

## COMMUNICATION

### Coût/efficacité des traitements du cancer colorectal métastatique

Jean-Jacques ZAMBROWSKI \*

La question des facteurs économiques qui interviennent dans la prise en charge de la lutte contre les maladies et la mort ne peut plus être éludée. Il va de soi que les techniques médicales, tant diagnostiques que thérapeutiques, sont de plus en plus onéreuses à mesure qu'elles se perfectionnent. Il est naturel que les attentes, voire les exigences du public, et donc des patients et de leur entourage, croissent avec ces nouvelles avancées, et que la demande augmente ainsi parallèlement au coût des techniques et des moyens. Il en résulte dans tous les pays développés une tension sur les budgets que la collectivité entend consacrer à la préservation ou à la restauration de la santé des citoyens.

La tension est naturellement accrue s'agissant de la prise en charge de l'innovation. Le dilemme peut être résumé en deux phrases : « *Le coût de l'innovation est le prix du progrès* » [1], et « *Dans un contexte de ressources limitées, les soins dont les coûts sont les plus élevés doivent être évalués et confrontés aux exigences de la réalité économique.* » [2]

Cette question se pose avec une acuité particulière s'agissant de la prise en charge des cancers et des affections malignes des organes hématopoïétiques, d'une part parce que les progrès y ont été ces récentes années à la fois nombreux et considérables et d'autre part parce que le nombre de patients concernés est particulièrement élevé.

Il a longtemps été jugé inconvenant de faire intervenir les considérations économiques dans les réflexions sur les avancées médicales. Elles s'imposent dorénavant, comme en témoigne l'accent mis sur ces questions depuis deux ans par l'ASCO, la société américaine d'oncologie clinique, qui organise même cette année un séminaire entier dédié à l'économie du cancer, la valeur des traitements, les modèles de financement, le bénéfice de l'innovation et les défis qui s'y rapportent.

---

\* Président Medsys — Politique et Économie de la santé, 14 rue Louis Philippe, 92200 Neuilly — Directeur d'enseignement, Université Paris Descartes.

Tirés à part : Docteur Jean-Jacques ZAMBROWSKI, même adresse  
Article reçu le 17 mars 2015

Pour évoquer le coût et l'efficacité des traitements du cancer colorectal métastatique, il convient de les replacer dans le cadre plus général des dépenses de santé dans notre pays.

Celles-ci représentent 12 % du produit intérieur brut, soit un peu moins de 250 milliards d'euros par an.

Les régimes obligatoires de l'assurance maladie en financent les trois quarts, soit une dépense de l'ordre de 190 milliards par an.

La consommation de soins et biens médicaux a représenté en 2013 quelques 184 milliards d'euros. On relèvera avec intérêt que contrairement à une opinion volontiers répandue, la consommation pharmaceutique est en nette décroissance, jusqu'à devenir négative en 2012 et 2013. On note aussi que les transports de malades représentent une dépense égale à celle liée à l'ensemble de la biologie, anatomie pathologique comprise, qui fonde près des 2/3 des décisions médicales aujourd'hui.

S'agissant du cancer, certains considèrent que ses traitements coûtent cher, voire trop cher.

On rappellera que bien au-delà des sommes engagées ou perdues, le Cancer coûte à notre pays 150 000 vies par an.

En novembre dernier, une étude a paru dans la revue *Lancet Oncology* détaillant le coût du cancer en général et de divers cancers selon le type et la localisation dans les différents pays de l'OCDE [3].

Cette étude évalue la dépense consentie par chaque habitant des pays considérés pour la prise en charge du cancer.

En France, en 2009, cette dépense s'est établie à 110 euros par habitant, contre 82 euros au Royaume-Uni et 182 euros en Allemagne. La différence avec ce dernier pays est surtout liée à des dépenses de soins primaires plus élevées, et surtout aux dépenses d'hospitalisation.

On compte ainsi dans notre pays près de deux millions et demi de personnes exonérées du ticket modérateur par l'assurance maladie, c'est-à-dire pris en charge à 100 %, au titre du cancer. L'avènement de moyens thérapeutiques propres à obtenir la rémission voire la guérison de certaines affections malignes a fait entrer le cancer dans le champ des maladies chroniques, même si tous les cancers sont encore loin d'afficher une espérance de vie à la hauteur des espérances des malades, de leur entourage et des soignants.

Mais ces nouveaux moyens thérapeutiques sont d'une manière générale d'un coût sans commune mesure avec les traitements d'il y a seulement dix ans, alors que leur bénéfice n'est pas toujours à ce point significatif, au moins en première analyse. Dès lors que le coût des soins est pris en charge en totalité ou presque par l'assurance maladie, la question se pose donc de la légitimité de consentir de telles dépenses.

Les derniers chiffres complets publiés par l'assurance maladie portent sur l'année 2011, au cours de laquelle les dépenses liées au cancer se sont élevées à 14,5 milliards d'euros, correspondant à 10 % des remboursements de soins et prestations pour la même année. Il est intéressant de noter que sur ce montant, les

remboursements de frais d'hospitalisation comptent pour 8 milliards, les médicaments dispensés en ville pour 2,4 milliards, les arrêts maladie pour un milliard et les transports pour 0,8 milliard.

Le total, 14,5 milliards, est du même ordre que celui consacré au remboursement des pathologies cardiovasculaires ou du diabète et des autres facteurs de risque.

Il est important de souligner que la phase active de la prise en charge coûte environ 5 fois plus que la phase de surveillance, respectivement 894 et 132 euros par mois et par patient en moyenne.

En France, c'est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui est responsable en première instance de l'accès à l'innovation thérapeutique. À ce titre, c'est l'ANSM qui a en charge, outre la délivrance des autorisations de mise sur le marché (AMM), les d'Autorisations temporaires d'utilisation nominative et de cohorte (ATUn et ATUc) et les Recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

La fixation du prix des médicaments, qu'ils soient destinés à l'officine ou à l'hôpital, résulte d'un mécanisme complexe, qui fait intervenir l'ANSM, puis la Commission de la Transparence, qui appartient à la haute Autorité de Santé, la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique, le Conseil de l'Hospitalisation et le Comité Économique des Produits de Santé.

L'évaluation économique, introduite récemment dans le dispositif français d'accès au marché, fait volontiers appel à deux indicateurs spécifique, le nombre d'années de vie gagnées pondéré par la qualité de vie (QALY : *Quality-adjusted Life-Years*) et le Rapport Incrémental Coût-Efficacité (ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*).

L'usage fait de ces indicateurs peut aller jusqu'à des postures de principe : ainsi, le *National Health Service* (NHS) britannique ne rembourse par les médicaments dont le coût/QALY évalué par le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) est supérieur à 36 000 €

Dans le domaine de l'oncologie, sans tenir compte d'aucuns critères individuels — âge, comorbidités, etc., — tels que les envisagent les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires qui sont la règle dans notre pays, nos voisins anglais appliquent cette politique de seuil de principe.

Or comparé aux meilleurs soins de support seuls, — la stratégie dite du *best supportive care*, l'ajout du cétuximab entraîne un surcoût de près de 90 000 £ par QALY. Le surcoût de l'association cétuximab, irinotécan et soins de supports contre soins de support seuls est estimée à 88 000 £ par QALY gagnée.

Dans le cas du panitumumab, le NICE estime que le surcoût par rapport aux soins de support se situe entre 110 000 et 150 000 £ par QALY gagnée. Ces trois produits ont donc été rejetés dans cette indication.

Le cancer colorectal, dont on rappelle qu'il tue quatre fois plus que les accidents de la route et qu'il est responsable de 17 000 décès par an dans notre pays, soit près de

deux décès chaque heure, constitue donc un vrai sujet de santé publique, comme l'indique dans une récente recommandation le Haut Conseil des Biotechnologies en réponse à une saisine de l'Agence nationale de sécurité du médicament <sup>1</sup>.

L'étude OCDE déjà évoquée montre que les soins pour cancer colorectal ont coûté 5,6 Md € en 2009 pour l'ensemble de ces pays, soit 11 % du total des coûts de soins de santé liés au cancer (51 Md €). L'étude montre que le coût des pertes de productivité liées au cancer, par mortalité ou morbidité, se monte à une somme du même ordre, de l'ordre de 52 Md €.

Ce constat rejoint celui fait par l'INCa il y a sept ans, portant sur les dépenses de l'année 2004, alors que bien des moyens diagnostiques et thérapeutiques aujourd'hui mis en œuvre de manière courante n'étaient pas disponibles.

De manière originale, les auteurs ont calculé la somme dépensée par chaque habitant de ces pays pour financer les soins prodigués en 2009 aux malades cancéreux. Cette somme s'élève, tous cancers confondus, à 110 euros en France, au-dessus de la moyenne de 102 euros pour l'ensemble des pays de l'OCDE.

Pour le cancer colorectal, la somme dépensée par chaque habitant est de 10 euros.

Ces montants peuvent sembler modestes, mais d'une part il convient de se souvenir du montant global des dépenses liées au cancer pour l'Assurance Maladie, soit environ 14,5 milliards d'euros, et d'autre part de les rapporter au bénéfice thérapeutique obtenu.

Il convient aussi de souligner que, logiquement, la dépense augmente avec le stade de la maladie cancéreuse.

Selon l'analyse publiée par l'IRDES en 2005 portant sur le coût du cancer du côlon en Ile-de-France [4], la dépense remboursable selon le stade de gravité et selon le poste de soin, estimée d'après les données de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance maladie en 2003, se montait en moyenne à 28 053 €, se répartissant en 7 987 € pour des soins hospitaliers du privé, 16 007 € pour des soins hospitaliers du public et 4 059 € pour des soins ambulatoires.

En fait, la dépense annuelle varie, quasi-linéairement pour chacune des trois composantes, selon le stade de la maladie, de 16 969 € de dépense totale pour les patients stade I à 36 603 € par an pour les patients stade IV.

Mais il est évident que les modes de prise en charge ont considérablement évolué depuis cette période, notamment du fait de la mise à disposition de thérapies ciblées à partir de 2004. Ainsi, en 2010, le coût global de prise en charge de ces cancers a été évalué à 2 100 millions d'euros. On comptait alors 175 000 patients en ALD pour cancer colorectal [6]. On peut en déduire une dépense moyenne de 12 000 €, en sachant que sont inclus dans cette moyenne les patients en phase active ainsi que les patients sous simple surveillance, notamment au titre du suivi.

<sup>1</sup> Haut conseil des biotechnologies — Comité économique, éthique et social Paris, le 4 février 2013  
Recommandation en réponse à la saisine de l'ANSM sur le dossier de thérapie génique TG 12.11.01

En fait, on admet aujourd'hui que les coûts de traitement s'élèvent à 30 000 € pour l'acquisition des molécules, tandis que les coûts additionnels liés aux effets toxiques des bio-chimiothérapies combinées se chiffrent à 4 000 € par patient.

Les derniers chiffres publiés portent sur les années 2006-2007 [5]. Les dépenses liées au cancer colorectal en France se sont élevées à 2,1 milliards d'euros.

On note que la survie à 5 ans est du même ordre dans les différents pays étudiés, de l'ordre de 60 %, à l'exclusion du Royaume-Uni, où elle est évaluée à 53 %.

Lors de l'ASCOGI de 2009, Françoise Grudé et l'OMIT Bretagne — Pays de Loire ont présenté une étude réalisée pour l'INCa sur les données 2005-2006.

Tous traitements confondus, la troisième ligne a un coût supplémentaire de 8000 € par rapport à la 1<sup>re</sup> ligne (L1) et de 11 000 € par rapport à la 2<sup>e</sup> ligne (L2).

Le médicament compte pour 17 000 € en 3<sup>e</sup> ligne (L3), 9 000 € en 1<sup>re</sup> ligne (L1) et 7 000 € en 2<sup>e</sup> ligne (L2).

Pour les patients recevant un traitement par le bevacizumab en 1<sup>re</sup> ligne, puis cetuximab en 2<sup>e</sup> ligne, le coût moyen des deux traitements est estimé à environ 50 000 €.

Les derniers chiffres communiqués par l'Assurance maladie, portant sur l'année 2012, montre que les dépenses liées au cancer du côlon se sont élevées à 1,5 milliard d'euros, soit 10,3 % des dépenses de la sécurité sociale liées au cancer.

Mais il va de soi que le coût de certains traitements parmi les plus récents peut poser question.

C'est le cas du coût des thérapies ciblées au-delà de la première ligne de traitement. Ainsi, une publication très récente rapporte une étude de non-infériorité évaluant l'intérêt du bevacizumab dans cette situation ? La survie globale médiane passe de 23,8 mois à 25,4 mois, pour un coût, dans le contexte des prix aux États-Unis, de 30 000 dollars. Les auteurs s'interrogent sur la légitimité d'une telle prise en charge.

En tout état de cause, au-delà du gain de quelques semaines ou de quelques mois de survie, ou du bénéfice en qualité de vie pour un patient, chaque cas pris en charge augmente l'expertise de l'équipe et bénéficie aux patients suivants.

Le progrès incrémental n'est pas aussi spectaculaire que le progrès de rupture.

Mais il a lui aussi un coût, parfois élevé.

Si divers auteurs français se sont efforcés d'étudier le rapport coût-efficacité du dépistage du cancer colorectal dans notre pays, on manque hélas singulièrement d'études évaluant le rapport coût-efficacité des divers traitements du cancer dans le contexte de notre système de santé.

Plusieurs études cliniques convergentes permettent d'affirmer l'apport des nouvelles thérapies anticancéreuses en termes de survie et de qualité de vie. Mais il n'existe que peu d'études portant sur l'évaluation coût / avantage de ces nouveaux médicaments.

Or précisément, la question se pose aujourd'hui de savoir quel coût est acceptable, pour quel bénéfice ?

La réponse à cette question a des composantes économiques, certes, mais aussi sociologiques, éthiques, et finalement politiques.

Par ailleurs, il est essentiel de considérer d'une part le bénéfice individuel et d'autre part le bénéfice collectif, comme l'importance objective du bénéfice potentiel et l'importance subjective pour le patient, en termes de survie et de qualité de vie.

On sait à cet égard que si la chimiothérapie de base est restée inchangée depuis 10 ans, l'adjonction de nouveaux agents, thérapies ciblées essentiellement, a permis de gagner près de deux ans de survie en moyenne, ce qui fait sens tant pour les patients et leur entourage que pour la collectivité [7].

Au-delà, comme l'indiquait fort justement le Pr Jean-Marc Phelip, chef de service de gastro-entérologie au CHU de Saint Etienne, lors d'une récente communication devant des oncologues et des chirurgiens spécialisés, le coût direct induit par la mise en œuvre des nouveaux traitements du cancer colorectal métastatique doit être mis en regard des coûts indirects (coûts de transport, coûts chirurgicaux, etc.) et des bénéfices secondaires (notamment en matière de productivité ...)

Au reste, comme l'indiquait le Pr. Jean-Charles Soria lors de son audition devant cette Académie en mars 2011, les molécules onéreuses que sont les biothérapies ou autres thérapies ciblées ne représentent guère que 0,6 % du total des remboursements de l'assurance maladie. Le calcul, refait sur les données les plus récentes, ce qui inclut davantage de ces nouvelles entités thérapeutiques, retrouve le même pourcentage : les thérapies ciblées ont certes coûtés un milliard soixante et onze millions d'euros à l'assurance maladie en 2011. Mais cette somme ne représente que 7,3 % du coût du cancer pour la sécurité sociale, qui était la même année de 14,5 milliards, et bien 0,63 % du total des dépenses de soins financées par l'assurance maladie.

Malheureusement, la communauté médicale demeure largement en retrait sur ces questions. Ainsi, en février 2014, la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie a publié la mise à jour de ses recommandations pour la prise en charge du cancer colorectal métastatique. Or on observe que le coût des diverses alternatives préconisées n'est nullement envisagé. Une seule mention indique, pour le traitement des patients « jamais résécables », que débiter par une polychimiothérapie « donne des résultats équivalents à la stratégie d'escalade proposée comme attitude de référence, mais avec plus de toxicités en première ligne, et un coût de traitement plus élevé ».

Force est de constater que l'absence d'argument économique dans les recommandations caractérise la plupart des publications françaises, qu'elles émanent de la HAS ou des sociétés savantes, alors que ce critère fait systématiquement partie des préconisations dans la plupart des autres pays développés, confrontés comme nous au renchérissement du coût des soins.

Ce déficit de prise en compte du facteur économique se retrouve dans la rareté des études permettant de faire le point sur le coût des diverses options de prise en charge. Si les auteurs français tardent à inclure un volet économique dans leurs études cliniques, et si l'INCa s'est séparé du seul économiste qui œuvrait en son sein, nos collègues anglo-saxons publient en revanche très abondamment sur le sujet.

Toutefois, nombre de services français ont été invités à participer à l'essai randomisé Shiva, qui comporte un volet pharmaco-économique.

Un autre point vaut d'être développé ici : l'apport d'un test compagnon, c'est-à-dire d'un examen biologique qui permet de détecter à l'avance les sujets récepteurs. Il va de soi que l'on ne prescrit le traitement correspondant qu'aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, ce qui améliore le score d'efficacité, tout en évitant les éventuels effets toxiques ou simplement indésirables aux patients ne recevant pas le traitement auquel ils ne peuvent être répondeurs. On évite également les coûts liés à ces traitements inutiles, que le coût du test compagnon est loin d'égaliser.

La Haute Autorité de Santé, dans un guide méthodologique régulièrement mis à jour, indique que « la démonstration de l'utilité clinique du test diagnostique est un pré-requis à l'évaluation de l'efficacité conjointe d'un test compagnon et de la thérapie ciblée associée. »

Diverses études internationales se sont intéressées à l'analyse coût-efficacité des traitements ciblés et de leurs tests compagnons.

Enfin, tout récemment, la problématique du rapport coût-bénéfice a été abordée par deux auteurs américains dans la pré-publication électronique du *Journal of Clinical Oncology* en Février 2015.

Daniel Goldstein, de l'Université Emory à Atlanta, a réalisé avec ses collègues une analyse du rapport coût-efficacité du bévacicumab en première et en deuxième ligne en addition à la chimiothérapie par FOLFOX dans le traitement du cancer colorectal métastatique [8].

Selon ces auteurs, le bévacicumab dans le traitement de première ligne génère un bénéfice de 0,10 QALY supplémentaires (51 jours, soit 0,14 années de vie gagnées, avec une qualité de vie évaluée à 0,7 sur une échelle allant de 0 à 1) pour un coût de 59 361 \$. Le rapport incrémental coût-efficacité s'établit donc à 571 240 \$ par QALY.

La poursuite du bévacicumab en deuxième ligne amène un bénéfice supplémentaire de 0,11 QALY (58 jours, soit 0,16 années de vie avec une qualité de vie voisine de 0,7 sur 1) pour un coût de 39 209 \$. Le rapport incrémental coût-efficacité s'établit ici à 364 083 \$ par QALY. Les analyses de sensibilité univariée montrent que les variables ayant la plus grande influence sur le rapport incrémental coût-efficacité sont le coût du bévacicumab, la survie globale et l'utilité. L'utilité désigne ici la préférence des individus ou de la société pour un état de santé donné, car si prolonger une vie est important, il faut également prendre en compte la qualité de vie du patient sauvé par une stratégie thérapeutique, ce qui conduit à distinguer d'une part le résultat d'une option thérapeutique et d'autre part l'utilité de ce résultat.

Cette étude, dont il faut rappeler qu'elle est faite dans le contexte des prix et des coûts aux États-Unis, donne lieu dans le même numéro du *Journal of Clinical Oncology* à un éditorial de Leonard Saltz, du Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York [9]. Faisant le constat que les bénéfices peuvent sembler

modestes en termes de survie incrémentale au regard des sommes dépensées, l'auteur s'interroge sur l'attitude à adopter à la lecture de tels résultats. On peut se contenter de se tordre les mains en répétant que c'est là un sujet de grande préoccupation. Mais, ajoute Leonard Saltz, ceci ne règle rien. Le calcul des rapports coût-efficacité est devenu un exercice académique sans conséquence puisque nous refusons l'idée de fixer un seuil au-delà duquel on considérerait que dépenser autant n'a pas de sens. Dès lors, tout en nous efforçant de nous donner des limites en matière de progrès thérapeutique et de valeur à lui attribuer, il faut nous préparer à être confrontés dans l'avenir à des situations qui nous montreront ce que signifie réellement « insoutenable ».

Au total, les enjeux économiques des traitements du cancer en général et du cancer colorectal métastatique en particulier sont devenus sujet de préoccupation pour les soignants comme pour les instances en charge de la régulation et du financement des soins, dont les coûts croissent fortement.

L'attitude de la tutelle évolue lentement. Mais on peut relever avec intérêt la prochaine admission au remboursement de tests génétiques jusqu'ici financés par l'INCa.

Même s'il semble évident que le meilleur moyen de réduire ces coûts réside probablement dans le développement de stratégies de prévention [10] plutôt que dans une réduction drastique de l'accès aux molécules innovantes, le coût de ces dernières doit être pris en compte dans les recommandations.

Sans doute faudra-t-il apprendre à être plus discriminant dans les indications, à prescrire plus justement, en un mot, à rationaliser nos pratiques, pour ne pas avoir à les rationner.

Sans doute aussi faudra-t-il que la question ne soit pas limitée à des considérations statistiques. Les légitimes interrogations des uns et des autres appellent des réponses qui sortent du domaine de l'économie et de la finance, et imposent une réflexion dans le champ de l'éthique et du politique, au-delà de la seule science médicale.

## RÉFÉRENCES

- [1] Kleinke JD. *Health Affairs*. 2001;20(5):48-60.
- [2] Nguyen P, Gu X, Lipsitz S, Choueiri T, Choi W, Lei Y, Hoffman K, and Hu J. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29.
- [3] Luengo-Fernandez R, et al. *Lancet Oncol*. 2013.
- [4] Com-Ruelle L et coll. IRDES. *Questions d'économie de la santé*. 2005;98.
- [5] Kanavos P, Schurer W. The dynamics of colorectal cancer management in 17 countries. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2010;10 Suppl 1:S115-129.
- [6] Guide « affection de longue durée », cancer colorectal » INCa, janvier 2012.



- [7] Kopetz S, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:3677-83.
- [8] Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, et al : First — and second — line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A United States— based cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol.* doi: 10.1200/JCO.2014.58.4904
- [9] Saltz L. Can Money Really Be No Object When Cancer Care Is the Subject? *J Clin Oncol.* doi: /10.1200 / JCO.2014.60.1401
- [10] Launois R, Le Moine JG. Évaluation médico-économique du dépistage organisé du cancer colorectal et de son évolution et réalisation d'une étude d'impact budgétaire. *Projet REES/INCa.* Janvier 2012.

