Bull. Acad. Natle Méd., 2018, *202*, n°s 5-6, 977-988, séance du 29 mai 2018

COMMUNICATION

Modalités et déterminants de la fixation des prix des médicaments des cancers en France

Mots-clés : Thérapeutique/économie. Oncologie médicale/économie

Prices of cancer drugs in France: pricing system and determining factors

Key-words: Therappeutics/economy. Medical Oncology/economics

Gilles BOUVENOT *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec le sujet traité.

RÉSUMÉ

L'incidence des cancers en France a été estimée en 2017 à 400 000 patients pour une prévalence de 2,5 à 3 millions. Le coût global annuel de la prise en charge par l'assurance maladie des patients atteints de cancers est de l'ordre de 16,8 milliards d'euros dont 3,6 pour les seuls médicaments. La fixation des prix des médicaments est de la responsabilité du Comité Économique des Produits de Santé, après avis consultatif de la Commission de la transparence de la HAS sur le niveau de progrès thérapeutique (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'induire par rapport aux traitements disponibles. Les prix initiaux des produits tiennent donc compte du prix sollicité par les entreprises, du niveau d'ASMR attribué mais aussi de la taille de la population cible et de la durée prévisible des traitements qui ne cesse de s'accroître. À l'exception des médicaments sous Autorisation Temporaire d'Utilisation, aucune limite définie de coût de traitement à ne pas dépasser par an et par patient n'est imposée en pratique. Au contraire, dans le cadre d'une spirale inflationniste de moins en moins maîtrisée, la réglementation veut que tout progrès thérapeutique soit récompensé par une augmentation de prix par rapport aux médicaments disponibles, ce qui induit un

* Membre de l'Académie nationale de médecine. Ancien président de la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (2003-2014)

Service de Médecine interne, gériatrie et thérapeutique (Pr P Villani) Hôpital Sainte-Marguerite 270 bd de Sainte-Marguerite 13009 Marseille.
Tirés à part : Professeur Gilles Bouvenot ; e-mail : gilles.bouvenot@ap-hm.fr
Article reçu le 26 mars 2018, accepté le 28 mai 2018

accroissement des coûts et risque de mettre en péril la soutenabilité du système. Assurer l'accès des patients aux traitements les plus innovants en rémunérant l'innovation à son juste prix et en assurant la soutenabilité des dépenses est effet le défi actuel. Sans compter que les dossiers des immunothérapies, systématiquement présentées comme des innovations de rupture, ne comportent pourtant que rarement des données de survie globale et n'obtiennent ainsi presque jamais d'ASMR de meilleur niveau que III, tandis que des résistances et des complications systémiques appelées « nouvelles maladies des immunothérapies » se font jour. Les Industriels revendiquent pourtant pour elles des prix très élevés, loin d'être toujours justifiés au regard de leurs performances. Une des difficultés techniques non encore en passe d'être résolue concerne la fixation des prix de ces nouveaux médicaments lorsqu'ils doivent être systématiquement prescrits en association.

SUMMARY

In 2017, cancer incidence in France has been estimated to 400 000 patients for a prevalence of 2,5 to 3 million. The annual global cost of cancer care for the French National Insurance is about 16,8 billion euros (3,6 only for medication). The " Comité Economique des Produits de Santé " is responsible for drugs pricing consequent to the advisory opinion of the " Commission de la transparence of HAS " on the level of therapeutic progress (ASMR) they are likely to induce vs other available drugs. If this level is between I (major advance) and IV (minor improvement) the pricing of the new drug is a European one within the range of UK, Germany, Spain and Italy pricings. The initial prices take into account not only the level of attributed ASMR but also the prices asked by companies, the size of the target population and the foreseable duration of the treatment which goes on increasing by new drugs. On the contrary, in the framework of an inflationary spiral less and less under control, the regulation requires that any therapeutic improvement should be rewarded by a rise in prices in comparison with the medicines already available. This induces a never ending rise in costs, endangers the system sustainability and therefore the durability for everybody to get the best medical care possible. On top of that the dossiers of new cancer drugs presented as breakthrough innovations (actually most of them afford modest benefits) give rarely overall survival data. Therefore very few new drugs obtain an ASMR level I or II and novel immune-related adverse events as well resistances occur. However, at the same time, manufacturers claim very high, sometimes exorbitant, prices for their drugs which are not always justified by their performance. But who wants to say no to a new cancer drug? Another technical difficulty in pricing these new drugs occurs when they have to be systematically prescribed in association with other drugs.

Introduction : contexte général et position du problème

L'Institut national du cancer (INCa) appréciait pour 2017 l'incidence des cancers en France à environ 400 000 patients avec une mortalité de 150 000 et un taux de survie à cinq ans compris entre 4 % à 98 % selon le type de tumeur. La prévalence totale serait de l'ordre de 2, 5 à 3 millions de sujets [1] pour un coût global de prise en charge estimé par l'Assurance maladie à 16,8 milliards d'euros dont 3,8 pour les médicaments [2], à confronter aux 158 milliards d'euros remboursés pour l'ensemble des pathologies (dont 26 milliards pour le marché des médicaments

remboursables en 2016). Le prix moyen à payer pour une année de vie gagnée serait de 176 000 euros, en augmentation constante de l'ordre de 11 % par an entre 1995 et 2016 [3].

Deux nouvelles données doivent, par ailleurs, être désormais prises en compte: une certaine chronicisation de la maladie, donc un allongement très sensible de la durée des traitements et des coûts en rapport avec l'amélioration du dépistage et de la prise en charge des patients (effet favorables des nouveaux traitements) et d'autre part la récente arrivée de nouveaux médicaments du cancer appelés immunothérapies dont les mécanismes d'action permettent d'envisager pour chacun d'eux de multiples indications, remettant en cause le concept de cancer d'organe. Or ces nouveaux produits qui représentent un réel progrès thérapeutique, sont généralement plus coûteux que les médicaments classiques disponibles de chimiothérapie. Le problème posé à notre système de santé et à la solidarité nationale est donc devenu celui de la soutenabilité de ces coûts, ce qu'a très récemment formulé le Conseil Économique Social et Environnemental (CESE) : « Les prix demandés par les industriels sur certains produits sont trop élevés et non soutenables et le régulateur n'a pas les moyens juridiques de limiter les hausses de prix au regard de l'enveloppe budgétaire disponible » [4].

Le texte qui suit tente d'expliciter les déterminants et les modalités de fixation des prix des médicaments des cancers en France. C'est le Comité Économique des Produits de santé (CEPS) qui a pour compétence de négocier et fixer les prix des produits de santé dans les meilleures conditions économiques possibles. Les critères de fixation initiale des prix sont essentiellement, outre les niveaux de revendication des firmes pharmaceutiques, le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) attribué par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS), les prix des médicaments comparables et les conditions prévisibles d'utilisation, particulièrement le volume prévisible des ventes.

Un préalable obligatoire à la fixation des prix : l'avis de la commission de la transparence (CT) de la HAS

Les missions de la CT dans la préparation de la fixation des prix [5-7]

La CT est une commission consultative de professionnels de santé experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments, dont les avis ne lient pas le décideur mais dont le décideur doit prendre nécessairement connaissance avant de négocier les prix avec les industriels. Les deux missions principales de la CT sont :

a) de se prononcer sur le bien-fondé du remboursement des médicaments par la solidarité nationale et de proposer un taux de remboursement sur le critère Service Médical Rendu (SMR).

b) de dire si le nouveau médicament dont le remboursement est demandé par une firme pharmaceutique constitue ou non un progrès thérapeutique par rapport aux médicaments disponibles et si oui, de quantifier l'importance de ce progrès

par le critère ASMR dont les niveaux sont : I (progrès majeur), II (progrès important), III (progrès modéré), IV (progrès mineur) et V (absence de progrès). Or, si le code de sécurité sociale impose que tout nouveau médicament n'apportant pas de progrès induise une économie pour l'assurance maladie, à l'inverse tout nouveau médicament apportant un progrès a légitimité pour obtenir un prix supérieur à celui du ou des comparateurs pertinents. L'importance de ce surcoût prend en compte dans une certaine mesure le niveau d'ASMR octroyé, sans être toutefois proportionnelle. Une répercussion concrète du niveau d'ASMR sur la fixation du prix tient par exemple au fait que lorsque ce niveau est I ou II ou III, l'industriel exploitant peut prétendre à une garantie de prix européen, c'est-à-dire un prix français situé dans une fourchette déterminée par les prix pratiqués au Royaume Uni, en Allemagne, en Espagne et en Italie (accord cadre CEPS-LEEM) [8,9)]. Dans ces conditions, même si le CEPS tire ce prix vers le bas de la fourchette européenne, sa marge de manœuvre est limitée : la fixation du prix lui échappe en partie. Une autre répercussion du niveau d'ASMR sur le prix et la vie (ou parfois la mort du médicament) est que seuls peuvent être inscrits sur la liste dite « en sus » des prestations d'hospitalisation les médicaments ayant obtenu une ASMR I ou II ou III, éventuellement IV (exceptionnellement V si des produits de niveau équivalent sont déjà inscrits) [7, 8]. L'inscription sur cette liste est en effet réservée aux produits onéreux qui paraissent innovants et sont alors remboursés par l'Assurance maladie aux Etablissements de soins, indépendamment des prestations d'hospitalisation. Et l'on imagine aisément que tout médicament de prix élevé qui ne serait pas inscrit sur cette liste aurait très peu de chance d'être prescrit puisqu'il serait alors à la charge entière du GHS dont il grèverait le budget. Enfin, il est aussi demandé à la CT de déterminer la population-cible de chaque médicament, dont dépendront le volume prévisible des ventes et donc le montant global du coût du produit.

Les problèmes spécifiques posés par l'évaluation des médicaments des cancers

Le couple « progrès thérapeutique-obtention d'un prix plus élevé » constitue un système particulièrement inflationniste dans le cas des cancers, car le prix du comparateur auquel le nouveau produit s'est comparé dans les essais cliniques est souvent déjà élevé, en rapport avec un niveau d'ASMR parfois fondé sur une amélioration de la durée de survie. Il en résulte une spirale des prix vers le haut, difficile à maîtriser. À noter que les membres de la CT n'ont pas à se préoccuper des conséquences financières de leurs avis. L'utilisation de biomarqueurs prédictifs de la réponse aux nouveaux traitements devrait permettre de mieux affiner la taille de la population-cible et de ne traiter que les « bons » patients, mais elle est l'objet de débats dans la communauté scientifique sur sa vraie pertinence : l'apparition de résistances dues à des phénomènes de sélection en rapport avec l'hétérogénéité génétique des tumeurs fait que l'on n'attend pas d'elle la solution au problème des prix.

a) L'évaluation des performances du nouveau médicament est rendue plus difficile dans un certain nombre de circonstances [6, 7] :

— d'abord lorsqu'elle se fait dans le cadre d'un empilement de médicaments associés constituant un protocole ou une stratégie thérapeutique consensuelle à laquelle on ne saurait déroger. La part spécifique de l'ajout du nouveau médicament dans le niveau global de réponse du patient risque d'être noyée et ne s'impose pas toujours avec netteté.

— mais aussi lorsqu'on ne dispose que de résultats tronqués issus d'essais prématurément interrompus à la demande de comités scientifiques ou — et ces deux situations sont généralement liées — lorsque le critère d'efficacité choisi n'est qu'un critère intermédiaire. Il n'est pas rare en effet que certains de ces comités exigent l'interruption des essais cliniques avant leur date de fin prévue, ne jugeant pas éthique de les poursuivre si les données disponibles font supposer que les patients maintenus dans les groupes témoins pourraient être victimes d'une perte de chance. Il en résulte un appauvrissement des données fournies pour l'évaluation, en particulier l'absence d'information sur le critère d'efficacité jugé le plus pertinent pour apprécier l'efficacité d'un médicament du cancer : la survie globale [10, 11]. Les données disponibles ne concernent alors que la survie sans progression, moins informative et prédictive (à supposer même qu'elle le soit) de la valeur réelle du nouveau produit (12, 13). Ceci explique le très faible nombre de produits ayant obtenu des niveaux d'ASMR I ou II habituellement réservés à récompenser un allongement de durée de survie avec une qualité de vie acceptable. Ces données tronquées, parfois produites sous la pression d'associations de patients désireuses d'obtenir la mise à disposition des nouveaux médicaments dans les meilleurs délais, font en outre paradoxalement courir un risque de surestimation de l'efficacité thérapeutique et ne sont pourtant que la seule base utilisable pour la fixation du prix initial. Les pouvoirs publics ont même pu parfois accorder un financement exceptionnel à la prise en charge de produits n'apportant qu'un progrès discutable [14]. Les membres de la CT doivent se garder des excès d'enthousiasme dont le monde de la recherche en cancérologie est si coutumier. Mais qui prendrait la responsabilité de dire « non » à un nouveau traitement d'un cancer ? À noter que la poursuite de l'évaluation en vie réelle, dont on attend toujours beaucoup, n'apporte pas souvent la réponse attendue pour un ajustement ultérieur justifié des prix.

b) Les innovations dites de rupture sont rares. Les petits progrès incrémentaux sont plus fréquents au point que la littérature, à propos de certains traitements récents des cancers a pu à juste titre évoquer des prix trop élevés pour une valeur incertaine ou des bénéfices limités à quelques mois de survie seulement [10-15]. Sans compter que l'apparition de résistances à l'utilisation de telle ou telle voie métabolique impose déjà d'associer deux immunothérapies (c'est le cas du mélanome métastatique) [16, 17] voire trois chez nombre

de patients. Dans ces conditions, comment discriminer à l'avenir, dans les essais, l'action spécifique de chacune d'elles ?

c) Un problème de plus en plus préoccupant est celui de la détermination du profil de sécurité de ces immunothérapies, difficile à établir au vu des seuls résultats des essais cliniques sur effectifs réduits et sans recul approprié. Or, des effets indésirables à plus long terme, spécifiques de ce type de médicaments, parfois appelés nouvelles maladies de l'immunothérapie se font jour qui embarrassent désormais les oncologues et dont le catalogue est provisoire: ils ne sont pas rares, touchent de nombreux systèmes [18]. Ils n'ont pu été pris en compte dans la fixation de l'ASMR — et pour cause — lors de leur évaluation initiale et ceci à leur avantage.

Bien plus souvent que dans la plupart des autres domaines, celui de l'immunothérapie des cancers montre qu'il n'est pas de situation durablement acquise: l'irruption presque permanente de nouveaux produits risque de rendre relativement assez vite les précédents moins intéressants sinon obsolètes. Ce qui impose une réévaluation régulière du niveau de leur ASMR et, partant, de leur prix.

L'intervention du Comité Économique des produits de santé : fixation du prix

Il revient au CEPS, comité interministériel attributaire des avis de la CT, de négocier et de fixer le prix des médicaments conformément à ses missions [8, 9] et tout d'abord les prix initiaux,

À la différence de ce qui se passe au Royaume Uni avec le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), il n'est pas d'usage en France de fixer une limite supérieure explicite de coût d'un traitement par an et par patient à ne pas dépasser. Et bien qu'il soit écrit dans le rapport d'activité du CEPS depuis 2015, à propos de coûts de l'ordre de 50 000 euros: « à ces niveaux de prix, l'accès au marché français constitue un avantage suffisant pour les innovations, sans qu'il soit nécessaire ni justifié d'accepter en outre un nouveau surcoût pour l'Assurance maladie » [8], force est de constater qu'il semble ne s'agir pour l'instant que d'un vœu pieux. Une récente fixation du prix du pembrolizumab dans le cancer du poumon non à petites cellules (doublement de la survie globale en première ligne, ASMR III) aboutit à un coût de 90 000 euros /an/patient.

1) Si le CEPS se doit de tenir le plus grand compte du niveau d'ASMR attribué, il dispose néanmoins d'un certain degré de liberté. C'est ainsi qu'il a pu être amené jusqu'à un passé récent, à reconnaître un avantage à un nouveau produit que, pour des raisons de stricte observance de ses obligations d'évaluation, la CT n'avait pas été en mesure de valoriser. Il s'est alors agi le plus souvent de permettre la mise à disposition d'alternatives médicamenteuses utiles (sans représenter pour autant un progrès), mais aussi d'éviter de favoriser ou de pérenniser des situations monopolistiques au profit de certains médicaments déjà disponibles. Organiser ce type de concurrence ne peut que limiter les prétentions de certaines firmes à des prix exorbitants. Mais cette pratique n'a

plus cours [8]. Lorsqu'un médicament relève d'une ASMR de niveau I à III, le CEPS est tenu de lui accorder une garantie de prix européen, c'est-à-dire un prix facial cohérent avec ceux pratiqués dans les quatre pays de l'UE cités plus haut. Lorsque l'ASMR est IV, il dispose alors de toute liberté pour négocier, la règle étant une absence de surcoût par rapport au coût net du comparateur le moins cher (Lettre d'orientation des ministres du 17 août 2016) [8]. Les négociations peuvent être longues (parfois plus d'un an) mais il est exceptionnel qu'elles n'aboutissent pas. À noter que la nature du comparateur choisi par l'industriel dans les essais cliniques peut poser problème quand il ne s'agit pas d'un médicament déterminé de prix connu, mais de ce que l'on appelle les soins de support ou le « standard of care » lesquels peuvent différer d'un pays à un autre ou même d'un établissement de soins à un autre. Sur quelle base concrète le Comité se fondera-t-il alors pour fixer le prix du nouveau produit ?

2) L'ASMR n'est pas le seul élément déterminant pour la fixation du prix. D'autres facteurs sont pris en compte par le CEPS dont:

   a) La taille de la population-cible quantifiée par la CT qui représente le nombre pertinent et justifié de patients susceptibles de bénéficier du nouveau produit et par conséquent le volume prévisible des ventes. Il existe une relation inverse mais non strictement proportionnelle entre le prix accordé et la taille de la population cible dont l'étroitesse est un argument industriel pour obtenir un prix élevé. C'est ainsi que lorsqu'un médicament obtient une extension d'indication et donc un accroissement de sa population cible, son prix est censé baisser. Une durée de traitement prolongée jusqu'à progression de la maladie (ou survenue d'une toxicité inacceptable) est aussi prise en compte dans l'estimation des volumes, rendant dans ces cas la notion de coût de traitement journalier discutable [8].

   b) Les investissements des firmes en Recherche et Développement de leurs produits et leurs productions au sein de l'Union Européenne sont pris en compte avec garantie de stabilité des prix dans la limite de cinq ans [8, 9]: les Compagnies dont la présence en France pourrait se limiter à n'être qu'un comptoir de ventes ne bénéficient pas de ce type de bienveillance.

   c) L'avis d'efficience émis par la Commission d'évaluation économique et de santé publique de la HAS sur nouveau médicament, par comparaison avec les produits de références éventuellement disponibles lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, avec un chiffre d'affaires prévisionnel supérieur à 20 millions d'euros lors de la deuxième année de commercialisation.

3) Un cas particulier est celui des produits faisant l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dont l'évaluation par les instances réglementaires n'a pas commencé ou n'est pas achevée. En prévision ou en attente d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ils sont censés présenter, même à ce stade encore non abouti de leur évaluation, un intérêt suffisant

pour des patients atteints de maladie grave ou rare en impasse thérapeutique ou en l'absence d'alternative. Ils sont donc mis précocement à disposition dans ce cadre réglementaire régi par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) [19]. Leur prix n'est pas fixé par le CEPS: il est de la seule responsabilité des industriels et souvent très élevé. Toutefois, dès que ces médicaments ont obtenu leur AMM et un avis favorable de la CT à leur prise en charge (après la période d'ATU et de post-ATU), un nouveau prix leur est attribué selon la procédure habituelle et si ce prix négocié est inférieur à celui de l'ATU, l'industriel rembourse le trop perçu [8]. À noter a) que la loi impose désormais une limite supérieure de coût de 10 000 euros par an et par patient à ne pas dépasser b) qu'un peu plus de 31 000 patients ont été traités entre 2005 et 2016 par 48 produits dans le cadre d'une ATU de cohorte pour une indication oncologique (y compris hématologique) (Communication ANSM) ; et c) qu'entre 2012 et 2017 aucun médicament ayant fait antérieurement l'objet d'une ATU n'a obtenu de la CT une ASMR de niveau I ou II (20).

4) Une pratique qui ne plaide pas en faveur de la transparence du système est la coexistence possible par accord confidentiel de deux prix différents pour un même médicament : un prix dit facial (affiché) et un prix réel. Pour des raisons de limitation du commerce parallèle mais aussi pour favoriser l'obtention de prix intéressants dans d'autres pays que la France considérée comme une référence, certains produits se voient attribuer, à la demande des industriels, des prix faciaux généralement élevés à la condition qu'une remise (dont le montant n'est pas rendu public) soit rétrocédée sur chaque boîte vendue par la firme, au profit de l'Assurance maladie [8].

5) Les cas désormais non exceptionnels d'une nécessaire association de plusieurs immunothérapies contre un même cancer chez un même patient (par exemple un anti-MEK et un anti-BRAF dans le mélanome avancé) [16, 17] rendent particulièrement difficile la fixation de leurs prix. Lorsque ce type d'association implique deux produis issus d'une même firme pharmaceutique, le prix global de l'association des deux médicaments pourrait par exemple résulter de l'utilisation d'un coefficient multiplicateur par exemple de 1,5 à partir du prix du médicament arrivé le premier, plutôt que de la simple somme des prix des deux médicaments plus coûteuse pour l'Assurance maladie. Mais dans l'éventualité de la fixation d'un prix global pour l'association de deux produits impliquant des firmes différentes, le problème ne semble pas concrètement résolu à ce jour [8] (cf négociations carfilzomib pour une AMM de 2015).

6) Les contrats de performance sont actuellement en France l'exception. Ils concernent des médicaments dont les conditions d'utilisation ou l'efficacité sont affectés d'une incertitude [8] et qui sont susceptibles d'entraîner un surcoût important. Ils prévoient un prix conditionné à terme par les performances cliniques observées en vie réelle et sont soit de type satisfait ou remboursé à l'échelon individuel du patient lui-même, soit de type collectif, le prix attribué initialement devant faire l'objet d'une révision, après réévaluation du produit par la CT.

7) De manière générale, tous les prix initiaux sont susceptibles de révision [8, 9] soit à la suite d'une clause prévue dans la convention entre le CEPS et l'Industriel prévoyant que la garantie de prix ne dépassera pas une certaine durée, soit parce que les quantités vendues ne sont pas en adéquation avec la taille de la population cible, soit encore lorsque le coût réel du médicament par malade (clause de coût de traitement journalier) n'est pas conforme en vie réelle à ce qui avait été convenu ; et aussi, bien sûr, dans les cas où l'arrivée de nouveaux médicaments eux-mêmes innovants et plus performants contribue à limiter l'intérêt des précédents.

Au terme de cette analyse des déterminants et des modalités de la fixation des prix des médicaments des cancers en France, on retiendra la rigueur de l'évaluation préalable à l'intervention du CEPS de même que les efforts de ce dernier pour obtenir, dans le cadre d'une réglementation contraignante, les prix les plus avantageux pour l'assurance maladie.

Il s'avère toutefois qu'une telle réglementation, adoptée à une époque où les innovations de rupture étaient peu fréquentes et fondée sur le fait que tout progrès justifie une augmentation des prix et des coûts, ne sera pas soutenable longtemps par notre système de santé [21, 22] (voir annexe1). Désormais inadaptée, parce que susceptible de compromettre dans un proche avenir l'accès de tous aux meilleurs soins possibles, elle entretient une spirale inflationniste qui est particulièrement préoccupante dans le domaine des médicaments des cancers.

Annexe 1. — Quelques coûts (approximations) de médicaments des cancers

SPECIALITÉ	DCI	INDICATION	ASMR À L'INSCRIPTION	PRIX (EUROS)/mois
Mekinist®	trametinib	mélanome malin	III	5 643
Xalkori®	crizotinib	cancer bronchique NAPC	III	5 162
Yervoy®	ipilimumab	mélanome malin	IV	4 ampoules 46 000
Jakavi®	ruxolitinib	splénomégalie myéloïde	III	4 211
Caprelsa®	vandetanib	carcinome thyroïdien	IV	4 418
Sutent®	sunitinib	GIST, adénocarcinome rénal, tumeur du pancréas	III	4 388
Tafinlar®	dabrafenib	mélanome malin	V	7 500
Zelboraf®	vemurafenib	mélanome malin	III	6 628
Iclusig®	ponatinib	leucémie myéloïde chronique	III	5 611
Erivedge®	vismodegib	carcinome basocellulaire	IV	4 361
Imbruvica®	ibrutinib	lymphome cellules du manteau	III	7787

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie Madame C Gastaldi-Menager (CNAM) et Madame le Docteur E Ronflé (CNAM) pour leur contribution aux éléments chiffrés de l'introduction, Monsieur le Docteur A Trinh Duc et Monsieur le Docteur L Boudali de l'ANSM pour leur contribution aux données chiffrées concernant les ATU, ainsi que Monsieur J de Tournemire, les Docteurs Yves Juillet et J Bouvenot et les Professeurs J Sassard, M Huguier et JL Montastruc pour leur relecture contributive.

RÉFÉRENCES

[1] INCa Les Cancers en France (éd 2016) et Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017. Rapport technique (éd 2018). Les prix des médicaments anticancéreux Mai 2017 http://www.e-cancer.fr

[2] Levêque D Modalités de financement des médicaments anticancéreux en France. Bull Cancer 2018,https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.01.004

[3] Caisse Nationale d'Assurance maladie des Travailleurs Salariés. Rapport charges et produits pour l'année 2018. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. https://ameli.fr

[4] Conseil Économique Social et Environnemental Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants (25 01 2017) Saout C et Pajares Y Sanchez C http://www.lecese.fr

[5] Haute Autorité de santé Règlement intérieur de la Commission de la transparence https://www.has-sante.fr

[6] Bouvenot G Quantification et valorisation du progrès thérapeutique médicamenteux par la Haute Autorité de santé Bull Acad Natle Méd 2006;190,4-5: 893-904.

[7] Bouvenot G Bouvenot J Accès aux médicaments en France. Bull Acad Natle Méd 2009;193,3: 649-662

[8] Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2016 (Décembre 2017) et Lettre de mission des Ministres 17 août 2016 http://solidarites-sante.gouv.fr

[9] Comité économique des produits de santé. Accord-cadre 2016-2018 sur le médicament entre le Comité Economique des produits de santé et Les Entreprises du Médicament http://solidarites-sante.gouv.fr

[10] Cohen D Cancer drugs: high price, uncertain value BMJ 2017;359:j4543.

[11] Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-2013 BMJ 2017 Oct 4; 359:j4530.doi: 10.1136/bmj.j4530

[12] Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A The strength of association between surrogate enpoints and survival in oncology a systematic review of Trial-Level Meta-analyses JAMA Inter Med 2015;175 (8):1389-1398

[13] Kim C, Prasad V Cancer drug approved on the basis of a surrogate endpoint and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of Food and Drug Administration approvals JAMA Intern Med 2015;175 (12):1992-1994

[14] Circulaire sur le soutien exceptionnel au financement de la spécialité Yondelis trabectidine Instruction DGOS/PF2 n° 2015-374 du 22 décembre 2015http://solidarites-sante.gouv.fr

[15] Prasad V, De Jesus K, Mailankody S The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions Nature Reviews Clinical Oncology 2017;14:381-390

[16] Szol M, Ferrucci PF et al Pooled analysis profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma J Clin Oncol 2017 Dec 1;35(34):3815-3822

[17] Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Gimotty PA, Ganghadar TC, Amaravadi RK, Schuchter LM, Karakousis GC Association of First-in-Class Immune Checkpoint Inhibition and Targeted Therapy With Survival in Patients With Stage IV Melanoma JAMA Oncol 2018 Jan 1 ; 4(1):126-128.doi:10.1001/jamaoncol.2017.3462

[18] Reynolds KL, Cohen JV et al Inpatients admissions related to immune-related adverse effects among patients treated with immune checkpoint inhibitors for advanced malignancy: a tsunami is coming but are we ready? ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium 2018

[19] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire du Médicament et des produits de santé http://ansm.sante.fr

[20] Les Entreprises du Médicament Evaluation des médicaments ayant bénéficié d'une ATU par la commission de la transparence. Circulaire n° 50845 www.leem.org

[21] Rouëssé J, Bouvenot G, Meyer F, Rochaix L, Tubiana M, Woronoff-Lemsi MC Mise au point sur la prescription des molécules onéreuses en cancérologie Bull Acad Natle Méd 2011;195,3: 699-728.

[22] Huguier M, Milhaud G, Denoix de Saint Marc R, Bouvenot G Observations et propositions sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale Bull Acad Natle Méd 2016;200,3: 623-627.

DISCUSSION

M. Alfred SPIRA

Selon le CESE, le régulateur (l'état) n'a pas de moyens pour limiter la hausse des coûts de certains médicaments. Qu'en est-il du recours possible à la licence d'office (article L 613-17) du code de la santé publique ?

En matière de médicaments, il est prévu que la puissance publique recoure à la licence d'office dans l'intérêt de la santé publique. Episodiquement évoqué dans les cas de revendications par les industriels de prix considérés comme excessifs pour leurs innovations, ce recours est généralement brandi par divers organismes, Institutions et parlementaires, mais jamais mise en œuvre par l'exécutif. La menace la plus récente de recourir à la licence d'office n'a pas concerné les médicaments des cancers mais ceux de l'hépatite chronique C dès lors qu'il n'était pas certain que la difficile négociation de prix entre le CEPS et l'industriel exploitant pourrait aboutir. La négociation a finalement abouti...A mon avis, le recours à la licence d'office est une arme purement théorique à la main des pouvoirs publics mais je suppose aussi qu'aucun industriel ne souhaite en pâtir.

M. Jean-Pierre OLIÉ

1) La dépense médicaments rend compte de moins de 30 % de dépense : quelles sont les dépenses majoritaires ?

Le coût de la prise en charge des patients atteints de cancer résulte en effet majoritairement des hospitalisations, des traitements non médicamenteux et des soins associés.

2) Combien de médicaments ont obtenus une AMSR 1 ou 2 ou 3 durant les 24 derniers mois ?

Il est en effet particulièrement pertinent de rappeler (cf. l'annexe 1 du texte de l'article) qu'aucun des médicaments des cancers n'a obtenu d'ASMR 1 ou 2 durant cette période et que sur les onze innovations listées dans cette annexe trois ont obtenu une ASMR 4 et une une ASMR 5. Cela confirme bien le fait que les dossiers présentés à la HAS ne fournissent le plus souvent que des durées de survie sans progression et non de survie globale.

M. Yves JUILLET

Au cours de la séance des observations différentes ont été faites sur la situation existante relative à l'intérêt thérapeutique des nouvelles molécules anti-cancéreuses. Les différences ne sont-elles pas liées à la mise à disposition progressive des données nouvelles permettant des conclusions plus élaborées ?

Ne serait-il pas envisageable de favoriser des réévaluations et de faciliter la possibilité pour les experts cliniciens de saisir les autorités d'évaluation à cet effet ?

Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi fournies à la HAS par les industriels ne sont, en effet, le plus souvent que celles figurant au dossier de demande d'AMM, avec un recul insuffisant pour apprécier de manière pertinente ce que seront les performances du médicament en vie réelle. Les autorités de santé le savent mais sont tenues de ne tenir compte que du contenu du dossier, sans faire le moindre pari sur un possible ajustement ultérieur.Toutefois, les industriels ont la possibilité de demander à tout moment et sans délai une réévaluation de leurs produits (et la HAS de prendre l'initiative de décider d'une telle réévaluation) dès lors que de nouvelles données sont disponibles qui permettent d'envisager une amélioration (ou une aggravation) du score initial attribué au produit par la CT. A noter que ces nouvelles données ne sont pas constamment favorables : si l'avis initial de la CT sur les nouvelles immunothérapies des cancers avaient pu prendre en compte leurs effets indésirables systémiques préoccupants, inconnus à l'époque mais qui se font actuellement jour, les scores initiaux d'ASMR attribués auraient peut-être été plus faibles.

André VACHERON

Gilles Bouvenot nous indiquait un coût de 16 milliards d'euros pour les traitements des cancers dont 3.8 pour les médicaments. Quel est le nombre des cancéreux traités chaque année dans notre pays ?

C'est une question que je me pose moi aussi, tant elle a d'intérêt, mais je ne saurais y répondre précisément. On connaît, certes, le nombre de patients en ALD « cancers », toutefois certains patients sont traités au long cours sans interruption (par immunothérapies), d'autres sont traités par cycles d'une chimiothérapie intermittente, d'autres en sont rémission provisoire de durée inconnue, certains sont déclarés guéris mais figurent toujours sur ALD...