèces
Cancer	2 519 500	5 558 €	2 134 €	3 085 €	369 €
Dont cancers actifs	1 098 400	11 420 €	3 973 €	6 900 €	546 €
Dont cancers sous surveillance	1 495 700	1 026 €	676 €	130 €	220 €

*Tableau 3 : Effectifs et dépenses moyennes remboursées par an par patient atteint de cancer en 2015*

\*Source : Rapport de la LFSS 2018

Entre 2012 et 2015, les dépenses totales remboursées pour le cancer ont augmenté de 1.6 milliard d'euros. Dans le rapport de la LFSS, les auteurs expliquent que la dynamique de la dépense globale pour une pathologie résulte de deux évolutions : celle des effectifs de patients traités et celles des dépenses moyennes par patient. Dans le cas du cancer, c'est la hausse de dépenses annuelles par patient (+ 2.7 %) qui explique l'essentiel de la croissance des dépenses, la hausse des effectifs étant inférieure à 2 % (1 %).

En effet, il existe une augmentation des coûts moyens des traitements en cancérologie qui peut s'expliquer par plusieurs facteurs et, notamment, par l'augmentation de l'utilisation de molécules innovantes et ce dès les premières lignes en situation métastatique et même en situation adjuvante.

Par exemple, les dépenses de l'assurance maladie dans la prise en charge du cancer du sein actif ont augmenté de 6.7 % entre 2014 et 2015. Ceci est principalement dû à l'augmentation des coûts moyens de traitement, en hausse de 4,2 %. Ce sont essentiellement les médicaments pris en charge sur la liste en sus qui tirent la croissance entre 2014 et 2015 (+22 %), notamment avec l'arrivée du Pertuzumab (PERJETA ®) en première ligne en association avec le Trastuzumab (HERCEPTIN®) et du Trastuzumab Emtansine (KADCYLA ®) dans la prise en charge des cancers du sein HER2+.

Pour compléter ces données, le dernier rapport de l'INCa (41) montre qu'en 2016, 316 972 personnes ont été traitées par chimiothérapie. Cela représente près de 2,8 millions de séances et séjours (2 538 329 séances et 258 432 séjours) mentionnant une chimiothérapie dans les établissements de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO).

Les dépenses des hospitalisations liées au cancer dans les établissements MCO sont en progression : 5,8 milliards d'euros de dépenses liées au diagnostic, au traitement ou au suivi des personnes atteintes de cancer (hors séances de radiothérapie réalisées dans le secteur libéral et hors dépenses des anticancéreux facturés en sus des groupes homogènes de séjours (GHS)).

Près de 1,7 milliard d'euros (+ 6,2 % par rapport à 2014) de dépenses sont relatives aux molécules anticancéreuses facturées en sus des prestations d'hospitalisation de court séjour. Ces dépenses d'anticancéreux représentent 50,8 % du coût total des molécules onéreuses remboursées en sus des GHS toutes pathologies confondues dans le secteur public et 83.1 % dans le secteur privé commercial.

Les thérapies ciblées représentent 48,0 % des dépenses d'anticancéreux (inscrits sur la liste en sus) pour le secteur public et 73,3 % pour le secteur privé commercial.

Les dépenses liées aux traitements anticancéreux oraux sont croissantes depuis les années 2008. En 2013, l'assurance maladie a remboursé 879 millions d'euros pour les médicaments anticancéreux délivrés en officine. 86 % de cette somme (757 millions d'euros) concernent les traitements par voie orale. Comparé à 2012, la somme est supérieure de 14.1 % (770 millions d'euros).

Face à cette augmentation du coût de la prise en charge des cancers se pose la question du financement et de la nécessité de la réduction des dépenses de santé afin d'assurer un accès aux soins de qualité à tous les patients.

#### 1.4.2 Financement des cancers

En France, le système de financement des dépenses hospitalières a subi plusieurs évolutions majeures afin de réguler les dépenses de santé. Depuis 1997, il repose sur l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) déterminé chaque année dans le cadre de la LFSS (42). Le montant de l'ONDAM voté pour 2018 est de 195.4 milliards d'euros et de 200.3 milliards d'euros pour 2019 (43). Ce chiffre correspond à une évaluation des dépenses que les caisses d'assurance maladie auront à engager pour rembourser les dépenses de santé des ménages ou pour payer directement les services rendus par les prestataires de soins.

En 2018, l'objectif national de dépenses d'assurance maladie a été respecté pour la neuvième année consécutive.

Il existe plusieurs types de prise en charge de l'activité de chimiothérapie dont l'organisation et les modalités de financement diffèrent, créant ainsi des modèles économiques qui peuvent entrer en concurrence (Figure 8).

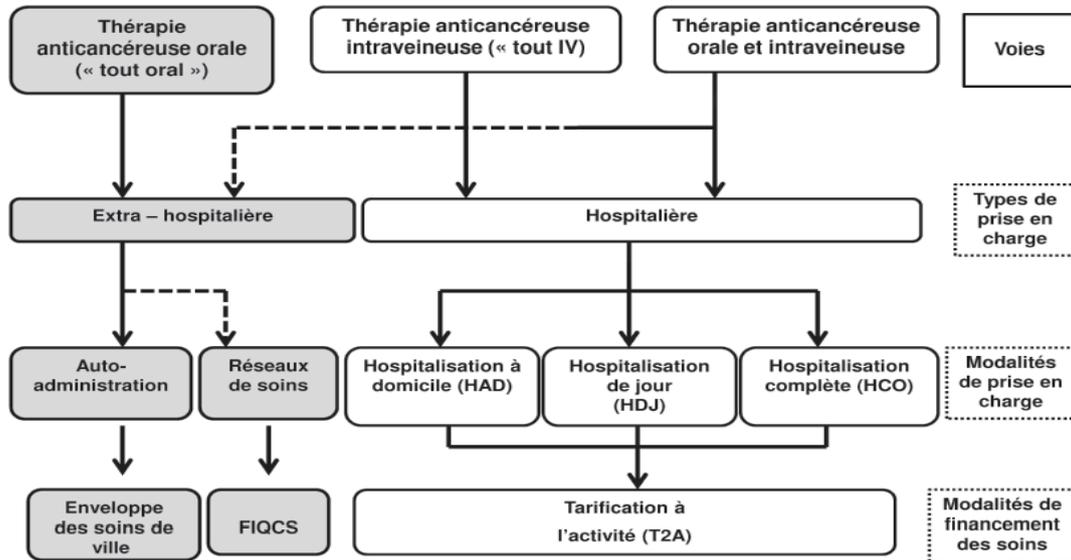


Figure 8 : Les modalités de prise en charge et de financements des thérapies anticancéreuses

\*Source : Rôle de la tarification à l'activité des établissements de santé dans l'accès des patients aux traitements anticancéreux oraux ; L. Benjamin (44)

En extra-hospitalier, on distingue deux types de financement :

- Le financement des chimiothérapies délivrées en officine dépend de l'enveloppe des soins de ville.
- Les chimiothérapies peuvent également être administrées dans le cadre des Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC) financés par le Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FIQCS) dont le rôle est de coordonner l'ensemble des acteurs de la prise en charge du cancer (45).

Pour le secteur hospitalier, la loi du 27 juillet 1999 annonçant la mise en place du système de tarification à l'activité (T2A), prévaut aujourd'hui. Conçue pour améliorer l'efficacité du système de soins et rationaliser les dépenses hospitalières, elle a réformé le financement des activités de MCO en s'appliquant à tous les établissements, dès 2008, et

à l'ensemble des activités (hospitalisation de jour, hospitalisation conventionnelle, hospitalisation à domicile, consultations et soins externes).

L'objectif de ce système est, à partir de l'éventail des pathologies traitées dans l'établissement, d'établir des groupes homogènes de patients dont la prise en charge mobilise des ressources relativement homogènes. Le financement des ressources hospitalières dépend désormais du nombre et de la nature des actes et des séjours réalisés (tarifs des prestations d'hospitalisation GHS- Groupe Homogène de Séjour).

Il existe un dispositif dérogatoire afin de garantir le financement et une meilleure accessibilité de produits innovants et particulièrement onéreux. Ces spécialités sont inscrites sur la liste dite « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou « liste en sus ». Le remboursement de ces produits de santé est conditionné par le respect du Contrat de Bon Usage (CBU) : lorsque les prescriptions ne sont définies ni par une AMM ni par des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU), le prescripteur doit porter au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire en faisant référence à des travaux de sociétés savantes ou aux publications internationales à comité de lecture, et présenter le cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Le modèle de T2A implique donc que les établissements de santé répertorient de façon exhaustive l'activité médicale réalisée au sein de la base du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI).

Des contrôles sont effectués pour encadrer le risque de pratiques déviantes. Par exemple, en cas de non-respect du CBU, les taux de remboursement peuvent être diminués jusqu'à 70 % au lieu de 100 % dans le cas du respect des engagements contractuels. Dans ce cadre, l'administration des agents anticancéreux, dont certains ont un coût très élevé, représente un enjeu économique pour l'hôpital.

#### 1.4.3 Bon usage des anticancéreux

Au vu de la complexité et du coût de la prise en charge des cancers, ainsi que du panel thérapeutique de plus en plus large, il est important de sécuriser et d'encadrer au maximum la prescription des traitements anti cancéreux. Pour chacun des patients, il s'agit de trouver la séquence thérapeutique qui permet d'avoir la meilleure survie globale possible tout en ayant une qualité de vie conservée.

Des outils ont ainsi été mis en place pour encadrer les prescriptions et promouvoir le bon

usage des anticancéreux.

Tout d'abord, les prescriptions d'anticancéreux sont réservées aux spécialistes et décidées en RCP. Au cours de celles-ci, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, soumise puis expliquée au patient. Un des objectifs du plan cancer 2003 était de faire bénéficier 100 % des nouveaux patients atteints de cancer d'une RCP.

De plus, de nombreux comités d'experts et des sociétés savantes ont émis des recommandations permettant d'orienter les médecins dans leurs décisions thérapeutiques. Ces référentiels sont rédigés de façon pluridisciplinaire et ont pour objectif de renforcer l'harmonisation des pratiques des professionnels de santé dans la prise en charge des patients atteints de cancer et de garantir, à chaque patient, l'accès à des soins de qualité, adaptés à son état et ses préférences ainsi qu'aux innovations, dans les meilleures conditions de sécurité. Ces recommandations intègrent les indications retenues par l'AMM mais aussi les RTU. Elles peuvent être nationales : INCa (46), Thésaurus National de Cancérologie Digestive ; régionales : Réseau Espace Santé Cancer (47), Oncomip (48)...ou locales. Ainsi le CLB possède son propre référentiel comportant les indications où l'utilisation d'anticancéreux facturés en sus de la T2A est autorisée, que ce soient pour des indications ayant l'AMM ou non.

L'évaluation des pratiques destinée à réduire les écarts observés par rapport aux références admises favorise le bon usage du médicament et participe à l'amélioration de la qualité des soins. Elle permet d'aider les professionnels à faire des choix en tenant compte de critères éthiques, scientifiques et économiques.

Les études évaluant le bon usage des médicaments anticancéreux en pratique clinique par rapport aux référentiels disponibles sont encore peu nombreuses en France. Debrix & Al ont montré qu'à l'hôpital de Tenon 33 % des chimiothérapies anticancéreuses prescrites n'étaient ni conformes au libellé des indications AMM, ni prescrites dans le cadre d'essais cliniques (49) dont :

- 64 % d'utilisation d'anticancéreux n'ayant pas l'AMM dans la localisation tumorale ;
- 19% d'utilisation d'anticancéreux prescrits pour des stades plus avancés que ceux définis dans le libellé de l'AMM ;
- 10% d'utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation mais prescrits

- pour des stades plus précoces que ceux définis dans l'AMM ;
- 7% d'utilisation d'anticancéreux prescrits selon des associations différentes de celles prévues par l'AMM ;
- utilisation d'anticancéreux prescrits dans un type histologique différent.

Ce résultat s'explique, en partie, par l'hétérogénéité des libellés d'AMM (les anticancéreux anciens ont le plus souvent des libellés d'AMM larges, alors que les anticancéreux récents ont au contraire des libellés d'indications spécifiques et restrictifs), l'insuffisance de médicaments anticancéreux ayant l'AMM dans certaines localisations, le cadre restrictif de l'AMM à certaines associations de traitements anticancéreux et les avancées scientifiques plus rapides que les actualisations des AMM.

Ce chiffre important interroge sur la pertinence des libellés des AMM dans certains cas et sur leur transgression parfois nécessaire dans l'intérêt du patient. Toutefois, des évaluations des prescriptions restent importantes pour limiter les prescriptions non justifiées.

Enfin, depuis le 1 janvier 2018, il existe un contrat tripartite qui lie l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'organisme local d'assurance maladie et les établissements de santé : il s'agit du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiéce des Soins (CAQES). Il vise à simplifier et harmoniser les différents contrats qui l'ont précédé, dont le CBU. Il définit, sur la base d'un constat partagé, les engagements et les objectifs de l'établissement de santé et des professionnels qui y exercent. Ce contrat est propre à chaque région et se compose d'un volet obligatoire relatif au bon usage des médicaments, des produits et prestations et de volets additionnels.

En région Auvergne Rhône-Alpes, le volet obligatoire du CAQES engage les établissements à améliorer et à sécuriser le circuit du médicament et des produits de santé. Il est composé de trois objectifs :

- amélioration et sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient et du circuit des produits et prestations.
- développement des pratiques pluridisciplinaires et en réseau, la politique et le bon usage des produits de santé.
- politique de prescription de médicaments dans le répertoire des génériques et des médicaments biologiques, maîtrise de l'évolution des dépenses liées aux prescriptions de produits de santé exécutées en ville et de l'évolution des dépenses sur la liste en sus.

La réalisation des objectifs du CAQES fait l'objet d'une évaluation annuelle basée notamment sur le rapport annuel d'autoévaluation des établissements de santé constitué de la grille d'évaluation qui répertorie les 18 indicateurs nationaux et les 36 indicateurs régionaux (50).

Ainsi, dans le domaine de la cancérologie, la prescription des molécules onéreuses est encadrée par le CAQES. Des contrôles sont mis en place afin d'en assurer le respect. Ceux-ci ont pour objectif de limiter les déviations et permettre une régulation financière en encadrant le bon usage des médicaments et en garantissant le bien fondé des prescriptions.

## **2. Justification de l'étude**

### **2.1 Contexte de l'étude : Prise en charge thérapeutique du cancer en fin de vie**

Les progrès thérapeutiques ont permis une évolution profonde de la prise en charge du cancer. L'avènement de nouveaux traitements permet aux oncologues de disposer d'un panel de traitements large, et multiplie donc les possibilités thérapeutiques, notamment en fin de vie. Ces dernières années, le nombre de patients traités par chimiothérapie croît de façon plus importante que le nombre de nouveaux cas de cancer. Cela suggère une intensité de traitement majorée tout au long de la maladie, une imprégnation par les traitements anticancéreux augmentée en phase avancée et des traitements en fin de vie de plus en plus agressifs (51).

#### **2.1.1 Critères d'agressivité des soins en fin de vie**

Des équipes médicales ont défini des critères d'agressivité des soins dans le dernier mois de vie. Parmi eux, on retrouve :

- une chimiothérapie administrée dans les 15 jours précédant le décès,
- un défaut d'accès aux Soins Palliatifs,
- plus d'une admission aux urgences dans les 30 derniers jours,
- plus de 14 jours d'hospitalisation (hors Soins Palliatifs) et/ou plus d'une hospitalisation dans les 30 derniers jours,
- au moins une admission en soins intensifs dans les 30 derniers jours,

- un décès à l'hôpital ou en soins intensifs.

Ces critères sont associés à une fin de vie difficile pour le patient et son entourage et sont corrélés à un deuil plus difficile (52).

### 2.1.2 Fréquence des chimiothérapies prescrites en fin de vie

Plusieurs équipes se sont intéressées à la description des chimiothérapies reçues en phase avancée, à leur impact économique, leur évolution au cours du temps, ainsi qu'aux raisons justifiant l'initiation ou la poursuite d'un traitement anticancéreux. Une revue non exhaustive de la littérature montre que s'il existe des variations entre pays, le recours au traitement anticancéreux reste fréquent en phase avancée. Les études sélectionnées ont une méthodologie semblable. Il s'agit de cohortes de patients décédés pour lesquels les traitements spécifiques sont observés durant les derniers mois de vie, essentiellement au cours du dernier mois et des 15 derniers jours puisqu'il s'agit de critères d'agressivité des soins. Les données sont séparées en fonction de l'année de publication des résultats de l'étude : avant 2008 (*Tableau 4*) et après 2008 (*Tableau 5*).

Ainsi on observe, que 8.2 à 43 % des patients sont traités par anticancéreux dans le dernier mois de vie et que 5.2 à 21 % le sont dans les 15 derniers jours de la vie.

En comparant les données les plus récentes (publiées après 2008) aux plus anciennes (publiées avant 2008), on remarque que la fréquence d'utilisation des thérapeutiques anticancéreuses en fin de vie évolue peu : 12.7 à 43 % (avant 2008) contre 11.7 à 38 % (après 2008) des patients traités dans le dernier mois de la vie et 5.7 à 21 % (avant 2008) contre 5.2 à 19.3 % (après 2008) des patients traités dans les 15 derniers jours. On notera toutefois que les cohortes de patients ainsi que les méthodologies des études n'étant pas les mêmes, il n'est pas possible d'émettre de conclusions sur ces chiffres.

En ce qui concerne le délai moyen entre le décès et la dernière dose de chimiothérapie, il est compris entre 27 jours et 168 jours selon le pays.

Enfin, une instauration de traitement dans le dernier mois de la vie a été observée pour 4.7 à 6.7 % des patients et pour 1.7 % des patients dans les 15 derniers jours. (53–55).

Les données sur la fréquence d'utilisation des anticancéreux à des stades avancés de la maladie sont disparates. Les variations internationales peuvent s'expliquer, entre autres, par des différences socioculturelles, des différences d'accès aux soins ou des différences dans la structure de soins accueillant les patients.

Pays	Auteurs	Nombre de patients	Localisation	6 derniers mois	3 derniers mois	Dernier mois	15 derniers jours	Délai entre dernière dose de chimiothérapie et décès (jours)
<b>Finlande</b>	Asola et al. 2006 (56)	335	Sein	37.3%	39.4%	19.7%	ND	ND
<b>Portugal</b>	Braga et al. 2007 (53)	319	Tumeurs solides	ND	66%	37%	21%	27
<b>Italie</b>	Martoni et al. 2007 (57)	793	Toutes tumeurs	79.1%	ND	12.7%	ND	71
<b>Portugal</b>	Goncalves et al. 2007 (58)	1064	Tumeurs solides	39%	ND	ND	ND	168
<b>Corée</b>	Keam et al. 2008 (59)	298	Toutes tumeurs	94.6%	50% dans les 2 derniers mois	ND	5.7%	77.1
<b>Etats-Unis</b>	Murillo et al. 2006 (60)	417	Poumon	ND	ND	43%	20%	ND

Tableau 4 : Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les 6 derniers mois de la vie : données de la littérature publiées avant 2008

Pays	Auteurs	Nombre de patients	Localisation	6 derniers mois	3 derniers mois	Dernier mois	15 derniers jours	Délai entre dernière dose de CT et décès
<b>Italie</b>	Pacetti et al. 2015 (61)	2164 (sur 2 ans)	Tumeurs solides	ND	ND	24.3%	ND	ND
<b>Suisse</b>	Adam & al. 2014(54)	119	Toutes tumeurs	ND	ND	11.7%	7.6%	ND
<b>Allemagne</b>	Burkard et al. 2017 (62)	532	Toutes tumeurs	ND	ND	38.3%	ND	ND
<b>France</b>	Rochigneux et al. 2017 (55)	279 846 (sur 3 ans)	Tumeurs Solides	ND	39.1 %	19.5%	11.3%	ND
<b>Chine</b>	Zhang et al. 2018 (63)	542	Tumeurs solides	ND	ND	15.7%	5.2%	ND
<b>Chine</b>	Sheng et al. 2017 (64)	3 350 (sur 4 ans)	Tumeurs Solides	ND	35.9%	11.6%	5.3%	161jours
<b>Shanghai</b>	Soh et al. 2012(65)	413	Tumeurs Solides	ND	66.8%	35.3%	19.3%	3.7 mois
<b>Canada</b>	Shaïla et al. 2017(66)	34 630 (sur 10 ans)	Tumeurs Gastro-intestinales	ND	ND	8.2%	ND	ND
<b>Etats-Unis</b>	Fang et al. 2019(67)	147 254 (sur 6 ans)	Sein, Poumon, Colorectal, Prostate	43%	32.4%	14.5%	5.8%	ND
<b>Jordanie</b>	Abdel-Razeg et al. 2019 (68)	1714	Toutes Tumeurs	ND	ND	18.1%	8.3%	72.5

Tableau 5 : Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les 6 derniers mois de la vie : données de la littérature publiées après 2008

### 2.1.3 Nature des traitements reçus en fin de vie

L'utilisation des nouvelles thérapies anticancéreuses en fin de vie telles que la thérapie ciblée ou l'immunothérapie est de plus en plus fréquente. En effet, ces nouvelles molécules sont jugées moins toxiques, plus faciles à utiliser dans le cas des thérapies anticancéreuses orales et sont souvent prometteuses au vu des résultats des études cliniques.

Les données sur l'utilisation des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie en fin de vie sont encore peu nombreuses et, souvent uniquement quantitatives. Néanmoins, elles montrent toutes une augmentation de l'utilisation de ces thérapeutiques (67, 69, 70).

De façon non exhaustive, les résultats de certaines études menées à ce sujet sont les suivants :

Choi et al (71) constatent une évolution marquée de l'utilisation des thérapies ciblées dans les derniers jours de vie chez les patients traités pour des tumeurs solides. En effet, l'utilisation des thérapies ciblées comme dernière ligne de traitement a été réalisée pour 17 % des patients en 2012, alors qu'elle était nulle en 2002. De plus, ils montrent que l'utilisation des thérapies ciblées en fin de vie est un facteur associé à la diminution du temps entre la dernière dose de traitement et le décès.

A Singapour, chez des patients atteints de tumeurs solides et décédés entre 2007 et 2009, une utilisation plus importante des thérapies ciblées par rapport à la chimiothérapie conventionnelle, incluant l'hormonothérapie, a été rapportée dans les 3 derniers mois de la vie : 57 % et 25 % des patients traités par chimiothérapie l'ont été dans les 3 derniers mois et au cours du dernier mois respectivement ; alors que 80 % et 49 % de ceux traités par thérapie ciblée l'ont été au cours des 3 derniers et dernier mois respectivement. Le recours aux thérapies ciblées était plus important chez les patients atteints d'un cancer du poumon (65).

Hui et Al (72) ont analysé la nature des traitements reçus dans le dernier mois de la vie chez 816 patients, tous cancers confondus, décédés entre 2009 et 2010, aux Etats-Unis. Ils mettent en évidence une utilisation importante des thérapies ciblées en fin de vie puisque l'intervalle médian entre la dernière dose de thérapie ciblée et le décès est de 47 jours alors qu'il est de 57 jours avec une chimiothérapie. Dans les 30 derniers jours de la vie, 14 % des patients ont reçu des thérapies ciblées et 18 % de la chimiothérapie. Au cours des 14 derniers jours, 8 % ont reçu de la chimiothérapie et 7 % des thérapies

ciblées.

Dans le cancer du poumon métastatique, où l'immunothérapie et les thérapies ciblées sont très utilisées, Mireras montre que les ITK sont souvent donnés et même initiés au cours du dernier mois de la vie. Selon cette étude, sur une cohorte de 1322 patients néerlandais décédés entre juin 2013 et juillet 2015, 9 % ont reçu des ITK dont 72 % dans le dernier mois de leur vie et il s'agissait d'une initiation de traitement dans 17 % des cas. Ainsi, les patients traités par ITK ont 9.5 fois plus de risque d'être traités dans le dernier mois de leur vie en comparaison avec ceux recevant de la chimiothérapie. Ils sont utilisés à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne de traitement pour 41 % des patients et chez 71 % de patients n'ayant pas de marqueurs justifiant leur administration, dans le dernier mois de la vie (73). Toutes ces données sont en faveur d'une utilisation excessive de ces molécules en fin de vie.

Depuis les AMM de l'immunothérapie dans les cancers urothéliaux, aux Etats-Unis, le nombre de patients commençant un traitement systémique au cours des 60 derniers jours de la vie est passé de 17,4 à 34,8 % entre 2015 et 2017. Cela s'explique par l'utilisation de plus en plus fréquente des inhibiteurs de checkpoint : l'initiation de ces traitements a augmenté de 1 % à 23 % durant cette période (74). Pour compléter ces données, Glisch et al. ont mené une étude sur 157 patients traités par immunothérapie pour un CBNPC, un mélanome, une tumeur rénale ou urothéliale : 27 % d'entre eux ont reçus ces traitements dans le dernier mois de leur vie. Ces patients ont moins souvent été hospitalisés en soins palliatifs, sont décédés de façon plus fréquente à l'hôpital et dans 76 % des cas avaient déjà reçus une ligne de traitement antérieure par de la chimiothérapie conventionnelle (75).

Concernant les voies d'administrations, Greer et al. (cancer du poumon métastatique) rapportent une imprégnation en fin de vie plus importante par les thérapeutiques orales contrairement aux traitements intraveineux, et ce indépendamment d'une prise en charge adaptée en soins palliatifs. Les auteurs expliquent que l'augmentation de la survie globale et de la qualité de vie associée à des effets indésirables plus faibles que les alternatives thérapeutiques par voie intraveineuse pourraient expliquer la poursuite d'une chimiothérapie très proche de la fin de vie (35). Ces arguments sont repris par Sheng et al. ainsi que Laurent et al. (64,76), qui montrent qu'un traitement par anticancéreux oral est corrélé à une diminution des admissions en soins intensifs et à une diminution du taux de décès à l'hôpital. Laurent et al. soulignent toutefois, que

l'intérêt de ces thérapies est relativisé par certaines études qui évoquent la fréquence d'effets indésirables parfois très pénibles, la faible adhésion médicamenteuse en ligne avancée et des résultats limites en termes de survie chez certains patients, de l'ordre de quelques jours ou quelques mois seulement par rapport au placebo. De plus, la plupart de ces thérapies orales sont coûteuses obligeant le praticien à respecter le principe d'équité et de justice dans le sens d'une meilleure répartition du financement des soins.

Ces données montrent donc une utilisation de plus en plus fréquente des nouvelles thérapeutiques anti-cancéreuses et une imprégnation plus importante au cours de la période précédant le décès. Cependant, des questions subsistent sur leur utilisation en fin de vie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact clinique et économique de ces molécules à des stades avancés.

#### 2.1.4 Facteurs prédictifs de l'utilisation de traitements anticancéreux en fin de vie

Beaucoup d'études, en plus de recenser la fréquence et la nature des traitements anticancéreux reçus en fin de vie, s'intéressent aussi aux facteurs pouvant prédire un recours plus important à celles-ci. Les facteurs les plus fréquemment retrouvés sont résumés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 6*).

	Age	Sexe	Type de cancer	Comorbidités	PS	Lieu de prise en charge
Earle et al 2008 (77)	Sujet Jeune	Masculin	Hématologiques			CHU
Adam et al 2014(54)	< 75 ans	Non				
Rochigneux et al 2017(55)	< 75 ans	Masculin	Cancers gynécologiques dont sein ORL Poumon	Moins nombreuses		Centre de lutte contre le cancer Hôpitaux produisant beaucoup de chimiothérapies Centre sans USP
Abdel-Razeq et al 2019 (68)	Sujet Jeune		Hématologiques			
Prigerson et Al 2015 (78)	Sujet Jeune		Pancréas Sein		<3	CHU et CH
Fang et al 2019 (67)	Sujet Jeune		Poumon	Moins nombreuses		

*Tableau 6 : Facteurs prédictifs d'un recours à une chimiothérapie à un stade avancé*

Les principaux facteurs prédictifs d'un recours à une chimiothérapie à des stades

avancés sont donc le sexe (masculin), l'âge (patients jeunes), le site tumoral (hémopathies, poumon, sein) et le lieu de prise en charge (structures spécialisées en oncologie et centres universitaires).

D'autres facteurs ont également été retrouvés tels que : patients ayant des tumeurs pour lesquelles des nouveaux traitements sont sortis entre 2005 et 2011, statut marital (personnes mariées), lieu de résidence (métropole), oncologue (plus jeunes et ceux ayant plus de patients à leur charge), niveaux d'éducation et financier plus élevés, délai court entre le diagnostic et le décès.

La connaissance de ces facteurs peut permettre une amélioration de la prise en charge de ces patients.

### 2.1.5 Données de la littérature : intérêts et limites des traitements anticancéreux reçus au cours de la dernière année de la vie

La décision du choix, de l'initiation, de la poursuite ou de l'arrêt des traitements en phase avancée est sensible et complexe, et mélange des enjeux humains, éthiques et thérapeutiques. Elle est influencée par de multiples facteurs comme par exemple la difficulté de l'annonce, la demande des patients en phase palliative à recevoir un traitement actif, la surestimation de la survie des patients par le médecin auxquels s'ajoute le faible niveau de preuve des traitements spécifiques dans un contexte de maladie avancée où le rapport entre bénéfice clinique espéré et toxicité attendue est faible (79).

Face à la difficulté d'estimer la survie des patients atteints d'un cancer avancé, la décision d'administrer ou non une thérapie antinéoplasique est souvent prise au cas par cas, en tenant compte des souhaits des patients ainsi que de considérations cliniques, logistiques et financières (80). L'absence de directives claires concernant l'utilisation de la thérapie antinéoplasique en fin de vie et les données de la littérature contradictoires à ce sujet renforcent la complexité de la décision.

#### 2.1.4.1 *Qualité de vie et survie*

Les nouvelles stratégies de prise en charge des cancers, que ce soit en termes de dépistage ou encore de nouvelles thérapeutiques, ont eu un impact très net sur la survie.

En ce sens, des études montrent un avantage à utiliser des traitements anticancéreux, même chez des patients atteints d'un cancer à un stade avancé. Par exemple, dans le traitement du cancer du pancréas avancé, une revue de la littérature de 34 études a montré une médiane de survie de 6 mois avec n'importe quelle seconde ligne de traitement, en comparaison à 2.8 mois avec les traitements de support seuls (81). De la même façon, l'utilisation d'une chimiothérapie type Gemcitabine/Oxaliplatine a été associée à une réponse clinique chez 30 % des patients ainsi qu'à une survie médiane de 9.5 mois alors qu'elle était de 4.5 mois chez les patients traités par soins de supports uniquement et atteints d'un cancer de la vésicule biliaire non opérable (82). Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, la survie moyenne est passée de 9 mois à 22 mois grâce à l'utilisation de nouvelles molécules telles que Oxaliplatine, Irinotecan, Cetuximab ou Bevacizumab et ce, jusqu'en troisième ligne de traitement (83).

Dans la prise en charge des CBNPC, une première ligne de chimiothérapie augmente la survie de 2 à 3 mois, soulage les symptômes et améliore la qualité de vie par rapport à des soins de supports seuls (84). Une seconde ligne de traitement par Docetaxel, pour cette même pathologie, en comparaison à des soins de supports seuls, a entraîné une survie plus longue, une meilleure gestion de la douleur et une dégradation moins importante de la qualité de vie (85, 86). Une troisième ligne de traitement par Erlotinib, thérapie ciblée par voie orale, a même été associée à une survie augmentée de 2 mois par rapport aux soins de support et à des résultats plus satisfaisants en terme de douleur et de dyspnée (87).

Une chimiothérapie palliative a également amélioré la survie et la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique (88).

Enfin, dans une étude menée en Chine auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par chimiothérapie, le risque de décès a été diminué de 40 % dans le dernier mois de la vie et de 54 % au cours des 15 derniers jours de leur vie (64).

Cependant, il apparaît aussi clairement que l'utilisation de la chimiothérapie dans les derniers mois de la vie est associée à une augmentation de l'agressivité des soins en fin de vie : réanimation cardio-respiratoire, ventilation mécanique, hospitalisation et/ou décès dans un service de soins intensifs, passage aux urgences, décès à l'hôpital (51,64,68,89,90). Sheng et al.(64), ont également observé une survie globale diminuée chez les patients ayant reçu une chimiothérapie dans les derniers mois de leur vie en

comparaison aux patients qui n'en avaient pas reçu. Quant à Prigerson et al.(78), ils alertent sur la diminution de la qualité de vie chez des patients recevant des chimiothérapies à un stade avancé de leur maladie malgré un Performance Status de base  $\leq 1$ .

Ainsi, le recours à des traitements anticancéreux dans le dernier mois de la vie est considéré comme délétère. Dans les 14 derniers jours de la vie, il s'agit même d'un critère d'agressivité de soins. Selon Earle, une initiation de traitement anticancéreux dans les 30 derniers jours de la vie est également un indicateur de traitement excessif (91).

#### *2.1.4.2 Aspects économiques*

Les aspects financiers de la prise en charge des cancers deviennent inévitables au vu des thérapeutiques de plus en plus onéreuses, du nombre croissant de patients traités pour cette pathologie et des enjeux économiques actuels.

Un traitement par anticancéreux dans les derniers jours de la vie va être associé à une charge financière plus lourde, et ce par les coûts directs qu'il engendre mais également les coûts indirects tels que le recours à des traitements visant à réduire les effets indésirables ou des hospitalisations plus fréquentes en soins intensifs notamment.

Ainsi, aux Etats-Unis, le coût d'une chimiothérapie palliative est estimé à plus de 100 000\$ par an et par patient. Dans le cancer colorectal son coût atteint facilement 50 000\$ par an sans compter l'imagerie ou les traitements annexes (92).

En Grèce, Souliotis et al.(93) ont évalué les coûts liés à la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique à un stade avancé, dans les six derniers mois de la vie. 74 % des coûts directs (416 631€) sont imputés aux chimiothérapies, ce qui représente 42 % des coûts totaux, soit le pourcentage le plus important de la prise en charge.

Cheung et al.(94) ont comparé le coût de la prise en charge du dernier mois de la vie pour des patients ayant eu recours à des traitements agressifs ou non. Le coût moyen du dernier mois de la vie est de 12 678\$ pour les patients n'ayant pas eu de traitements agressifs et de 18 131\$ pour ceux en ayant eu. L'analyse multivariée montre que l'administration de chimiothérapie dans les 15 derniers jours est prédictive de coûts de fin de vie plus élevés.

Garrido (95) confirme ces données en montrant que le coût médian de la prise en charge de la dernière semaine de vie est de 1 092\$ pour les patients n'ayant pas reçu de

chimiothérapies dans les quatre mois précédant leur décès, alors qu'il est de 2 681\$ pour ceux en ayant reçu.

Il est donc nécessaire qu'en fin de vie, lorsque se pose la question d'une poursuite ou non d'un traitement, le critère économique fasse partie intégrante de la décision. Pour cela, des analyses coût-efficacité, peu nombreuses, permettent d'aider à prendre des décisions plus larges en termes de santé publique, dans certains contextes cliniques où les bénéfices de survie suite à l'introduction de nouveaux traitements anticancéreux se mesurent au mieux en mois, si ce n'est en semaines.

Ainsi, une étude de 2005 montre qu'une chimiothérapie agressive dans le cancer de l'ovaire est plus coûteuse et n'augmente pas la survie (96). Cependant, une étude plus récente (2016) montre que chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire résistant aux sels de platines ou en rechute, tous les traitements de seconde ligne permettent une augmentation de la survie en comparaison à des soins de supports et qu'un traitement par Gemcitabine présente le meilleur ratio coût/efficacité dans la prise en charge de ces patientes (97).

Dans le CBNPC, un traitement par polychimiothérapie s'est avéré plus efficace mais plus coûteux et moins bien toléré qu'un traitement par soins de support (98).

Une étude canadienne comparant l'utilisation de l'Erlotinib à des soins de support pour des patients présentant un CBNPC a montré un ratio coût-efficacité acceptable comparé à l'absence de traitement (99).

#### *2.1.4.3 Recommandations des sociétés savantes*

A l'heure actuelle, les données de la littérature montrent une tendance à une surutilisation des chimiothérapies en fin de vie et un recours trop faible aux soins palliatifs. L'agressivité des soins en fin de vie devient donc un réel enjeu.

Des lignes directrices et recommandations établies par l'ASCO et Earle et al. ont été faites afin d'améliorer la qualité des soins de fin de vie et en réduire les coûts. Parmi elles on note, concernant les traitements anticancéreux :

- Un traitement par cytotoxique dans les 14 derniers jours de la vie doit être réalisé chez moins de 10 % des patients et une initiation de traitement dans le dernier mois chez moins de 2 % (100).

- Utilisation de chimiothérapies palliatives dans les tumeurs solides uniquement chez les patients ayant un Performance Status < 3, utilisation de chimiothérapies pour lesquelles une efficacité a été démontrée par un niveau de preuve solide (101).
- Arrêt des chimiothérapies, lorsque les chances sont minimales, chez les patients progressant après 3 lignes de traitement (102).

Au regard de ces recommandations, il est intéressant de voir si les pratiques ont évolué, depuis qu'elles ont été émises (à partir de 2010).

#### 2.1.6 Evolution au cours du temps des traitements anticancéreux reçus dans les derniers mois de la vie

Les études s'intéressant à l'évolution des prescriptions de chimiothérapies, et plus globalement, à l'agressivité des soins dans les derniers mois de la vie sont peu nombreuses et leurs conclusions varient :

Earle & al.(51,77) montrent une augmentation de l'agressivité des soins entre 1993 et 1996 chez les patients âgés de plus de 65 ans et atteints d'un cancer. Cette augmentation est objectivée par un recours plus fréquent aux chimiothérapies dans les 15 derniers jours de la vie (13.8 % en 1993 et 18.5 % en 1996), une diminution du nombre de jours entre la dernière chimiothérapie et le décès (71 jours en 1993 ; 69 jours en 1994 ; 67.4 jours en 1995 et 65.3 jours en 1996) et des hospitalisations plus fréquentes aux urgences ou en soins intensifs. A plus grande échelle, ils montrent de la même façon une administration de chimiothérapies augmentant de 9.7 % à 11.6 % entre 1993 et 1999 dans les 14 derniers jours de la vie. Ils notent, tout de même, qu'un plus grand nombre de patients sont pris en charge par les soins palliatifs mais souvent de façon trop tardive. Ho & al.(52) ont mené une étude s'intéressant à l'évolution de l'agressivité des soins en Ontario pour tous les patients atteints d'un cancer et décédés entre 1993 et 2004. Ils mettent en évidence une augmentation globale de l'agressivité des soins au cours de cette période et notamment un recours plus fréquent aux chimiothérapies dans les 14 derniers jours de la vie : 2 % en 1993 vs 2.9 % en 2004.

Choi et al.(71) ont réalisé une étude monocentrique comparant les traitements reçus en fin de vie entre 2002 et 2012. Bien que la survie globale des patients augmente entre ces

deux périodes, elle est associée à des soins de fin de vie plus agressifs (médiane : 9.1 mois en 2002 (IC 95 % [5.5-12.8]) vs 10.3 mois en 2012 (IC 95 % [8.8-11.8]) ; moyenne : 9.4+/- 5.3 mois en 2002 vs 17.5 mois +/-19.2 mois en 2012). En effet, l'intervalle entre la dernière chimiothérapie et le décès passe de 66 jours en 2002 à 34 jours en 2012. Le nombre de patients traités dans les 15 derniers jours augmente de 3.5 à 23.8 %, alors que le nombre de patients traités dans les deux derniers mois a diminué de 56.1 % en 2002 à 28.6 % en 2012. Entre ces deux périodes, on observe également une augmentation du nombre de lignes de traitement (1.8 contre 5.5 en moyenne) ; du nombre de cycles de chimiothérapies (5.5 contre 11.6 en moyenne) et de la durée de la chimiothérapie (6.6 mois contre 12.4 mois en moyenne).

Cette intensification des thérapeutiques anti-cancéreuses est associée à une augmentation des hospitalisations en soins intensifs (1.8 % en 2002 vs 19.9 % en 2012) et du recours au service des urgences (22.8 % en 2002 vs 74.8 % en 2012) lors du mois précédant le décès. Une orientation en soins palliatifs est réalisée de façon plus fréquente : pour 9.1 % des patients en 2002 et pour 37.4 % en 2012. Néanmoins, le délai moyen pour l'orientation a diminué : il est passé de 53 jours (médiane) à 8 jours. Ainsi, plus de patients sont adressés en soins palliatifs mais plus tard.

Shaila & al. (66) montrent que l'agressivité des soins diminue significativement au cours du temps (62.5 % en 2013 vs 64.8 % en 2003) chez des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales au Canada. En effet, le nombre d'hospitalisation dans les 30 derniers jours, ainsi que le nombre de décès à l'hôpital diminuent. En revanche il n'y a pas de différence significative quant à l'administration de chimiothérapies.

Abdel-Razeq & al.(68) ont, quant à eux, montré une diminution progressive de l'utilisation des chimiothérapies dans le dernier mois de la vie : 18.9 % en 2010 et 14.5 % en 2012. De la même façon, Fang et al. mettent en évidence une diminution du nombre de prescriptions de chimiothérapies dans le dernier mois et dans les 14 derniers jours de vie entre 2007 et 2013 (-1.8 %), malgré une augmentation du recours aux traitements anticancéreux dans les six derniers mois de la vie (67).

## 2.2 Objectifs

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux de ce qui est fait au Centre Léon Bérard et d'analyser si les pratiques ont évolué en 10 ans. Un travail similaire a été réalisé qui comparait les traitements anticancéreux reçus pendant les six derniers mois de la vie entre 1999 et 2011 (103). Les principaux résultats montraient :

- une augmentation de la fréquence des traitements anticancéreux reçus dans le dernier mois (25 % en 1999 et 42 % en 2011) et dans les 7 derniers jours (4 % en 1999 et 17 % en 2011) ;
- une augmentation de l'initiation de traitements dans le dernier mois de la vie (14 % en 1999 et 29 % en 2011) ;
- une augmentation du nombre moyen de ligne de traitement (2.2 en 1999 et 3.3 en 2011) ;
- une augmentation du recours aux thérapies ciblées (1.5 % en 1999 et 33.2 % en 2011 dans les 6 derniers mois de la vie) et à la voie orale (4.5 % en 1999 et 30.6 % en 2011 dans les 6 derniers mois de la vie).

### 2.2.1 Objectif Principal

L'objectif principal est de comparer la fréquence et décrire la nature des traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie pour deux cohortes de patients (patients décédés en 2008 et en 2018).

### 2.2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont les suivants :

- évaluer l'impact économique des traitements anticancéreux prescrits dans les six derniers mois de la vie, en 2018 ;
- évaluer la conformité des prescriptions des traitements anticancéreux facturés en sus de la T2A dans les six derniers mois de la vie, en 2018 ;
- rechercher la présence de critères favorisant l'utilisation de traitements anticancéreux dans les six derniers mois de la vie.

# DEUXIEME PARTIE : CONDUITE DE L'ETUDE

## 1. Matériel et Méthodes

### 1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui porte sur la description des traitements anticancéreux reçus au cours des six derniers mois de vie pour deux cohortes de patients : la première concerne les patients décédés en 2008 et la deuxième ceux décédés en 2018.

### 1.2 Choix du site

Cette étude a été menée au Centre Léon Bérard (CLB), établissement de santé privé d'intérêt collectif, membre de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

Le CLB a été retenu pour ses capacités à fournir un nombre suffisant de patients pour l'étude, mais également pour l'efficacité de son système d'information totalement informatisé depuis 1993.

### 1.3 Population de l'étude

La population cible de l'étude correspond à des patients atteints de cancer à un stade avancé, décédés en 2008 et en 2018 et ayant un dossier médical ouvert au CLB.

Le Département d'Information Médicale (DIM) a fourni la liste des numéros de dossiers des patients décédés en 2008 et en 2018. L'extraction des données a été réalisée à partir de la base médico-administrative du centre.

Dans cette étude, les patients sont répartis en deux groupes : le premier groupe s'intéresse aux patients décédés en 2008 et le deuxième à ceux décédés en 2018.

La cohorte de patients décédés en 2008 est de 1849 patients et de 1549 patients pour l'année 2018. Pour avoir un échantillon représentatif, il a été fixé de constituer des cohortes de 200 patients par année. L'ordre de consultation des dossiers patients a été réalisé de façon aléatoire. Seuls les dossiers répondant aux critères d'inclusion et

d'exclusion, présentés ci-dessous, ont été retenus. Une fois le nombre de 200 dossiers atteints par année, l'analyse des dossiers des deux cohortes globales s'arrêtaient.

### 1.3.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de l'étude sont les suivants :

- patients ayant un dossier médical informatisé ouvert au CLB ;
- patients majeurs au moment du diagnostic, atteints d'un cancer avancé et décédés au cours de l'année 2008 et de l'année 2018. On parle de cancer avancé dans les cas suivants : localement avancé, métastatique ou en rechute pour les cancers solides. Pour les hémopathies malignes, il s'agit de maladie incurable au moment du diagnostic ou en rechute ;
- pour les patients ayant reçu des traitements anticancéreux dans les six derniers mois de la vie, au moins une des administrations des traitements anticancéreux doit avoir été faite au CLB, y compris administration de traitement dans le cadre d'une étude clinique. Les patients n'ont pas à suivre un traitement actif de façon continue pendant la période de six mois pour être admissibles.

### 1.3.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude sont les suivants :

- patients mineurs et/ou pris en charge en unité pédiatrique oncologique ;
- patients décédés d'une cause autre que : cancer ou toxicité au traitement ;
- dossier patient incomplet concernant les thérapeutiques reçues, les causes d'arrêt de traitement ;
- patients ayant reçu l'ensemble de leurs traitements à l'extérieur du centre ;
- patients décédés dans les 30 jours après le diagnostic du cancer.

## 1.4 Constitution des bases de données

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, une fiche de recueil disponible en annexe (Annexe 1) a été établie et sur laquelle sont relevées : les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, les données quantitatives et qualitatives concernant les traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie ainsi

que les données relatives à la conformité des prescriptions.

L'ensemble de ces informations a été obtenu par l'analyse du dossier médical informatisé des patients.

#### 1.4.1 Constitution de la base de données « informations patients » et « siège tumoral »

Pour chaque patient, les données suivantes sont recueillies :

- numéro de dossier ;
- sexe ;
- date de naissance ;
- date de diagnostic ;
- date de décès ;
- siège de la tumeur principale. Si un patient présente plusieurs tumeurs au cours de sa vie, la tumeur ayant nécessité des traitements dans les 6 derniers mois de la vie est renseignée.

#### 1.4.2 Constitution de la base de données « Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les 6 derniers mois de la vie »

Le recours à un traitement anticancéreux dans les six derniers mois de la vie a été renseigné de façon globale (Type Oui/Non) pour chacun des patients et de façon plus spécifique pour chacune des quatre périodes suivantes :

- 6-3 mois précédant le décès ;
- 3-1 mois précédant le décès ;
- 1 mois- 15 jours précédant le décès ;
- 15 jours-décès.

De plus, le cas échéant, la date de la dernière administration de traitement anticancéreux, ne comprenant pas l'intercure, a été recensée. Cette date permet de calculer le délai, en jours, entre le décès et la dernière prise de traitement anticancéreux.

#### 1.4.3 Constitution de la base de données « Lignes de Traitement »

Une ligne de traitement (LDT) correspond au traitement spécifique d'un stade de la

pathologie cancéreuse. En pratique, elle est définie comme le temps pendant lequel un protocole de chimiothérapie, incluant un ou plusieurs traitements anticancéreux, est utilisé chez un patient. Un changement de ligne est nécessaire dès lors qu'une progression, une rechute ou une toxicité non tolérable au traitement sont observées.

Pour chaque patient, afin de situer les lignes de chimiothérapies en fin de vie, le nombre de lignes de traitement reçues avant les six derniers mois de la vie, le nombre de lignes de traitements reçues au cours des six derniers mois de la vie et le nombre total de lignes de traitements reçues au stade avancé de la pathologie ont été recensées.

Les traitements en essais clinique ou en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ont été comptabilisés comme étant une ligne de traitement.

#### 1.4.4 Caractéristiques des traitements anticancéreux reçus dans les 6 derniers mois de la vie

Pour les caractéristiques des traitements, la base a également été séparée en une partie globale reprenant les données sur l'ensemble des six derniers mois de vie et en une partie s'intéressant aux traitements reçus au cours de chacune des périodes : 6-3 mois ; 3-1 mois ; 1 mois-15 jours ; 15 jours-décès.

Les données recueillies sont les suivantes :

- initiation de traitement au cours de la période (Oui/Non) ; une nouvelle ligne de traitement est considérée comme une initiation de traitement ;
- nature des traitements reçus : la classification des molécules anticancéreuses a été réalisée selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique en dissociant les molécules selon leur mécanisme d'action : chimiothérapies, conventionnelles, thérapies ciblées et immunothérapies. Les traitements par hormonothérapie n'ont pas été pris en compte ;
- protocole d'Essai Clinique (EC) (Oui/Non)
- voie d'administration : voie orale ou voie parentérale incluant la voie IV, SC...

Pour l'année 2018 seulement, des données supplémentaires concernant l'impact économique et la conformité des prescriptions ont été recueillies. Ces analyses n'ont pas été réalisées pour l'année 2008, d'une part à cause de la modification du coût des molécules anticancéreuses et de leurs indications entre ces deux années, rendant la recherche d'information difficile. D'autre part, l'augmentation du nombre de nouvelles

molécules avec des coûts par traitements plus importants en 2018 par rapport à 2008 rendait peu pertinente la recherche de ces informations pour l'année 2008.

#### *1.4.4.1 Constitution de la grille de recueil « Impact Economique »*

De façon simplifiée, l'impact économique du traitement choisi en fin de vie a été mesuré selon le critère suivant : est-ce que la prise en charge anticancéreuse du patient comporte au moins une molécule onéreuse ?

Les molécules considérées comme onéreuses sont les molécules facturées en sus de la T2A pour les traitements hospitaliers (104). Pour les molécules PO disponibles en ville, nous avons défini, de façon arbitraire, les molécules comme coûteuses si le coût d'un mois de traitement aux posologies recommandées, était supérieur à 1000 €. Ainsi, toutes les thérapies ciblées, à l'exception du Géfitinib générique et Imatinib, étaient considérées comme molécules coûteuses ainsi que la chimiothérapie conventionnelle Trifluridine/Tipiracil (Annexe 2).

#### *1.4.4.2 Constitution de la grille de recueil « Conformité des prescriptions »*

Pour les patients ayant reçu des molécules onéreuses, la conformité des prescriptions a été déterminée selon le critère suivant : une prescription est jugée conforme si elle répond aux indications de l'AMM.

Pour chacune des périodes de fin de vie, le type d'indication a été renseigné comme suit : AMM remboursable ; AMM non remboursable ; RTU ; Hors AMM.

Pour les prescriptions hors AMM et donc non conformes, les causes ont été établies en se basant sur les critères fixés par Debrix et al.(49) disponibles en annexe 1. Le critère suivant a été rajouté aux causes des non-conformités « Utilisation d'anticancéreux prescrits selon des posologies différentes de celles de l'AMM ».

Une prescription hors AMM était justifiée si l'indication était renseignée dans le référentiel interne au CLB et donc accessible au remboursement. Les indications renseignées dans ce référentiel s'appuient sur des publications ayant un niveau de preuve scientifique acceptable.

Les traitements donnés dans le cadre d'essai clinique ont été cotés comme non analysables pour les données économiques et de conformité.

## 1.5 Analyse statistique

Les données décrites plus haut ont été saisies dans une base de données (Excel ®) et analysées avec l'aide du département des biostatistiques du CLB.

Les données qualitatives sont décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Les données quantitatives sont décrites en termes de moyennes, écarts-types, médianes, minimum et maximum.

Les données de bases sont décrites en fonction de l'année de décès (2008 ou 2018). Afin de comparer les groupes, des tests statistiques ont été réalisés : test de Student ou test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et test du Chi-2 pour les variables qualitatives. Les tests sont considérés comme statistiquement significatifs au risque alpha de 5% ( $p < 0.05$ ).

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute).

Cette étude a été réalisée dans le cadre de la MR004 qui encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. L'ensemble des critères de recueil a été validé par le délégué à la protection des données du CLB.

## 2. Résultats

609 dossiers de patients décédés ont été consultés. Après avoir appliqué les critères d'inclusion et d'exclusion, 200 patients ont été retenus pour l'année 2008 et 201 pour l'année 2018. Les critères de non-inclusion sont donnés dans la figure 9.

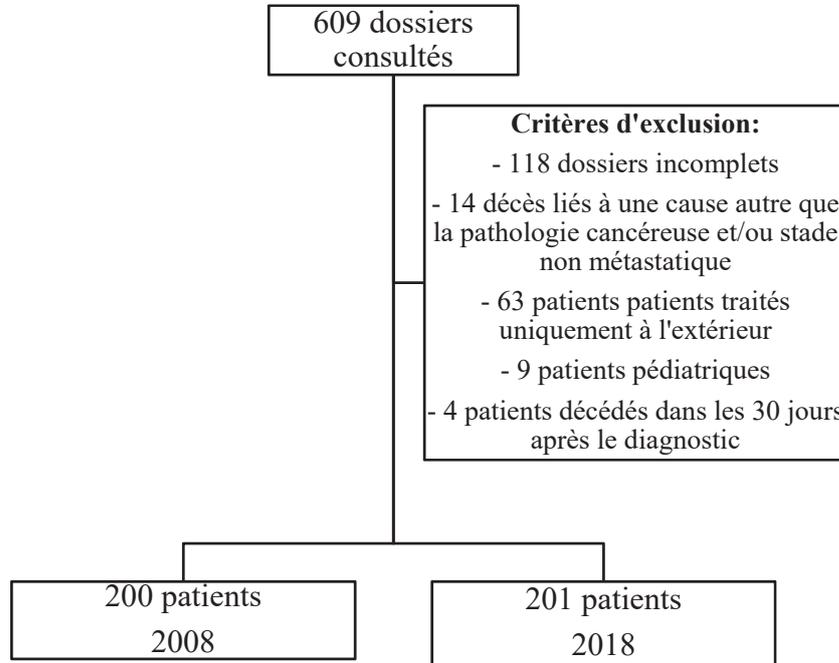


Figure 9 : Constitution des cohortes de l'étude

Les patients décédés en 2008 ont été diagnostiqués entre le 15/05/1995 et le 13/11/2008 et sont décédés entre le 21/10/2008 et le 31/12/2008.

Les patients décédés en 2018 ont été diagnostiqués entre le 05/07/1990 et le 12/11/2018 et sont décédés entre le 21/10/2018 et le 31/12/2018.

### 2.1 Descriptif comparatif des cohortes de 2008 et 2018

Les caractéristiques cliniques et démographiques sont comparables entre les deux cohortes ( $p < 0.005$ ) (Tableau 7) :

- en 2008, l'âge médian au diagnostic était de 63.5 ans (Min-Max : 19-95) et de 66.2 ans en 2018 (Min-Max : 19-92),  $p = 0.135$  ; l'âge médian au décès était de 66 ans en 2008 (Min-Max : 22-95) et de 69.3 ans en 2018 (Min-Max : 21-95),  $p = 0.118$ .
- 55.1% des patients sont des hommes (59% en 2008 et 51% en 2018 ;  $p = 0.118$ ) ;

- les tumeurs les plus représentées sont les cancers digestifs (18.2%), les cancers pulmonaires (18%) et les cancers du sein (13.2%). 5% des patients avaient une hémopathie maligne.

	Groupe		Total N=401	p value
	2008 N=200	2018 N=201		
Sexe				
Homme	118 (59.0%)	103 (51.2%)	221 (55.1%)	0.118
Femme	82 (41.0%)	98 (48.8%)	180 (44.9%)	
Age au diagnostic				
Moyenne (écart-type)	62.0 (14.8)	64.2 (14.0)	63.1 (14.4)	0.135
Médiane (min; max)	63.5 (19; 95)	66.2 (19; 92)	65.0 (19; 95)	
Age au diagnostic				
<= 65 ans	108 (54.0%)	93 (46.3%)	201 (50.1%)	0.122
>65 ans	92 (46.0%)	108 (53.7%)	200 (49.9%)	
Age au décès				
Moyenne (Et)	64.5 (14.5)	66.7 (13.7)	65.6 (14.2)	0.118
Médiane (min; max)	66.0 (22; 95)	69.3 (21; 95)	67.2 (21; 95)	
Age au décès				
<= 65 ans	93 (46.5%)	82 (40.8%)	175 (43.6%)	0.249
>65 ans	107 (53.5%)	119 (59.2%)	226 (56.4%)	
Localisation tumorale				
Hémopathies Malignes	12 (6.0%)	8 (4.0%)	20 (5.0%)	0.422
Tumeurs digestives	33 (16.5%)	40 (19.9%)	73 (18.2%)	
Tumeurs gynécologiques	10 (5.0%)	17 (8.5%)	27 (6.7%)	
Tumeurs appareil urinaire	16 (8.0%)	16 (8.0%)	32 (8.0%)	
Poumon	31 (15.5%)	41 (20.4%)	72 (18.0%)	
ORL	19 (9.5%)	19 (9.5%)	38 (9.5%)	
Sein	28 (14.0%)	25 (12.4%)	53 (13.2%)	
Prostate	16 (8.0%)	10 (5.0%)	26 (6.5%)	
Sarcome	13 (6.5%)	13 (6.5%)	26 (6.5%)	
Autre	22 (11.0%)	12 (6.0%)	34 (8.5%)	

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population de l'étude

## 2.2 Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie

74% de l'ensemble des patients de l'étude ont reçu des traitements anticancéreux dans les six derniers mois de leur vie. Ce pourcentage décroît au fil des différentes périodes de fin de vie :

- 60% des patients ont reçu un traitement sur la période 6-3 mois ;
- 60 % sur la période 3-1 mois ;
- 33% sur la période 1 mois-15 jours ;

- 20 % aux cours des 15 jours précédant le décès.

Entre 2008 et 2018, les patients de la cohorte 2018 sont significativement plus nombreux à avoir reçu des traitements anticancéreux sur la période 1 mois – 15 jours : 38.3 % des patients ont reçu un traitement en 2018 contre 28 % en 2008,  $p = 0.028$  (Figure 10).

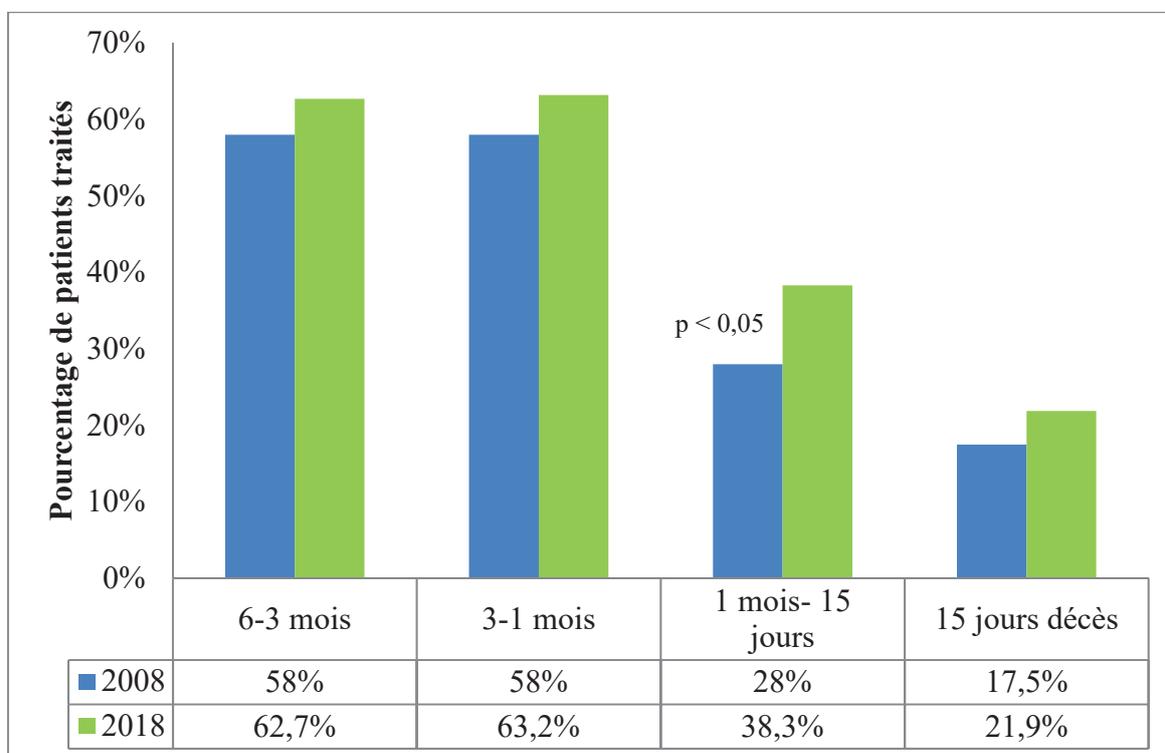


Figure 10: Fréquence des traitements anticancéreux reçus au cours des six derniers mois de la vie en 2008 et 2018.

L'intervalle médian entre la dernière dose de traitement et le décès est de 47 jours en 2008 contre 34 jours en 2018 ( $p=0.49$ ).

Le nombre moyen de lignes de traitements reçues en 2008 est de 2.2 en 2008 et de 2.4 en 2018. Dans les six derniers mois de la vie, le nombre de lignes de traitement est plus élevé en 2018 avec une moyenne de 1.3 contre 1.1 en 2008. Cette augmentation est à la limite de la significativité ( $p= 0.051$ ).

Un traitement a été initié au cours des six derniers mois pour 58% des patients (55% en 2008 contre 61.2% en 2018 ;  $p = 0.209$ ). Au cours du dernier mois, une initiation d'une nouvelle ligne de traitement est observée pour 6.7 % des patients (5.5% en 2008 contre 8% en 2018 ;  $p = 0.326$ ) et pour 5.5 % des patients dans les quinze derniers jours.

Ces données sont présentées dans le tableau 8.

	Groupe		Total N=401	p value
	2008 N=200	2018 N=201		
<b>Intervalle entre la dernière dose de traitement et le décès (jours)</b>				
Intervalle entre la dernière dose de traitement et le décès (jours)				0.490
Moyenne (Ecart-type)	113 (222)	96 (227)	104 (224)	
Médiane (min; max)	47 (1; 1773)	34 (0; 2011)	40 (0; 2011)	
<b>Nombre de lignes de traitement</b>				
Nombre de lignes totales				0.137
Moyenne (Ecart-type)	2.2 (1.8)	2.4 (1.9)	2.3 (1.9)	
Médiane (min; max)	2.0 (0; 8)	2.0 (0; 10)	2.0 (0; 10)	
Nombre de lignes de traitement reçues avant les 6 mois précédant le décès				0.198
Moyenne (Et)	1.4 (1.6)	1.6 (1.7)	1.5 (1.6)	
Médiane (min; max)	1.0 (0; 7)	1.0 (0; 10)	1.0 (0; 10)	
Nombre de lignes de traitement reçues au cours des 6 derniers mois de la vie				0.051
Moyenne (Et)	1.1 (1.0)	1.3 (1.0)	1.2 (1.0)	
Médiane (min; max)	1.0 (0; 4)	1.0 (0; 3)	1.0 (0; 4)	
<b>Initiation de traitement dans les 6 derniers mois</b>				
Initiation de traitement au cours des 6 derniers mois	110 (55.0%)	123 (61.2%)	233 (58.1%)	0.209
Initiation d'un traitement sur la période 6-3 mois	62 (31.0%)	71 (35.3%)	133 (33.2%)	0.358
Initiation d'un traitement sur la période 3-1 mois	60 (30.0%)	72 (35.8%)	132 (32.9%)	0.215
Initiation d'un traitement sur la période 1 mois-15 jours	11 (5.5%)	16 (8.0%)	27 (6.7%)	0.326
Initiation d'un traitement sur la période 15 jours-décès	11 (5.5%)	11 (5.5%)	11 (5.5%)	0.990
<b>Période de la dernière ligne de traitement</b>				
Période de la dernière ligne de traitement				0.282
Période 15jours-décès	35 (17.5%)	44 (21.9%)	79 (19.7%)	
Période 1mois-15jours	24 (12.0%)	37 (18.4%)	61 (15.2%)	
Période 3-1mois	61 (30.5%)	53 (26.4%)	114 (28.4%)	
Période 6-3mois	21 (10.5%)	20 (10.0%)	41 (10.2%)	

Tableau 8 : Intervalle entre la dernière dose de traitement et le décès, nombre de lignes de traitements, initiation de traitement et période de la dernière ligne de traitement

### 2.3 Nature des traitements reçus dans les six derniers mois de la vie

Les résultats sont décrits dans les tableaux suivants (Tableaux 9 et 10).

De façon globale, au cours des six derniers mois de la vie, les patients sont

essentiellement traités par chimiothérapie conventionnelle (63.1%), puis par thérapie ciblée (30.2%) et par immunothérapie (7%). Environ un quart des patients sont traités par une association entre ces classes thérapeutiques (25.4%). Quelle que soit la période de fin de vie, la chimiothérapie reste le traitement anticancéreux le plus utilisé. Il n'existe pas de différence significative concernant la nature des traitements reçus entre 2008 et 2018, mise à part une utilisation plus fréquente de l'immunothérapie en 2018, non utilisée en oncologie en 2008 (13.9% en 2018 contre 0% en 2008).

Pour la voie d'administration des thérapeutiques, le recours à la voie IV dans les six derniers mois de la vie reste majoritaire puisqu'elle concerne 63% des patients des deux cohortes. Cependant dans les 15 derniers jours de la vie, on observe une utilisation de la voie PO légèrement supérieure à celle de la voie IV (12.2% contre 11.2%). Il n'existe pas de différence significative entre 2008 et 2018, à l'exception d'un recours plus fréquent à la voie PO en 2018, sur la période 1 mois-15 jours avant le décès : 9.5% des patients en 2008 et 16.4% en 2018 ;  $p = 0.039$

9.7 % des 401 patients de l'étude ont été traités dans le cadre d'un essai clinique au cours des six derniers mois de leur vie. Au cours de la période 1 mois-15 jours avant le décès, les patients de la cohorte 2018 étaient significativement plus nombreux à être traités dans le cadre d'un essai : 6% en 2018 contre 2% en 2008 ;  $p = 0.042$ .

	Groupe		Total N=401	p value
	2008 N=200	2018 N=201		
<b>Type de traitement au cours des 6 derniers mois</b>				
Traitement dans les 6 derniers mois de la vie	141 (70.5%)	154 (76.6%)	295 (73.6%)	0.165
Traités par chimiothérapie	127 (63.5%)	126 (62.7%)	253 (63.1%)	0.866
Traités par immunothérapie	0 (0.0%)	28 (13.9%)	28 (7.0%)	<0.001
Traités par thérapie ciblée	58 (29.0%)	63 (31.3%)	121 (30.2%)	0.609
Traités par une association	44 (22.0%)	58 (28.9%)	102 (25.4%)	0.115
Inclusion dans un essai clinique	15 (7.5%)	24 (11.9%)	39 (9.7%)	0.134
Voie IV	122 (61.0%)	131 (65.2%)	253 (63.1%)	0.386
Voie PO	49 (24.5%)	57 (28.4%)	106 (26.4%)	0.381
<b>Type de traitements reçus en dernière ligne</b>				
Chimiothérapie conventionnelle	93 (46.5%)	92 (45.8%)	185 (46.1%)	
Immunothérapie	0 (0.0%)	16 (8.0%)	16 (4.0%)	
Thérapie Ciblée	23 (11.5%)	28 (13.9%)	51 (12.7%)	
Chimiothérapie Conventionnelle + TC	25 (12.5%)	17 (8.5%)	42 (10.5%)	
Thérapie Ciblée + Immunothérapie	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	

*Tableau 9 : Nature des traitements reçus au cours des six derniers mois de la vie.  
Données globales*

Période 6-3 mois	Groupe		Total N=401	p value
	2008 N=200	2018 N=201		
Traités par chimiothérapie	98 (49.0%)	98 (48.8%)	196 (48.9%)	0.961
Traités par immunothérapie	0 (0.0%)	15 (7.5%)	16 (4.0%)	<0.001
Traités par thérapie ciblée	43 (21.5%)	55 (27.4%)	97 (24.2%)	0.137
Traités par une association	25 (12.5%)	39 (19.4%)	64 (16.0%)	0.059
Inclusion dans un EC	14 (7.0%)	17 (8.5%)	31 (7.7%)	0.585
Voie IV	91 (45.5%)	103 (51.2%)	194 (48.4%)	0.250
Voie PO	35 (17.5%)	38 (18.9%)	73 (18.2%)	0.715
Période 3 mois- 1 mois	Groupe		Total N=401	p value
	2008 N=200	2018 N=201		
Traités par chimiothérapie	95 (47.5%)	90 (44.8%)	185 (46.1%)	0.584
Traités par immunothérapie	0 (0.0%)	17 (8.5%)	17 (4.2%)	<0.001
Traités par thérapie ciblée	45 (22.5%)	44 (21.9%)	89 (22.2%)	0.883
Traités par une association	24 (12.0%)	24 (11.9%)	48 (12.0%)	0.985
Inclusion dans un EC	12 (6.0%)	17 (8.5%)	29 (7.2%)	0.342
Voie IV	90 (45.0%)	97 (48.3%)	187 (46.6%)	0.513
Voie PO	35 (17.5%)	45 (22.4%)	80 (20.0%)	0.221
Période 1 mois-15 jours	Groupe		Total N=401	p value
	2008 N=200	2018 N=201		
Traités par chimiothérapie	40 (20.0%)	46 (22.9%)	86 (21.4%)	0.481
Traités par immunothérapie	0 (0.0%)	10 (5.0%)	10 (2.5%)	0.001
Traités par thérapie ciblée	23 (11.5%)	25 (12.4%)	48 (12.0%)	0.772
Traités par une association	7 (3.5%)	4 (2.0%)	11 (2.7%)	0.355
Inclusion dans un EC	4 (2.0%)	12 (6.0%)	16 (4.0%)	0.042
Voie IV	39 (19.5%)	49 (24.4%)	88 (21.9%)	0.238
Voie PO	19 (9.5%)	33 (16.4%)	52 (13.0%)	0.039
Période 15 jours-décès	Groupe		Total N=401	p value
	2008 N=200	2018 N=201		
Traités par chimiothérapie	27 (13.5%)	25 (12.4%)	52 (13.0%)	0.752
Traités par immunothérapie	0 (0.0%)	7 (3.5%)	7 (1.7%)	0.015
Traités par thérapie ciblée	15 (7.5%)	13 (6.5%)	28 (7.0%)	0.685
Traités par une association	7 (3.5%)	1 (0.5%)	8 (2.0%)	0.037
Inclusion dans un EC	3 (1.5%)	3 (1.5%)	6 (1.5%)	1.000
Voie IV	22 (9.5%)	27 (13.4%)	45 (11.2%)	0.276
Voie PO	16 (11.0%)	18 (9.0%)	49 (12.2%)	0.457

*Tableau 10 : Nature des traitements reçus au cours des six derniers mois de la vie.  
Données des différentes périodes de fin de vie*

L'intervalle médian entre la dernière dose de chimiothérapie et le décès est de 38 jours.

Il est de 30 jours entre la dernière administration de thérapie ciblée et le décès.

Si l'on s'intéresse uniquement aux patients qui ont été traités au cours des différentes

périodes de fin de vie, on constate que le recours aux cytotoxiques diminue au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.

Ainsi, en 2008, l'utilisation des chimiothérapies diminue au cours des différentes périodes de fin de vie pour passer de 84.5% des patients traités sur la période 6-3 mois, à 77.1% sur la période 15 jours-décès. A l'inverse, on observe sur les mêmes périodes une augmentation du pourcentage de patients traités par thérapie ciblées passant de 36.2 % à 42.9%. Pour l'année 2018, le pourcentage de patients traités par chimiothérapie passe de 77.8% sur la période 6-3 mois, à 56.8% sur la période 15 jours-décès.

Pour les deux années comparées 2008 et 2018, on remarque qu'à l'approche du décès la voie PO est davantage utilisée. Sur la période 6-3 mois avant le décès le recours à la voie PO est effectué pour 30.2% des patients traités en 2008 et en 2018. Sur la période 15 jours-décès, les thérapies orales sont utilisées chez 45.7% des patients traités en 2008 et 40.9% des patients en 2018. Le recours à la voie IV, quant à lui, diminue (*Tableaux 11 et 12*).

<b>2008</b>	6-3 mois	3 mois- 1 mois	1 mois-15jours	15 jours- décès
Nombre de patients traités	116	116	56	35
Chimiothérapie	98 (84,5%)	95 (81,9%)	40 (71,4%)	27 (77,1%)
Immunothérapie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Thérapie Ciblée	42 (36,2%)	45 (38,8%)	23 (41,1%)	15 (42,9%)
Voie PO	35 (30,2%)	35 (30,2%)	19 (33,9%)	16 (45,7%)
Voie IV	91 (78,4%)	90 (77,6%)	39 (69,6%)	22 (62,9%)

*Tableau 11 : Nature des traitements anticancéreux reçus au cours des six derniers mois de la vie chez les patients traités et décédés en 2008*

<b>Année 2018</b>	6-3 mois	3 - 1 mois	1 mois-15jours	15 jours- décès
Nombre de patients traités	126	127	77	44
Chimiothérapie	98 (77,8%)	90 (70,9%)	46 (59,7%)	25 (56,8%)
Immunothérapie	15 (11,9%)	17 (13,4%)	10 (13,0%)	7 (15,9%)
Thérapie Ciblée	55 (43,7%)	44 (34,6%)	25 (32,5%)	13 (29,5%)
Voie PO	38 (30,2%)	45 (35,4%)	33 (42,9%)	18 (40,9%)
Voie IV	103 (81,7%)	97 (76,4%)	49 (63,6%)	27 (61,4%)

*Tableau 12 : Nature des traitements anticancéreux reçus au cours des six derniers mois de la vie chez les patients traités et décédés en 2018*

## 2.4 Facteurs prédictifs de l'utilisation des traitements anticancéreux dans les six derniers mois de la vie

Dans la table ci-dessous (*Tableau 13*), se trouve la description des patients en fonction de si ils ont eu un traitement dans les 6 derniers mois avant le décès ou non.

Des odds-ratios ont été calculés pour les 3 premières variables.

Les patients de 65 ans et moins ont 3.7 fois plus de chance (IC95% [2.28 ; 6.03]) d'avoir un traitement durant les six derniers mois de leur vie que les patients de plus de 65 ans.

Pour les localisations tumorales, tous les odds-ratios sont exprimés en fonction de la localisation « prostate » afin de faciliter l'interprétation en ayant tous les OR > 1: les patients atteints d'hémopathies, d'une tumeur digestive, gynécologiques (hors sein) ou pulmonaire ont plus de risque d'être traités dans les six derniers mois de la vie. Néanmoins, les intervalles de confiance larges augmentent l'incertitude sur l'odds-ratio.

	Traitement 6 derniers mois		Total	
	Oui N=295	Non N=106	N=401	
Sexe				
Homme	157 (53.2%)	64 (60.4%)	221 (55.1%)	Non significatif
Femme	138 (46.8%)	42 (39.6%)	180 (44.9%)	
Age au diagnostic				
<= 65 ans	172 (58.3%)	29 (27.4%)	201 (50.1%)	3.7 [2.28 ; 6.03]
>65 ans	123 (41.7%)	77 (72.6%)	200 (49.9%)	Ref
Localisation tumorale				
Hémopathies Malignes	16 (5.4%)	4 (3.8%)	20 (5.0%)	4.7 [1.2;17.8]
Tumeurs digestives	59 (20.0%)	14 (13.2%)	73 (18.2%)	4.9 [1.9;12.9]
Tumeurs gynécologiques	21 (7.1%)	6 (5.7%)	27 (6.7%)	4.1 [1.2;13.4]
Tumeurs appareil urinaire	22 (7.5%)	10 (9.4%)	32 (8.0%)	2.6 [0.9;7.5]
Poumon	53 (18.0%)	19 (17.9%)	72 (18.0%)	3.3 [1.3;8.3]
ORL	26 (8.8%)	12 (11.3%)	38 (9.5%)	2.5 [0.9;7.1]
Sein	36 (12.2%)	17 (16.0%)	53 (13.2%)	2.5 [0.9;6.5]
Prostate	12 (4.1%)	14 (13.2%)	26 (6.5%)	Ref
Sarcome	21 (7.1%)	5 (4.7%)	26 (6.5%)	4.9 [1.4;17.0]
Autre	29 (9.8%)	5 (4.7%)	34 (8.5%)	6.8 [2.0;23.0]

*Tableau 13 : Critères favorisant les traitements en fin de vie*

## 2.5 Impact économique des traitements reçus dans les six derniers mois de la vie en 2018

Pour les patients décédés en 2018 et traités par anticancéreux dans les derniers mois de la vie, 58.4% des prescriptions comportent au moins une molécule onéreuse (un patient peut être traité à la fois par une molécule facturée en sus de la T2A et par une molécule coûteuse) : 42.2% des patients ont reçu une molécule facturée en sus de la T2A lorsqu'ils sont traités à l'hôpital et pour 16.2% des patients, une molécule PO

considérée comme coûteuse, lorsqu'elles sont disponibles en ville, a été prescrite. Ce pourcentage diminue peu au fil des différentes périodes de fin de vie et augmente sur la période 15 jours-décès (45.5% des patients traités). Les molécules onéreuses sont majoritairement représentées par les molécules prises en charge en sus de la T2A, mais à l'approche du décès, dans les 15 derniers jours de vie, les molécules coûteuses prises en charge par l'enveloppe de ville représentent 18 % des prescriptions (*Tableau 14 et Figure 11*).

<b>Base globale</b>		N= 154
<b>Facturation</b>		
Hôpital : T2A		53 (34.4%)
Hôpital : Sus-T2A		65 (42.2%)
Ville : Molécule coûteuse		25 (16.2%)
Ville : Molécule non coûteuse		6 (3.9%)
NA : Essais cliniques		12 (7.8%)
<b>Prescription de molécules coûteuses</b>		<b>90 (58.4%)</b>
<b>Période 6-3 mois</b>		N = 126
Hôpital : T2A		42 (33.3%)
Hôpital : Sus-T2A		47 (37.3%)
Ville : Molécule coûteuse		18 (14.3%)
Ville : Molécule non coûteuse		7 (5.6%)
NA : Essais cliniques		12 (9.5%)
<b>Prescription de molécules coûteuses</b>		<b>65 (51.6%)</b>
<b>Période 3-1 mois</b>		N = 127
Hôpital : T2A		47 (37.0%)
Hôpital : Sus-T2A		41 (32.3%)
Ville : Molécule coûteuse		18 (14.2%)
Ville : Molécule non coûteuse		10 (7.9%)
NA : Essais Cliniques		15 (11.8%)
<b>Prescription de molécules coûteuses</b>		<b>59 (46.5%)</b>
<b>Période 1mois-15jours</b>		N = 77
Hôpital : T2A		27 (35.1%)
Hôpital : Sus-T2A		20 (26%)
Ville : Molécule coûteuse		11 (14.3%)
Ville : Molécule non coûteuse		9 (11.7%)
NA : Essais cliniques		10 (13.0%)
<b>Prescription de molécules coûteuses</b>		<b>31 (40.3%)</b>
<b>Période 15jours-décès</b>		N= 44
Hôpital : T2A		15 (34.1%)
Hôpital : Sus-T2A		12 (27.3%)
Ville : Molécule coûteuse		8 (18.2%)
Ville : Molécule non coûteuse		6 (13.6%)
NA : Essais Cliniques		3 (6.8%)
<b>Prescription de molécules coûteuses</b>		<b>20 (45.5%)</b>

*Tableau 14 : Modalités de facturation des thérapies anticancéreuses prescrites en fin de vie*

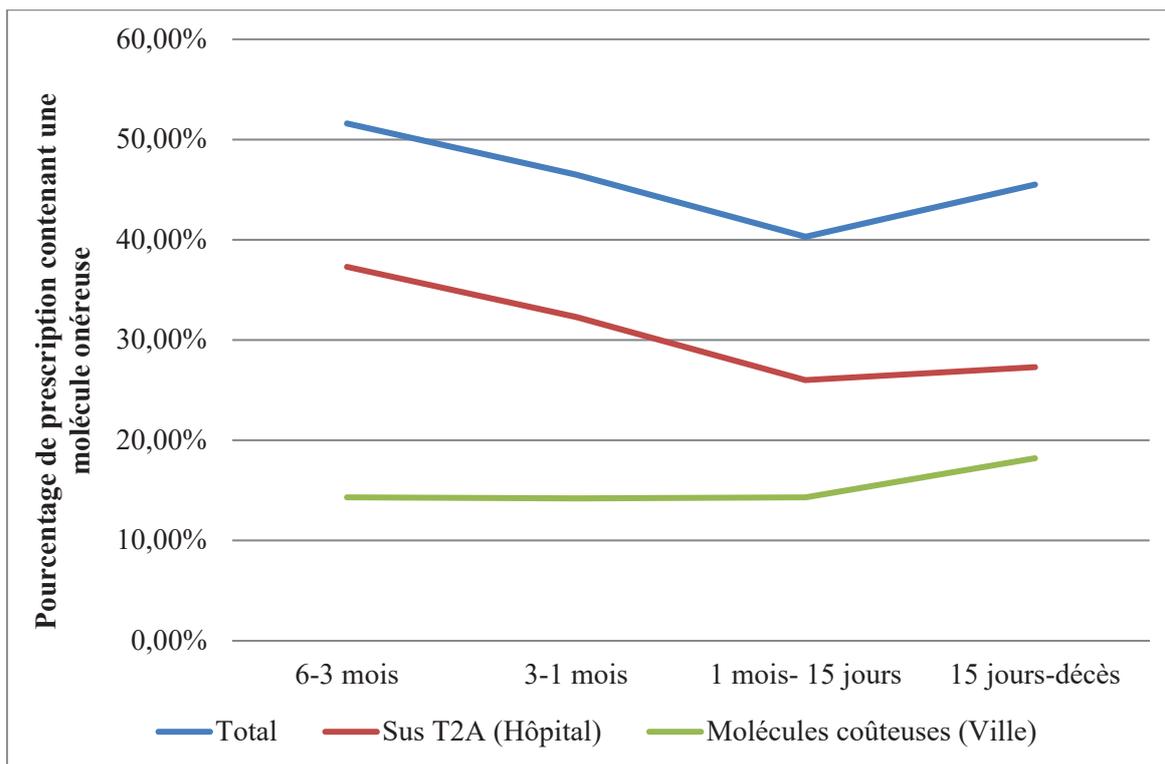


Figure 11 : Fréquence et répartition des molécules onéreuses prescrites dans les six derniers mois de vie

## 2.6 Bon usage des traitements anticancéreux au cours des six derniers mois de la vie en 2018

Pour les patients traités par des molécules onéreuses, nous avons analysé le nombre de prescriptions conformes. De façon globale, 76.8% des prescriptions sont faites dans le cadre de l'AMM.

- Pour la période 6-3 mois : 26.6 % des prescriptions sont hors AMM dont 15.6 % hors référentiel CLB.
- Pour la période 3-1 mois : 18.2 % des prescriptions sont hors AMM dont 10.9 % hors référentiel CLB.
- Pour la période 1 mois-15 jours : 16.2 % des prescriptions sont hors AMM dont 3.2 % hors référentiel CLB.
- Pour la période 15 jours-décès : 20 % des prescriptions sont hors AMM dont 5 % hors référentiel CLB

	Groupe 2018
<b>Base globale</b>	<b>N=82</b>
Conformité prescription	
AMM	63 (76.8%)
Hors AMM	19 (22.9%)
<b>Période 6-3 mois</b>	<b>N=64</b>
Conformité prescription	
AMM	47 (73.4%)
Hors AMM	17 (26.6%)
Cause non-conformité	
Utilisation d'anticancéreux n'ayant pas l'AMM dans la localisation tumorale	7
Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation et dans le stade mais prescrits selon des associations différentes	7
Utilisation d'anticancéreux prescrits pour des stades plus avancés que ceux définis dans le libellé de l'AMM	1
Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation mais prescrits pour des stades plus précoces	1
Posologie différente	1
Justificatif (si Hors AMM)	
Référentiel interne CLB	7
Hors référentiel	10
<b>Période 3-1 mois</b>	<b>N=55</b>
Conformité prescription	
Oui	45 (81.8%)
Non	10 (18.2%)
Cause non-conformité	
Utilisation d'anticancéreux n'ayant pas l'AMM dans la localisation tumorale	5
Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation et dans le stade mais prescrits selon des associations différentes	3
Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation mais prescrits pour des stades plus précoces	1
Posologie différente	1
Justificatif (si Hors AMM)	
Référentiel interne CLB	4
Hors référentiel	6
<b>Période 1mois-15jours</b>	<b>N=31</b>
Conformité prescription	
Oui	26 (83.8%)
Non	5 (16.2%)
Cause non-conformité	
Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation et dans le stade mais prescrits selon des associations différentes	4
Utilisation d'anticancéreux n'ayant pas l'AMM dans la localisation tumorale	1
Justificatif (si Hors AMM)	
Référentiel interne CLB	4
Hors référentiel	1
<b>Période 15jours-décès</b>	<b>N=20</b>
Conformité prescription	
Oui	16 (80 %)
Non	4 (20%)
Cause non-conformité	
Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation et dans le stade mais prescrits selon des associations différentes	3

	Groupe 2018
Utilisation d'anticancéreux n'ayant pas l'AMM dans la localisation tumorale	1
Justificatif (si Hors AMM)	
Référentiel interne CLB	3
Hors référentiel	1

*Tableau 15 : Conformité des prescriptions au cours des six derniers mois de la vie*

Les principales causes de non-conformité retrouvées sont la prescription d'anticancéreux n'ayant pas l'AMM dans la localisation tumorale et l'utilisation d'anticancéreux prescrits selon des associations différentes. Il s'agit par exemple de l'utilisation du Panitumumab (VECTIBIX) dans le cancer ORL, indication validée par le référentiel interne CLB chez les patients allergique au Cetuximab (ERBITUX), ou encore l'utilisation de Pembrolizumab dans un cancer microsatellite instable, indication réalisée dans un cadre compassionnel. Pour l'utilisation d'anticancéreux prescrits selon des associations différentes de celles de l'AMM, il s'agit essentiellement de prescriptions concernant des patients atteints de CBNPC : pour 4 patients on retrouve une association Carboplatine/Pemetrexed en première ligne métastatique autorisée par le référentiel interne du CLB chez les patients pour lesquels la Cisplatine est contre-indiquée, 2 associations Bevacizumab (AVASTIN) et Paclitaxel en troisième ligne métastatique, 1 association Bevacizumab/Pemetrexed et 1 association Osimertinib (TAGRISSO) et Crizotinib (XALKORI). Dans des indications différentes de celles du poumon, on retrouve une association Cetuximab (ERBITUX)/Capecitabine dans le cancer ORL et une association Carboplatine/Bevacizumab et Doxorubicine Liposomale (CAELYX) pour un cancer de l'ovaire.

### **3. Discussion**

#### **3.1 Résultats principaux et comparaison aux données de la littérature**

##### 3.1.1 Cohorte de l'étude

Les deux cohortes de l'étude sont comparables avec une répartition équilibrée concernant l'âge, le sexe et le type de tumeur. De plus, la cohorte de l'étude est un bon reflet des patients atteints de cancer puisque elle est majoritairement constituée d'hommes et de personnes de plus 65 ans. Les cancers les plus représentés sont, comme dans la population globale, les cancers du poumon, digestif et du sein (7,41).

##### 3.1.2 Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les derniers mois de la vie

#### **Comparaison 2008 et 2018**

Il n'existe pas de différence significative sur la fréquence d'utilisation des anticancéreux entre 2008 et 2018 pour toutes les périodes hormis la période 1 mois-15 jours où le pourcentage de patients traités est plus important en 2018 par rapport à celui de 2008 (38.3% des patients contre 28% ;  $p=0.028$ ). On relève également que l'intervalle médian entre la dernière dose de traitement et le décès est de 47 jours en 2008 contre 34 jours en 2018 (non significatif). Ceci suggère que les patients décédés en 2018 ont été traités plus proche de leur décès que ceux de 2008, mais que les traitements ne se sont pas intensifiés entre ces deux périodes.

#### **Comparaison avec les données de la littérature**

Les résultats de notre travail mettent en évidence que 33% des patients sont traités dans leur dernier mois de vie (28% en 2008 contre 38.3% en 2018) et 20% dans leurs 15 derniers jours (17.5% en 2008 contre 21.9% en 2018).

En 2008, 5.5% des patients ont eu une initiation de traitement dans le dernier mois et dans les 15 derniers jours de vie. En 2018, 8% et 5.5 % des patients ont eu une initiation de traitement au cours du dernier mois et des 15 derniers jours de vie respectivement.

Ces chiffres sont supérieurs à ceux observés dans la plupart des études (*Tableau 16*) et à ceux des recommandations émises par l'ASCO ou Earle et Al. qui considèrent qu'un traitement par anticancéreux dans les 14 derniers jours de vie ainsi qu'une initiation de traitement au cours de cette période sont des critères de traitement excessifs. Ils recommandent donc une initiation de traitement chez moins de 2% des patients et un traitement chez moins de 10% des patients, au cours de cette période (100–102).

Pays	Auteurs	Nombre de patients	Localisation	Dernier mois	15 derniers jours
<b>France</b>	CLB	401	Toutes Tumeurs	33%	20%
<b>Italie</b>	Pacetti et al. 2015 (61)	2164 (sur 2 ans)	Tumeurs solides	24.3%	ND
<b>Suisse</b>	Adam & al. 2014(54)	119	Toutes tumeurs	11.7%	7.6%
<b>Allemagne</b>	Burkard et al. 2017 (62)	532	Toutes tumeurs	38.3%	ND
<b>France</b>	Rochigneux et al. 2017 (55)	279 846 (sur 3 ans)	Tumeurs Solides	19.5%	11.3%
<b>Chine</b>	Zhang et al. 2018 (63)	542	Tumeurs solides	15.7%	5.2%
<b>Chine</b>	Sheng et al. 2017 (64)	3 350 (sur 4 ans)	Tumeurs Solides	11.6%	5.3%
<b>Shanghai</b>	Soh et al. 2012(65)	413	Tumeurs Solides	35.3%	19.3%
<b>Canada</b>	Shaila et al. 2017(66)	34 630 (sur 10 ans)	Tumeurs Gastro-intestinales	8.2%	ND
<b>Etats-Unis</b>	Fang et al. 2019(67)	147 254 (sur 6 ans)	Sein, Poumon, Colorectal, Prostate	14.5%	5.8%
<b>Jordanie</b>	Abdel-Razeg et al. 2019 (68)	1714	Toutes Tumeurs	18.1%	8.3%

*Tableau 16 : Fréquence des traitements anticancéreux reçus dans le dernier mois de la vie. Comparaison avec la littérature*

Une comparaison stricte avec les données de la littérature est difficile à réaliser puisqu'il existe des différences multiples entre les études : la population, la période d'étude, le type de structure, les différences d'accès aux soins, le type de cancer étudié.

Néanmoins, nos résultats sont identiques à ceux de l'étude allemande de Dasch et al. qui mettent en évidence que 38% des patients sont traités dans leur dernier mois de vie. Leur méthodologie est proche de la nôtre puisque leur étude a été réalisée de façon monocentrique dans un centre spécialisé dans la prise en charge du cancer et elle prenait en compte l'ensemble des tumeurs (62). Si l'on compare nos résultats à ceux de l'étude française de Rochigneux menée sur 279 846 patients atteints d'une tumeur à un stade avancé, on remarque que leur fréquence de traitement dans le dernier mois de la vie est plus faible (16.2% dans le dernier mois et 5.2% dans les 15 derniers jours) que celle mise en évidence dans notre étude. Mais on fait remarquer qu'ils n'ont pas pris en compte les traitements anticancéreux délivrés en ville, seuls les patients décédés à l'hôpital (CHU, CH, CLCC ou Clinique) ont été inclus et les tumeurs hématologiques ont été exclues. Cette différence méthodologique peut expliquer au moins en partie cette variation.

En ce qui concerne le pourcentage élevé, dans notre travail, de patients traités dans le dernier mois et les 15 derniers jours de vie par rapport à plusieurs études, cette différence peut également s'expliquer par :

- le choix du site : il a été démontré que la prise en charge dans un centre de lutte contre le cancer ou dans un CHU était associée à un recours plus fréquent aux anticancéreux dans le dernier mois de la vie (55,77,78). Le CLB, centre spécialisé dans la prise en charge du cancer est tenu d'assurer des soins médicaux au plus haut niveau en intégrant la recherche et l'enseignement dans les soins et peut proposer des traitements innovants aux patients. En fin de vie, cette spécialisation comporte également le risque que l'arrêt des traitements soit moins souvent envisagé que dans d'autres types d'établissements, ou que des interventions médicales soient initiées ou poursuivies alors même que le résultat attendu est faible.
- La prise en compte de l'ensemble des tumeurs dans notre étude, y compris des hémopathies. En effet, il a été montré que les patients atteints d'hémopathies avaient plus de probabilités de recevoir des traitements agressifs en fin de vie par rapport à ceux ayant des tumeurs solides (70).
- Le système de remboursement des soins français permettant un accès aux traitements pour de nombreuses personnes, quel que soit le stade de leur pathologie. Selon la littérature, dans les pays développés où l'accès aux soins est

facilité, les patients sont plus exposés à des traitements que l'on peut qualifier de futiles et à des décès à l'hôpital (105).

- Enfin, la poursuite de traitement à des stades avancés va être influencée par l'oncologue, l'entourage du patient ou le patient lui-même. D'une part, le médecin peut surestimer la survie des patients ou se retrouver face à une progression rapide non prédictible de la maladie. De plus, la perspective d'une annonce difficile ou la possible sensation d'échec lorsqu'il n'y a plus de traitement possible, en théorie, peuvent encourager les oncologues à proposer une nouvelle ligne de traitement (77). D'autre part, il apparaît que les patients européens ont plus de difficulté à accepter le caractère palliatif du traitement par rapport aux patients asiatiques par exemple (106), et préfèrent recevoir une chimiothérapie avec des effets indésirables importants si elle présente un faible intérêt en terme de survie et ce, malgré l'avis de leur oncologue (80).

### **Intérêt des Soins palliatifs et des concertations multidisciplinaires**

La fréquence des patients traités dans les six derniers mois de leur vie ne s'est pas intensifiée en 10 ans au CLB, mais elle reste importante.

Afin d'atténuer les conséquences liées à la maladie et aux traitements, une intégration précoce des soins de support dont les bénéfices sont démontrés par une diminution de l'agressivité des soins et des coûts, une amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage et une meilleure acceptation de la maladie, semble nécessaire dans la prise en charge du patient (32–38).

La question est de savoir à quel moment les soins palliatifs doivent faire partie intégrante de la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer à un stade avancé, étant donné la difficulté à définir la fin de vie. Une autre question qui peut se poser dans la prise en charge de cancers avancés est quelle stratégie adopter entre une survie augmentée ou une qualité de vie améliorée. A l'heure actuelle il existe quelques outils permettant l'identification des patients palliatifs (90,109) ou offrant des pistes de réflexion pour l'arrêt ou la poursuite de chimiothérapie palliative (110).

Au CLB une RCP Département Interdisciplinaire de Soins de Support en Oncologie (DISSPO) a été mise en place pour accompagner les décisions concernant la fin de vie.

Enfin, outre les soins palliatifs, il existe aussi des activités multidisciplinaires, comme par exemple l'oncogériatrie où les pharmaciens sont impliqués au CLB, permettant de proposer au patient âgé le traitement le plus adapté en prenant en compte ses

comorbidités, ses critères sociaux, son état nutritionnel, etc. Ceci a pour objectif d'optimiser la décision médicale en favorisant une prise en charge holistique.

### 3.1.3 Nature des traitements reçus dans les six derniers mois de la vie

#### **Comparaison 2008 et 2018**

Comme pour la fréquence d'utilisation des thérapeutiques anticancéreuses dans les six derniers mois de la vie, il n'existe pas de différence significative entre 2008 et 2018 quant à la nature et à la voie d'administration des traitements utilisés, mise à part un recours plus important à la voie orale dans le dernier mois de la vie en 2018 (16.4% contre 9.5% en 2008 ;  $p = 0.039$ ). L'utilisation plus importante de l'immunothérapie en 2018 (14% contre 0%) s'explique par le fait qu'elle n'était pas encore utilisée en 2008 dans le traitement du cancer.

Ceci montre que les pratiques de prescription en fin de vie n'ont pas évolué au CLB au cours des 10 dernières années.

#### **Inclusion dans un essai clinique**

Le CLB offre un large éventail d'options médicamenteuses, y compris de nombreux essais thérapeutiques : 10% des patients sont traités dans le cadre d'un essai clinique, dont 4% dans le dernier mois et 1.5% dans les 15 derniers jours. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant les traitements dans le cadre d'essais cliniques en fin de vie.

#### **Voies d'administration**

Pour les voies d'administration, on constate que le recours à la voie PO est plus important dans le dernier mois de vie en 2018. Il est également de plus en plus important à l'approche du décès : 30% des patients traités ont recours à la voie PO sur la période 6-3 mois avant le décès contre 46% et 41% dans les 15 derniers jours de vie en 2008 et 2018 respectivement.

L'essor des thérapeutiques anticancéreuses orales entre 2008 et 2018 et de leurs indications a élargi les stratégies pour les praticiens (17) et peut expliquer l'augmentation de l'imprégnation par ces thérapeutiques à l'approche du décès. De plus, cette voie est souvent préférée par le patient par rapport à la voie IV puisqu'elle permet un confort plus grand du fait de l'absence de voie d'abord et de la prise à domicile. Ce

confort recherché est un argument supplémentaire à l'utilisation de cette voie en fin de vie.

### **Nature des traitements prescrits en fin de vie**

Au cours des six derniers mois de vie, le recours aux cytotoxiques conventionnels reste majoritaire (63%) par rapport aux thérapies ciblées (30%) et à l'immunothérapie (7%), que ce soit en 2008 ou en 2018 et aux différentes périodes de fin de vie.

On observe toutefois, si l'on s'intéresse uniquement aux patients qui ont été traités au cours des 6 derniers mois, que plus on s'approche du décès plus le nombre de patients traités par chimiothérapie diminue (- 7% et - 21% entre la période 6-3 mois avant le décès et la période 15 jours-décès en 2008 et 2018 respectivement) alors que le pourcentage de patients traités par thérapie ciblée augmente (+ 7% en 2008), ainsi que celui des patients traités par immunothérapie (+ 4% en 2018). A l'approche du décès, le recours aux thérapies ciblées est privilégié et leur arrêt retardé par rapport aux chimiothérapies conventionnelles. Ceci est confirmé par le délai médian entre la dernière dose de chimiothérapie et le décès (38 jours) plus long que celui entre la dernière dose de thérapie ciblée et le décès (30 jours).

Peu d'études se sont intéressées à la nature des traitements anticancéreux reçus en fin de vie. Notre méthodologie est différente de celle de Soh et Al (65) où ils comparent un groupe de patients traités uniquement par chimiothérapie avec un groupe de patients traités par thérapie ciblée, n'incluant pas l'immunothérapie, dans les trois derniers mois de vie. En extrapolant nos résultats aux leurs, nos conclusions sont identiques: les patients dont le traitement inclut de la thérapie ciblée ont plus de probabilité d'être encore traités dans leur dernier mois de vie en comparaison avec les patients recevant uniquement de la chimiothérapie.

Dans l'étude de Hui et Al. (72), 14% des patients sont traités par thérapie ciblée dans les 30 derniers jours de vie ce qui est en accord avec nos résultats. Ils montrent que les patients jeunes et ceux traités pour une hémopathie ou une tumeur pulmonaire sont plus à risque de recevoir des thérapies ciblées en fin de vie.

Concernant l'immunothérapie, le nombre de patients traités au CLB (14% dans les six derniers mois de vie dont 5% dans le dernier mois) est plus faible que celui observé dans la littérature, mais les méthodologies utilisées ne sont pas comparables. En effet, Parikh et al. (74) se sont intéressés uniquement aux patients atteints d'un cancer

urothélial et traités dans les deux derniers mois de vie : ils montrent que 16.7% des patients sont traités par immunothérapie au cours de cette période. Glisch et al. (75) ont inclus des patients ayant reçu au moins une ligne de traitement par immunothérapie dans leur prise en charge, 27% d'entre eux ont reçu une immunothérapie dans le dernier mois de la vie.

Du fait d'un délai d'action plus long que celui de la chimiothérapie, il est normal que l'immunothérapie soit moins utilisée en fin de vie. Cependant, son recours à l'approche du décès doit rester prudent puisqu'elle a été associée à des soins de fin de vie plus agressifs (75).

### **Thérapies innovantes et fin de vie**

Une tendance croissante à l'utilisation des thérapies ciblées et à l'immunothérapie en fin de vie est attendue et fondée sur :

- d'une part, un argument quantitatif : les stratégies actuelles vont dans le sens d'une médecine personnalisée basée sur des concepts moléculaires qui favorise l'utilisation des thérapies ciblées, de plus en plus nombreuses.
- D'autre part, un argument qualitatif : ces thérapeutiques ont montré leur efficacité dans de nombreuses tumeurs même lorsqu'elles sont utilisées au-delà de la deuxième ligne de traitement, elles ont un profil de toxicité atteignant rarement le stade IV, un impact souvent positif sur la qualité de vie et la diminution des symptômes et une facilité d'utilisation surtout si elles peuvent être administrées par voie orale. Tout cela plaide en faveur d'une introduction de ces molécules à des stades avancés.

Les thérapies ciblées suscitent de nombreux espoirs, cependant il faut rester vigilant quant à leur utilisation, notamment en fin de vie. En effet, ces molécules représentent un coût important qui doit faire partie intégrante de la décision de leur poursuite ou de leur initiation à des stades avancés de la pathologie. Il existe un risque de mésusage, de non-observance, d'interactions médicamenteuses lié à leur utilisation. De plus, leur profil de toxicité, parfois grave, doit être bien connu de l'oncologue et du patient afin d'être pris en charge rapidement. Au CLB, les pharmaciens participent au bon usage des thérapies anticancéreuses administrées par voie orale en réalisant des entretiens expliquant aux patients les principaux effets indésirables des molécules et les conduites à tenir pour les prévenir, ou en cas de survenue. Ils interviennent également sur le plan de prise et l'importance de l'observance nécessaires à une efficacité optimale, d'autant que cette

dernière peut être diminuée chez des patients traités à des stades avancés et après plusieurs lignes de traitements (déterminants de non adhésion, OMS 2003).

Enfin, la question de l'arrêt ne doit pas être oubliée quand ces thérapeutiques ciblées deviennent inefficaces, rejoignant toute la problématique de l'annonce d'une aggravation de la maladie.

Comme il existe peu de données sur l'utilisation des thérapies ciblées en fin de vie, des questions subsistent : le recours à une thérapie ciblée retardera-t-il ou favorisera-t-il l'accès aux soins palliatifs vers la fin de la vie ? Est-ce que les patients traités par ces molécules subiront des soins de fin de vie plus agressifs ou non ? Quel est l'impact de ces molécules sur la survie globale et la qualité de vie en fin de vie chez les patients en recevant en comparaison aux autres ?

Compte tenu du nombre croissant des thérapies ciblées, d'immunothérapies et du nombre d'essais cliniques proposant ces molécules, une augmentation de leur utilisation en fin de vie est attendue. Il est donc nécessaire d'élaborer des lignes directrices sur le moment où il convient de les commencer et de les arrêter chez les patients cancéreux ayant une espérance de vie limitée.

#### 3.1.4 Impact économique et bon usage des traitements anticancéreux prescrits dans les six derniers mois de la vie

##### **Recours aux molécules onéreuses**

On met en évidence dans notre étude qu'en 2018, au cours des six derniers mois de vie, plus de la moitié des patients (58%) sont traités par une molécule onéreuse, c'est à dire : facturées en sus de la T2A à l'hôpital ou représentant un coût supérieur à 1000 € pour un mois de traitement lorsqu'elles sont prises en charge en ville. Pour chacune de nos quatre périodes, le recours à des thérapies coûteuses s'approche des 50% et l'on observe une augmentation de leur utilisation dans les 15 derniers jours de vie, notamment pour les molécules disponibles en ville (18%).

Les nombreuses prescriptions de ces molécules peuvent s'expliquer par la place qu'elles occupent dans la prise en charge des cancers. Par exemple, l'Eribuline possède une AMM dans la prise en charge du cancer du sein métastatique en troisième ligne de traitement. Dans les tumeurs pulmonaires, une grande place est accordée aux molécules onéreuses dans les référentiels, il est donc difficile de ne pas les prescrire pour la prise en charge de ces tumeurs, même à des stades avancés.

Les études s'intéressant à l'impact économique de la prise en charge des patients atteints de cancers avancés en fin de vie sont essentiellement des études médico-économiques comparant différentes stratégies entre elles et leurs conclusions sont proches : la charge économique des patients recevant des chimiothérapies en fin de vie est plus importante que chez ceux n'en recevant pas à cause des coûts directs et indirects qu'elles engendrent (93–95).

### **Conformité des prescriptions**

Notre étude n'est pas une étude médico-économique, elle vise à analyser les données concernant le recours à ces molécules onéreuses en regard de leur conformité vis-à-vis des AMM et donc de leur accessibilité au remboursement.

Plus de trois-quarts des prescriptions sont faites dans le cadre de l'AMM remboursable, quelle que soit la période de fin de vie. De plus, la plupart des prescriptions hors AMM sont justifiées par le référentiel CLB qui autorise leur utilisation : ainsi dans le dernier mois de la vie, seulement une prescription est faite en dehors de tout cadre (Bevacizumab/Carboplatine/Doxorubicine Liposomale pour une tumeur de l'ovaire), pour la période 3-1 mois, six prescriptions et dix pour la période 6-3 mois.

Dans l'étude de Debrix (49), 33% des prescriptions d'anticancéreux faites à l'hôpital sont non conformes à l'AMM, que ces produits soient facturés en sus de la T2A ou non. Une utilisation importante de molécules anticancéreuses en dehors du cadre de l'AMM s'explique en cancérologie par la progression rapide des connaissances, la rareté et la gravité de certaines situations cliniques, l'absence d'alternative thérapeutique et par des libellés d'AMM hétérogènes.

En conclusion, dans notre étude, on observe un taux important de prescriptions comportant des molécules onéreuses (58%) mais la quasi-totalité des prescriptions sont autorisées par l'AMM ou par les référentiels internes au centre. Dans le cadre du CAQES, une conformité de 100 % sur la prescription des molécules facturées en sus de la T2A est attendue, une amélioration des pratiques est donc encore nécessaire pour favoriser le bon usage de ces molécules.

Des réflexions persistent sur l'utilisation de molécules onéreuses en fin de vie : il est important de pouvoir concilier les impératifs économiques des tutelles et les impératifs éthiques et scientifiques des praticiens confrontés aux cas individuels des patients.

Les budgets dans le domaine de la santé sont de plus en plus contrôlés et sont limités, il

est donc nécessaire d'encadrer les pratiques sur le développement et la prescription des molécules onéreuses :

- ce n'est pas parce qu'une prescription est autorisée qu'elle doit être faite, surtout que les libellés d'AMM ne prennent pas toujours en compte certains groupes de patients (patients âgés) et certains critères de jugement (qualité de vie).
- Bien que leur accès soit limité en fin de vie, du fait de la nécessité d'un PS  $\leq 1$ , une inclusion dans un essai clinique peut diminuer les coûts par la prise en charge financière par l'industrie pharmaceutique.
- Les autorités de santé doivent se poser la question de la pertinence de l'octroi d'AMM pour des traitements onéreux dont l'indication concerne une troisième ligne de traitement voire plus et ayant un faible impact sur la survie globale. De plus, de nombreux traitements innovants non encore mis sur le marché ont un coût très élevé qui impose une réflexion : qui va pouvoir se payer ces médicaments ? Y-a-t-il une perte de chance pour certains malades ?

Les pharmaciens, souvent responsables du respect du CAQES dans leurs établissements, ont ici un rôle important à jouer en RCP ou auprès des prescripteurs en les sensibilisant au bon usage des thérapeutiques anticancéreuses.

### **3.2 Limites de l'étude**

Notre étude est construite sur une analyse rétrospective de dossiers et possède donc les biais et limites inhérents à cette méthodologie, comme les biais de sélection ou d'analyse lié aux données manquantes. Cette étude est également monocentrique, réalisée dans un centre de lutte contre le cancer, qui est associé à une probabilité plus grande, pour les patients d'être traités en fin de vie, il est donc difficile d'extrapoler les résultats à la population générale.

L'effectif de la population est important mais il représente seulement un échantillon sur l'ensemble des décès de 2008 et 2018.

De nombreuses données n'ont pas été prises en compte dans notre recueil tels que le PS, les comorbidités, la sensibilité des tumeurs, le pronostic qui sont tous des facteurs pouvant expliquer le recours à des traitements anticancéreux ou non. Nous n'avons pas analysé l'impact de leur utilisation sur la survie.

Nous ne nous sommes pas intéressés aux autres critères d'agressivité des soins tels que le lieu de décès, le nombre d'hospitalisation au cours du dernier mois de la vie, le

passage en soins intensifs ou aux urgences et le recours aux soins palliatifs. Ceci nous empêche de faire des conclusions sur l'évolution de l'agressivité des soins en fin de vie, de manière générale.

Concernant les données économiques, une analyse des coûts directs et indirects plus robuste est nécessaire pour évaluer le coût des traitements anticancéreux dans les derniers mois de la vie et au cours du temps, mais cela ne faisait pas partie des objectifs de notre étude.

L'évaluation de la conformité des prescriptions a été réalisée par une seule personne, une concertation pluridisciplinaire aurait permis de mieux caractériser certaines indications.

### **3.3 Perspectives**

A la suite des résultats obtenus et des limites méthodologiques que nous avons exposées, nous pouvons proposer plusieurs perspectives de recherche.

La première perspective est d'élargir le recueil, pour les pathologies à plus fort effectif, aux traitements spécifiques ainsi qu'aux facteurs pronostiques au stade métastatique.

La seconde perspective est de réaliser une analyse en population entière afin d'augmenter la puissance de l'étude.

La troisième perspective serait de réaliser une analyse avec les critères sélectionnés précédemment sur plusieurs années supplémentaires afin de pouvoir observer l'évolution de la fréquence et du type d'anticancéreux reçus entre 2008 et 2018. Il serait également intéressant de reproduire cette étude pour les patients décédés en 2019 et 2020.

La quatrième perspective serait de réaliser une analyse médico-économique évaluant les coûts de traitements dans les six derniers mois de la vie.

Enfin, il serait intéressant de recueillir les autres critères d'agressivité des soins et de mesurer l'impact du recours aux soins palliatifs ainsi que l'impact des traitements sur la survie globale.

# CONCLUSION

## CONCLUSIONS

### MEMOIRE SOUTENU PAR Mme BENEDICTE GARDON

Depuis plusieurs années, la prise en charge du cancer a profondément évolué ce qui a permis une augmentation de la survie dans la plupart des cancers mais également une diminution de la mortalité. Les nouvelles thérapeutiques, parmi lesquelles on retrouve les thérapies ciblées et l'immunothérapie, ont eu un impact majeur dans les progrès observés : elles font désormais partie de la pratique courante en oncologie, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, et contribuent à la chronicisation du cancer.

Face au panel thérapeutique de plus en plus large, il convient toutefois de se poser des questions sur la pertinence des prescriptions de molécules anticancéreuses à des stades très avancés (coût, efficacité, tolérance, bon usage) afin de limiter l'agressivité des soins en fin de vie pour le patient et son entourage.

Nous avons réalisé, au Centre Léon Bérard, une étude rétrospective et comparative chez des patients atteints d'un cancer métastatique ou localement avancé et décédés en 2008 (cohorte 1) et en 2018 (cohorte 2). L'objectif principal était d'analyser l'évolution de la fréquence et de la nature des traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie.

Notre étude, réalisée sur 401 patients, ne met pas en évidence de différence significative concernant la nature et la fréquence des traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie entre 2008 et 2018. Sur la période 1 mois-15 jours avant le décès, les patients de 2018 ont été plus nombreux à avoir été traités (38.3 % contre 28% ;  $p = 0.028$ ), à avoir été inclus dans un essai clinique (6% en 2018 contre 2% en 2008 ;  $p = 0.042$ ) ou à avoir été traités par immunothérapie (13% en 2018 contre 0% en 2008 ;  $p < 0.001$ ). On observe également que l'intervalle médian entre la dernière administration de traitement et le décès diminue de 47 jours en 2008 à 34 jours en 2018. Ceci suggère que les patients décédés en 2018 ont été traités plus proche de la date de leur décès que ceux

de 2008. En ce qui concerne la fréquence des traitements anticancéreux administrés en fin de vie, elle est plus importante que celle rapportée dans la littérature avec 33% de patients traités lors du dernier mois et 20% de patients traités dans les 15 derniers jours. Ces chiffres sont supérieurs aux recommandations émises par l'ASCO ou Earle et al. qui considèrent qu'une chimiothérapie dans les 15 derniers jours de la vie est un critère d'agressivité des soins et qu'elle doit être réalisée chez moins de 10 % des patients.

Le recours à la chimiothérapie conventionnelle et à la voie IV reste majoritaire même s'il diminue progressivement à l'approche du décès où l'imprégnation par les thérapies ciblées (dont l'immunothérapie) et la voie PO augmente.

Enfin, l'analyse de l'impact économique et du respect du bon usage montre qu'en 2018, près de la moitié des prescriptions comportent une molécule onéreuse et ce, quelle que soit la période de fin de vie. Le recours aux molécules onéreuses est important en fin de vie, mais la plupart de ces prescriptions sont justifiées puisque réalisées dans le cadre de l'AMM ou en accord avec le référentiel interne du CLB.

Cette étude rétrospective, de plus de 400 patients, montre que la fréquence d'utilisation des traitements anticancéreux dans les six derniers mois de la vie au CLB est importante mais que les pratiques ont peu évolué entre 2008 et 2018, malgré l'arrivée des nouvelles thérapies. La décision du choix, de l'initiation, de la poursuite ou de l'arrêt des traitements en phase avancée est sensible et complexe, et mélange des enjeux humains, éthiques et thérapeutiques. Pour prendre en charge le patient et son entourage dans les conditions les plus humaines et les moins douloureuses possibles, une concertation multidisciplinaire, faisant intervenir les soins palliatifs notamment, semble nécessaire.

**Le Président du Jury,**

Nom : J. Guitton

Signature :

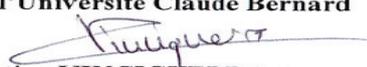


**Vu et permis d'imprimer**

**Lyon, le**

**Vu, La Directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon  
Pour le Président de l'Université Claude Bernard**

**Professeur Christine VINCIGUERRA**



# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Définition cancer [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
2. Types de cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-de-cancers>
3. Fritz AG. Classification internationale des maladies pour l'oncologie: CIM-O. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2008.
4. Etapes et stades du cancer - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Etapes-et-stades-du-cancer>
5. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind C, éditeurs. TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM-Classification of Malignant Tumours [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1997 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: [//www.springer.com/us/book/9783662034323](http://www.springer.com/us/book/9783662034323)
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 12 sept 2018 [cité 24 oct 2018]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21492>
7. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
8. Cancer [Internet]. World Health Organization. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
9. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Cancer – Le cancer en chiffres – Epidémiologie du cancer [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/>
10. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, et al. The EURO CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999–2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer*. 1 oct 2015;51(15):2104-19.
11. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 14 mars 2015;385(9972):977-1010.
12. Les traitements - Professionnels de santé [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements>

13. Chirica M, Leconte M, Oberlin O, Dousset B. Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques. *Presse Médicale*. 1 janv 2012;41(1):58-67.
14. Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. *Actual Pharm*. 1 nov 2014;53(540):16-24.
15. Irshad S, Maisey N. Considerations when choosing oral chemotherapy: identifying and responding to patient need. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 19(s1):5-11.
16. ANAES. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile. *Oncologie*. 1 déc 2004;6(8):605-11.
17. Belorgey C, Finzi J, Negellen S, Riquier T, Dahan M. Développement des anticancéreux oraux/Projections à court, moyen et long termes. *avr 2016*;40.
18. Chouaib S, Hage F, Benlalam H, Mami-Chouaib F. Immunothérapie du cancer : espoirs et réalités. *MS Médecine Sci*. 2006;22(8-9):755-9.
19. Leprieur EG, Dumenil C, Julie C, Giraud V, Dumoulin J, Labrune S, et al. Immunotherapy revolutionises non-small-cell lung cancer therapy: Results, perspectives and new challenges. *Eur J Cancer*. 1 juin 2017;78:16-23.
20. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
21. Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 21 déc 2017;377(25):2503-4.
22. Gunturi A, McDermott DF. Nivolumab for the treatment of cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 1 févr 2015;24(2):253-60.
23. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong Y-L. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccines Immunother*. 11 juill 2016;12(11):2777-89.
24. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
25. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2018;36(8):773-9.
26. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2 mars 2017;376(9):836-47.
27. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 1 mars 2012;119(9):1981-7.

28. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 1 mars 2008;111(5):2516-20.
29. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2009;30(5):416-24.
30. Tsimberidou A-M. Targeted Therapy in Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. déc 2015;76(6):1113-32.
31. Tartour É, Sandoval F, Bonnefoy J-Y, Fridman WH. Immunothérapie des cancers - Succès récents et perspectives. *médecine/sciences*. 1 oct 2011;27(10):833-41.
32. Jang RW, Krzyzanowska MK, Zimmermann C, Taback N, Alibhai SMH. Palliative care and the aggressiveness of end-of-life care in patients with advanced pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. mars 2015;107(3).
33. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2015;33(13):1438-45.
34. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):733-42.
35. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, et al. Effect of Early Palliative Care on Chemotherapy Use and End-of-Life Care in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 févr 2012;30(4):394-400.
36. Dalal S, Bruera E. End-of-Life Care Matters: Palliative Cancer Care Results in Better Care and Lower Costs. *The Oncologist*. 2017;22(4):361-8.
37. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 2017;35(1):96-112.
38. Cherny N, Catane R, Schrijvers D, Kloke M, Strasser F. European Society for Medical Oncology (ESMO) Program for the integration of oncology and Palliative Care: a 5-year review of the Designated Centers' incentive program. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2010;21(2):362-9.
39. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst*. 19 janv 2011;103(2):117-28.
40. annexe\_7\_plfss\_2018\_vdef.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/annexe\\_7\\_plfss\\_2018\\_vdef.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/annexe_7_plfss_2018_vdef.pdf)
41. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France [Internet]. [cité 11

- nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
42. française LD. Médicalisation de l'ONDAM (Objectif National d'évolution des Dépenses de l'Assurance Maladie) : rapport du groupe de travail de la Commission des comptes de la sécurité sociale [Internet]. [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/034000191/index.shtml>
  43. L'objectif-national-de-dépenses-d'assurance-maladie-(ONDAM) [Internet]. [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: [http://www.fipeco.fr/fiche.php?url=L'objectif-national-de-dépenses-d'assurance-maladie-\(ONDAM\)](http://www.fipeco.fr/fiche.php?url=L'objectif-national-de-dépenses-d'assurance-maladie-(ONDAM))
  44. Benjamin L. Rôle de la tarification de l'activité des établissements de santé dans l'accès des patients aux traitements anticancéreux oraux : exemple du cancer du sein métastatique HER2+ [Internet] [phdthesis]. Université René Descartes - Paris V; 2012 [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00790326/document>
  45. allocpam.fr. FIQCS - Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins [Internet]. AlloCPAM. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <http://allocpam.fr/info/fonds-intervention-pour-la-qualite-et-la-coordination-des-soins-fiqcs.html>
  46. Recommandations et outils d'aide à la pratique - Professionnels de santé [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique>
  47. Référentiels - Bonnes Pratiques | Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/pages/referentiels.aspx>
  48. Oncomip - Référentiels [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/>
  49. Debrix I, André T, Flahault A, Kalu O, Gligorov J, Lotz J-P, et al. Évaluation du bon usage des anticancéreux : les limites des indications AMM. Bull Cancer (Paris). 1 mai 2004;91(5):437-43.
  50. Présentation du CAQES [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/presentation-du-caques-0>
  51. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life. J Clin Oncol. 15 janv 2004;22(2):315-21.
  52. Ho TH, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville BA, Earle CC. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer care in the universal health care system of Ontario, Canada. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 avr 2011;29(12):1587-91.
  53. Braga S, Miranda A, Fonseca R, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, et al. The aggressiveness of cancer care in the last three months of life: a retrospective

- single centre analysis. *Psychooncology*. sept 2007;16(9):863-8.
54. Adam H, Hug S, Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat Care*. 2014;13:26.
  55. Rochigneux P, Raoul JL, Beaussant Y, Aubry R, Goldwasser F, Tournigand C, et al. Use of chemotherapy near the end of life: what factors matter? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2017;28(4):809-17.
  56. Asola R, Huhtala H, Holli K. Intensity of diagnostic and treatment activities during the endof life of patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1 nov 2006;100(1):77-82.
  57. Martoni AA, Tanneberger S, Mutri V. Cancer chemotherapy near the end of life: the time has come to set guidelines for its appropriate use. *Tumori*. oct 2007;93(5):417-22.
  58. Gonçalves JF, Goyanes C. Use of chemotherapy at the end of life in a Portuguese oncology center. *Support Care Cancer*. 1 avr 2008;16(4):321-7.
  59. Keam B, Oh D-Y, Lee S-H, Kim D-W, Kim MR, Im S-A, et al. Aggressiveness of Cancer-Care near the End-of-Life in Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 1 mai 2008;38(5):381-6.
  60. Murillo JR, Koeller J. Chemotherapy Given Near the End of Life by Community Oncologists for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist*. 11 janv 2006;11(10):1095-9.
  61. Pacetti P, Paganini G, Orlandi M, Mambrini A, Pennucci MC, Del Freo A, et al. Chemotherapy in the last 30 days of life of advanced cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. nov 2015;23(11):3277-80.
  62. Dasch B, Kalies H, Feddersen B, Ruderer C, Hiddemann W, Bausewein C. Care of cancer patients at the end of life in a German university hospital: A retrospective observational study from 2014. *PloS One*. 2017;12(4):e0175124.
  63. Zhang Z, Chen M-L, Gu X-L, Liu M-H, Zhao W-W, Cheng W-W. Palliative Chemotherapy Near the End of Life in Oncology Patients. *Am J Hosp Palliat Med*. 1 sept 2018;35(9):1215-20.
  64. Sheng J, Zhang Y, He X, Fang W, Yang Y, Lin G, et al. Chemotherapy Near the End of Life for Chinese Patients with Solid Malignancies. *The Oncologist*. janv 2017;22(1):53-60.
  65. Soh TIP, Yuen Y-C, Teo C, Lim S-W, Chan N, Wong ASC. Targeted therapy at the end of life in advanced cancer patients. *J Palliat Med*. sept 2012;15(9):991-7.
  66. Merchant SJ, Lajkosz K, Brogly SB, Booth CM, Nanji S, Patel SV, et al. The Final 30 Days of Life: A Study of Patients With Gastrointestinal Cancer in Ontario, Canada. *J Palliat Care*. oct 2017;32(3-4):92-100.
  67. Fang P, Jagsi R, He W, Lei X, Campbell EG, Giordano SH, et al. Rising and Falling

- Trends in the Use of Chemotherapy and Targeted Therapy Near the End of Life in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2019;37(20):1721-31.
68. Abdel-Razeq H, Shamieh O, Abu-Nasser M, Nassar M, Samhoury Y, Abu-Qayas B, et al. Intensity of Cancer Care Near the End of Life at a Tertiary Care Cancer Center in Jordan. *J Pain Symptom Manage*. juin 2019;57(6):1106-13.
  69. Hui D, Elsayem A, Li Z, De La Cruz M, Palmer JL, Bruera E. Anti-Neoplastic Therapy Use in Advanced Cancer Patients Admitted to an Acute Palliative Care Unit at a Comprehensive Cancer Center: A Simultaneous Care Model. *Cancer*. 15 avr 2010;116(8):2036-43.
  70. Hui D, Didwaniya N, Vidal M, Shin SH, Chisholm G, Roquemore J, et al. Quality of End-of-Life Care in Patients with Hematologic Malignancies: A Retrospective Cohort Study. *Cancer*. 15 mai 2014;120(10):1572-8.
  71. Choi Y, Keam B, Kim TM, Lee S-H, Kim D-W, Heo DS. Cancer Treatment near the End-of-Life Becomes More Aggressive: Changes in Trend during 10 Years at a Single Institute. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. oct 2015;47(4):555-63.
  72. Hui D, Karuturi MS, Tanco KC, Kwon JH, Kim S-H, Zhang T, et al. Targeted Agent Use in Cancer Patients at the End of Life. *J Pain Symptom Manage*. juill 2013;46(1):1-8.
  73. Mieras A, Becker-Commissaris A, Pasma HRW, Dingemans A-MMC, Kok EV, Cornelissen R, et al. Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors in the last month of life in patients with metastatic lung cancer: A patient file study in the Netherlands. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 21 déc 2019;e13210.
  74. Parikh RB, Galsky MD, Gyawali B, Riaz F, Kaufmann TL, Cohen AB, et al. Trends in Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Urothelial Cell Carcinoma at the End of Life: Insights from Real-World Practice. *The Oncologist*. juin 2019;24(6):e397-9.
  75. Glisch C, Hagiwara Y, Gilbertson-White S, Gao Y, Lyckholm L. Immune Checkpoint Inhibitor Use Near the End of Life Is Associated With Poor Performance Status, Lower Hospice Enrollment, and Dying in the Hospital. *Am J Hosp Palliat Care*. mars 2020;37(3):179-84.
  76. Laurent T, Durand A, Liatard K, Laval G. L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliatif. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 1 avr 2011;10(2):51-63.
  77. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life: Is It a Quality-of-Care Issue? *J Clin Oncol*. 10 août 2008;26(23):3860-6.
  78. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol*. sept 2015;1(6):778-84.

79. Koedoot CG, de Haan RJ, Stiggelbout AM, Stalmeier PFM, de Graeff A, Bakker PJM, et al. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preference and choice. *Br J Cancer*. 15 déc 2003;89(12):2219-26.
80. Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2006;24(21):3490-6.
81. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Gretten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol*. août 2013;24(8):1972-9.
82. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2010;28(30):4581-6.
83. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, Benson AB, Blanke CD, Diasio RB, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist*. janv 2007;12(1):38-50.
84. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 janv 2004;22(2):330-53.
85. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 2000;18(10):2095-103.
86. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer Amst Neth*. févr 2004;43(2):183-94.
87. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 14 juill 2005;353(2):123-32.
88. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 7 oct 2004;351(15):1502-12.
89. Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2011;22(11):2375-80.
90. Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of

- death: prospective cohort study. *The BMJ* [Internet]. 4 mars 2014 [cité 30 juill 2018];348. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942564/>
91. Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mars 2003;21(6):1133-8.
  92. Schrag D. The price tag on progress--chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 22 juill 2004;351(4):317-9.
  93. Souliotis K, Kani C, Marioli A, Kamboukou A, Prinou A, Syrigos K, et al. End-of-Life Health-Care Cost of Patients With Lung Cancer: A Retrospective Study. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. déc 2019;6:2333392819841223.
  94. Cheung MC, Earle CC, Rangrej J, Ho TH, Liu N, Barbera L, et al. Impact of aggressive management and palliative care on cancer costs in the final month of life. *Cancer*. 15 sept 2015;121(18):3307-15.
  95. Garrido MM, Prigerson HG, Bao Y, Maciejewski PK. Chemotherapy Use in the Months Before Death and Estimated Costs of Care in the Last Week of Life. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(5):875-881.e2.
  96. Lewin SN, Buttin BM, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, et al. Resource utilization for ovarian cancer patients at the end of life: how much is too much? *Gynecol Oncol*. nov 2005;99(2):261-6.
  97. Luealon P, Khempech N, Vasuratna A, Hanvoravongchai P, Havanond P. Cost Effectiveness Analysis of Different Management Strategies between Best Supportive Care and Second-line Chemotherapy for Platinum-resistant or Refractory Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(2):799-805.
  98. Kennedy W, Reinharz D, Tessier G, Contandriopoulos AP, Trabut I, Champagne F, et al. Cost utility of chemotherapy and best supportive care in non-small cell lung cancer. *PharmacoEconomics*. oct 1995;8(4):316-23.
  99. Côté I, Leighl N, Gyldmark M, Maturi B. Pharmacoeconomic analyses of erlotinib compared with best supportive care (BSC) for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer (NSCLC) from the Canadian public health care perspective. *Value Health - VALUE Health*. 1 nov 2006;9.
  100. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. déc 2005;17(6):505-9.
  101. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology Identifies Five Key Opportunities to Improve Care and Reduce Costs: The Top Five List for Oncology. *J Clin Oncol*. 10 mai 2012;30(14):1715-24.
  102. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, et al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for

- patients with advanced cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2011;29(6):755-60.
103. Aitichou M. Analyse des traitements anticancéreux reçus pendant les six derniers mois de vie en 1999 et 2011. Etude rétrospective menée au Centre Léon Bérard. 2012.
104. DICOM\_Jocelyne.M, DICOM\_Jocelyne.M. Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la>
105. Goh CR. Medicalization of dying: are we turning the corner? *J Palliat Med*. juill 2012;15(7):728-9.
106. Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2011;29(17):2319-26.
107. Melac AT, Lesuffleur T, Bousquet P-J, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Ménager C, Tuppin P. Cancer and end of life: the management provided during the year and the month preceding death in 2015 and causes of death in France. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 16 déc 2019;
108. Teike Lüthi F, Borasio GD, Bernard M. [Identification of palliative care patients :issues and screening tools]. *Rev Med Suisse*. 1 févr 2017;13(548):307-9.
109. Hui D, Mori M, Watanabe SM, Caraceni A, Strasser F, Saarto T, et al. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. *Lancet Oncol*. déc 2016;17(12):e552-9.
110. Chvetzoff G, Bouleuc C. Décision d'arrêt ou de poursuite de chimiothérapie (ou de thérapie ciblée) palliative. *Hématologie*. 1 nov 2015;21(6):335-42.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Grille de recueil des données

### Informations patient

Dossier patient :	Date de Naissance : .././....
Groupe : <input type="checkbox"/> 1 : 2008	<input type="checkbox"/> 2 : 2018
Date de diagnostic: .././....	Date de Décès : .././....
Sexe : <input type="checkbox"/> 1 : H	<input type="checkbox"/> 2 : F

### Siège tumoral

1 : Hémopathies Malignes	2-2 : Tumeurs Gynécologiques	2-5: ORL
2-1 : Tumeurs digestives	2-2-1: Sein	2-6 : Prostate
2-1-1: Œsophage	2-2-2: Ovaire	2-7 : Sarcome
2-1-2: Estomac	2-2-3: Utérus	2-8 : Autres
2-1-3: Colorectal	2-2-4: Endomètre	2-8-1: Mélanome
2-1-4: Hépatique	2-3 : Tumeurs urinaires	2-8-2: Thyroïde
2-1-5: Voies biliaires	2-3-1 : Rein	2-8-3: SNC
2-1-6 : Pancréas	2-3-2 : Vessie	2-8-4 : Testicule
2-1-7 : GIST	2-4 : Poumon	0 : Donnée Manquante

### Fréquence des traitements anticancéreux prescrits dans les 6 derniers mois de la vie

Date de la dernière CT : .././....		Intervalle en jours entre décès et dernière CT : ..	
Traitements dans les 6 derniers mois ?	Traitements dans les 3 derniers mois ?	Traitements dernier mois ?	Traitements 15 jours avant décès ?
1 : Oui	1 : Oui	1 : Oui	1 : Oui
2 : Non	2 : Non	2 : Non	3 : Non

### Caractéristiques des traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie

Nombre de ligne de traitement		
Nombre de lignes avant les 6 mois de fin de vie :	Nombre de lignes au cours des 6 derniers mois :	Nombre de lignes totales :

Caractéristiques : Base Globale						
Initiation	Nature	EC	Voie	Facturation	Type indication	Conformité
1: Oui 2: Non	1 : Chimiothérapie conventionnelle 2: Immunothérapie 3: Thérapie ciblée 4: IT + CT 5: TC + CT 6 : TC + IT + CT 7 : TC +IT 0:Donnée manquante	1: Oui 2: Non	1:IV 2: PO 3:PO+ IV	1.1 : T2A 1.2 Sus T2A 2.1 : Molécule Coûteuse 2.2 : Non coûteuse 3.1 : T2A + Molécule couteuse 3.2 : Sus T2A + Molécule coûteuse	1 : AMM Remboursable 2 : AMM Non remboursable 3: RTU 4 : Hors AMM 0 : Donnée Manquante	1: Oui 2: Non

IT : immunothérapie ; CT : Chimiothérapie Conventiennelle ; TC : Thérapie Ciblée

## Caractéristiques des traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie

Période	Traitement cytotoxiques reçus						Impact Economique		Conformité	
	Nature des Traitement	Essai Clinique	Voie	Protocole	Facturation	Type indication	Conformité	Conformité		
6mois-3mois	1 : Chimiothérapie conventionnelle 2 : Immunothérapie 3 : Thérapie ciblée 4 : IT + CT 5 : TC + CT 6 : TC + CT + IT 7 : TC + IT 0 : Donnée manquante	1 : Oui 2 : Non	1 : IV 2 : PO 3 : PO + IV		1.1 : T2A 1.2 Sus T2A 2.1 : Molécule Coûteuse 2.2 : Non coûteuse 3.1 : T2A + Molécule coûteuse 3.2 : Sus T2A + Molécule coûteuse	1 : AMM Remboursable 2 : AMM Non remboursable 3 : RTU 4 : Hors AMM 0 : Donnée Manquante	1 : Oui 2 : Non			
3mois-1mois	1 : Chimiothérapie conventionnelle 2 : Immunothérapie 3 : Thérapie ciblée 4 : IT + CT 5 : TC + CT 6 : TC + CT + IT 7 : TC + IT 0 : Donnée manquante	1 : Oui 2 : Non	1 : IV 2 : PO 3 : PO + IV		1.1 : T2A 1.2 Sus T2A 2.1 : Molécule Coûteuse 2.2 : Non coûteuse 3.1 : T2A + Molécule coûteuse 3.2 : Sus T2A + Molécule coûteuse	1 : AMM Remboursable 2 : AMM Non remboursable 3 : RTU 4 : Hors AMM 0 : Donnée Manquante	1 : Oui 2 : Non			
1mois-15jours	1 : Chimiothérapie conventionnelle 2 : Immunothérapie 3 : Thérapie ciblée 4 : IT + CT 5 : TC + CT 6 : TC + CT + IT 7 : TC + IT 0 : Donnée manquante	1 : Oui 2 : Non	1 : IV 2 : PO 3 : PO + IV		1.1 : T2A 1.2 Sus T2A 2.1 : Molécule Coûteuse 2.2 : Non coûteuse 3.1 : T2A + Molécule coûteuse 3.2 : Sus T2A + Molécule coûteuse	1 : AMM Remboursable 2 : AMM Non remboursable 3 : RTU 4 : Hors AMM 0 : Donnée Manquante	1 : Oui 2 : Non			
15jours-décès	1 : Chimiothérapie conventionnelle 2 : Immunothérapie 3 : Thérapie ciblée 4 : IT + CT 5 : TC + CT 6 : TC + CT + IT 7 : TC + IT	1 : Oui 2 : Non	1 : IV 2 : PO 3 : PO + IV		1.1 : T2A 1.2 Sus T2A 2.1 : Molécule Coûteuse 2.2 : Non coûteuse 3.1 : T2A + Molécule coûteuse 3.2 : Sus T2A + Molécule coûteuse	1 : AMM Remboursable 2 : AMM Non remboursable 3 : RTU 4 : Hors AMM 0 : Donnée Manquante	1 : Oui 2 : Non			

## Conformité des prescriptions

N° Dossier	Indication Traitement**	
	Type d'indication**	
	1 : AMM Remboursable	
	2 : AMM Non remboursable	
	3: RTU	
	4 : Hors AMM	
	0 : Donnée Manquante	
Conformité Prescription		
Prescription conforme libellé AMM	Si non-conforme, Cause de non-conformité	Si non-conforme, type de justification
1 : Oui 2 : Non	4-1-1 : Utilisation d'anticancéreux n'ayant pas l'AMM dans la localisation tumorale 4-1-2 : Utilisation d'anticancéreux prescrits pour des stades plus avancés que ceux définis dans le libellé de l'AMM 4-1-3 : Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation mais prescrits pour des stades plus précoces 4-1-4 : Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation et dans le stade mais prescrits pour selon des associations différentes 4-1-5 : Utilisation d'anticancéreux ayant l'AMM dans la localisation et dans le stade mais prescrits dans un type histologique différent 4-1-6 : Utilisation d'anticancéreux prescrits selon des posologies différentes de celles de l'AMM 0 : Donnée Manquante	4-2-1 : Argumentaire clinique + DPI 4-2-2 : RCP 4-2-3 : Référence bibliographique 4-2-4 : Pas de Justificatif 4-3 : Référentiel interne CLB

\*\*Sources : RCP/Référentiel ARS pour les produits de la liste en sus

**ANNEXE 2 : Coût des thérapeutiques anticancéreuses orales disponibles en ville en 2018**

DCI	Princeps	Dosage	Classe	Coût	Posologie recommandée (/jour)
<b>Cabozantinib</b>	CABOMETYX	20mg, 40mg et 60mg	Thérapie ciblée	4838,48 € (boîte de 30 comprimés)	60mg
<b>Capecitabine</b>	XELODA	150mg 500mg	Chimiothérapie Conventionnelle	22,01 € (Boîte de 60 comprimés à 150mg) 145,05 € (Boîte de 120 comprimés à 500mg) <i>Prix identique générique/Princeps</i>	1250 mg/m <sup>2</sup> *2 pendant 14 jours
<b>Crizotinib</b>	XALKORI	200mg, 250mg	Thérapie ciblée	4408,03 € (boîte de 60 gélules)	250mg *2
<b>Cyclophosphamide</b>	ENDOXAN	50mg	Chimiothérapie Conventionnelle	10,50 € (Boîte de 50 comprimés)	100 à 200mg/m <sup>2</sup> pendant 14 jours 40 à 100mg/m <sup>2</sup> en continu
<b>Dabrafenib</b>	TAFINLAR	50mg 75mg	Thérapie ciblée	3686, 87 € (boîte de 120 gélules à 50mg) 5465,12 € (boîte de 120 gélules à 75mg)	150mg *2
<b>Erlotinib</b>	TARCEVA	25mg 100mg 150mg	Thérapie ciblée	483,82 € (Boîte de 30 comprimés à 25mg) 1682,71 € (Boîte de 30 comprimés à 100mg) 2071 € (Boîte de 30 comprimés à 150mg)	150mg
<b>Etoposide</b>	CELLTOP	25mg 50mg	Chimiothérapie Conventionnelle	226,12 € (Boîte de 40 comprimés à 25mg) 174,4 € (Boîte de 20 comprimés à 50mg)	100 à 200mg/m <sup>2</sup> pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines
<b>Everolimus</b>	<i>Générique</i>	2,5mg 5mg 10mg	Thérapie ciblée	509,43 € (Boîte de 30 comprimés à 2,5mg) 990,19 € (Boîte de 30 comprimés à 5mg) 1265,48 € (Boîte de 30 comprimés à 10mg)	10mg
<b>Everolimus</b>	AFINITOR	2,5mg 5mg 10mg	Thérapie ciblée	946,63 € (Boîte de 30 comprimés à 2,5mg) 1861,39 € (Boîte de 30 comprimés à 5mg) 2400,58 € (Boîte de 30 comprimés à 10mg)	10mg
<b>Géfitinib</b>	IRESSA	250mg	Thérapie ciblée	1968,12 € (Boîte de 30 comprimés)	250mg

<b>Géfitinib</b>	<i>Générique</i>	250mg	Thérapie ciblée	861,69 € (Boîte de 30 comprimés)	250mg
<b>Hydroxycarbamide</b>	HYDREA	500mg	Chimiothérapie Conventionnelle	4,79 € (Boîte de 20 comprimés)	15 à 30mg/kg
<b>Imatinib</b>	GLIVEC	100mg 400mg	Thérapie ciblée	479,2 € (Boîte de 60 comprimés à 100mg) 930,74 € (Boîte de 30 comprimés à 400mg) <i>Prix identique générique/Princeps</i>	100mg à 800mg
<b>Lapatinib</b>	TYVERB	250mg	Thérapie ciblée	2263 € (Boîte de 140 comprimés)	1000mg à 1500mg en fonction de l'association
<b>Olaparib</b>	LYNPARZA	50mg 150mg	Thérapie ciblée	4755,42 € (Boîte de 448 gélules à 50mg) 4755,42 € (Boîte de 112 comprimés à 150mg)	400mg *2 (pour les gélules) 300mg *2 (pour les comprimés)
<b>Osimertinib</b>	TAGRISO	40mg, 80mg	Thérapie ciblée	6015,23 € (Boîte de 30 comprimés à 40mg ou 80mg)	80mg
<b>Palbociclib</b>	IBRANCE	75mg, 100mg, 125mg	Thérapie ciblée	2366,38 € (Boîte de 21 gélules)	125mg pendant 21 jours
<b>Pazopanib</b>	VOTRIENT	200mg 400mg	Thérapie ciblée	665,99 € (Boîte de 30 comprimés à 200mg) 1300,11 € (Boîte de 30 comprimés à 400mg) 25406,09 € (Boîte de 60 comprimés à 400mg)	800mg
<b>Régorafénib</b>	STIVARGA	40mg	Thérapie ciblée	2376,59 € (Boîte de 84 comprimés)	160mg pendant 3 semaines
<b>Rucaparib</b>	RUBRACA	200mg, 250mg, 300mg	Thérapie ciblée	2608,15 € (Boîte de 60 comprimés à 200mg, 250mg et 300mg)	600mg *2
<b>Sorafénib</b>	NEXAVAR	200mg	Thérapie ciblée	2998,42 € (Boîte de 112 comprimés)	400mg *2
<b>Sunitinib</b>	SUTENT	12,5mg 25mg 50mg	Thérapie ciblée	1160,74 € (Boîte de 28 gélules à 12,5mg) 2259,47 € (Boîte de 28 gélules à 25mg) 4388,65 € (Boîte de 28 gélules à 50mg)	37,5mg ou 50mg pendant 4 semaines puis pause thérapeutique de 2 semaines

<b>Trametinib</b>	MEKINIST	0,5mg 2mg	Thérapie ciblée	1406,57 € (Boîte de 30 comprimés à 0,5mg) 5368,12 € (Boîte de 30 comprimés à 2mg)	2mg
<b>Trifluridine/Tipiracil</b>	LONSURF	15mg/6,14mg, 20mg/8,19mg	Chimiothérapie Conventionnelle	562,53 € (Boîte de 20 comprimés à 15mg/6,14mg) 1623,86 € (Boîte de 60 comprimés à 15mg/6,14mg) 739,42 € (Boîte de 20 comprimés à 20mg/8,19mg) 2151,97 € (Boîte de 60 comprimés à 20mg/8,19mg)	35mg/m <sup>2</sup> 2* à J1-J5 puis J8-J12
<b>Vinorelbine</b>	NAVELBINE	20mg, 30mg	Chimiothérapie Conventionnelle	56,53 € (1 Capsule à 20mg) 84,59 € (1 Capsule à 30 mg)	60 à 80mg/m <sup>2</sup> une fois par semaine

\*Source : Vidal 2018

# *Serment de Galien*

## *Au moment d'être reçue Docteur en Pharmacie*



*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*-D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*

*-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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*

*-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*

*-En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels*

*-De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*

*-De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*

*-De coopérer avec les autres professionnels de santé*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

*Date :*

*Signature de l'étudiant et du Président de Jury :*

**ISPB**  
**FACULTE**  
**DE PHARMACIE**



**L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I  
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans  
les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs**

**GARDON Bénédicte**

**Analyse comparative des traitements anticancéreux reçus au cours des six derniers mois de la vie entre 2008 et 2018 au Centre Léon Bérard : aspects descriptifs, économiques et bon usage.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2020, 108 p.

La prise en charge du cancer a profondément évolué, grâce à l'arrivée de nouvelles thérapeutiques entre autres, et s'est accompagnée d'une augmentation de la survie et d'une diminution de la mortalité. Face au panel thérapeutique de plus en plus large il convient toutefois de se poser des questions sur la pertinence des prescriptions de molécules anticancéreuses à des stades très avancés (coût, efficacité, tolérance, bon usage) afin de limiter l'agressivité des soins en fin de vie, pour le patient et son entourage.

Une étude rétrospective et comparative chez des patients atteints d'un cancer métastatique ou localement avancé et décédés en 2008 (cohorte 1) et en 2018 (cohorte 2) a été menée au Centre Léon Bérard. L'objectif principal était d'analyser l'évolution de la fréquence et de la nature des traitements anticancéreux reçus dans les six derniers mois de la vie.

Cette étude montre que les pratiques liées à la prescription de traitements anticancéreux dans les six derniers mois de la vie, ont peu évolué entre 2008 et 2018 au Centre Léon Bérard, malgré l'arrivée des nouvelles thérapies : 63.5% des patients sont traités par chimiothérapie en 2008 contre 62.7% en 2018 et 29% sont traités par thérapie ciblée en 2008 contre 31.3% en 2018. La fréquence des traitements anticancéreux administrés en fin de vie est plus importante que celle rapportée dans la littérature avec 33% de patients traités lors du dernier mois et 20% de patients traités dans les 15 derniers jours. Le recours aux molécules onéreuses, en 2018, est important mais la plupart de ces prescriptions sont justifiées puisque réalisées dans le cadre de l'AMM ou en accord avec le référentiel interne du CLB (> 80%).

La décision du choix, de l'initiation, de la poursuite ou de l'arrêt des traitements en phase avancée est sensible et complexe, et mélange des enjeux humains, éthiques et thérapeutiques. Une concertation multidisciplinaire semble nécessaire pour répondre à ces enjeux.

#### **MOTS CLES**

Traitements Anticancéreux  
Fin de vie  
Cancer  
Bon Usage

#### **JURY**

M. GUITTON Jérôme, Pharmacien Professeur, Praticien Hospitalier  
M. CHANOINE Sébastien, Maître de Conférences, Praticien Hospitalier  
Mme. CHAUMARD-BILLOTEY Natacha, Pharmacien, Praticien Hospitalier  
Mme. CHVETZOFF Gisèle, Médecin, Praticien Hospitalier  
M. FAVIER Bertrand, Pharmacien, Praticien Hospitalier

#### **DATE DE SOUTENANCE**

Mardi 19 mai 2020

#### **ADRESSE DE L'AUTEUR**

70, Rue Pierre Corneille – 69003 Lyon