

COMMUNICATION

Le coût des anti-cancéreux : un défi pour les systèmes de santé des pays de l'OCDE

MOTS-CLÉS : ÉVALUATION DE PROCESSUS EN SOINS DE SANTÉ. THÉRAPEUTIQUE/ÉCONOMIE. ONCOLOGIE MÉDICALE/ÉCONOMIE

Cost of anticancer drugs: a challenge for health systems of OCDE countries

KEY-WORDS: PROCESS ASSESSMENT (HEALTH CARE). THERAPEUTICS/ECONOMY. MEDICAL ONCOLOGY/ECONOMICS

Valérie PARIS *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec le sujet traité. Les opinions exprimées dans cet article sont celles de l'auteur, et non celles de l'OCDE ou de ses pays membres. L'auteur assume l'entière responsabilité d'éventuelles erreurs.

RÉSUMÉ

Cet article présente les défis que pose aux systèmes de santé l'arrivée de nombreux médicaments anticancéreux, très onéreux, parfois pour des bénéfices cliniques mineurs. Il montre que les pratiques de prix pour ces produits rendent inopérants les principaux instruments mobilisés dans les processus de prix et remboursement du médicament. L'article présente enfin quelques données comparatives sur les prix, l'accès et l'utilisation des produits anticancéreux qui concordent pour confirmer que la France reste en bonne position concernant l'accès, l'utilisation et les prix de ces produits.

SUMMARY

This paper presents the challenges raised by the proliferation of new cancer medicines with high prices, sometimes for small therapeutic benefits. It shows that the prices set for these

* Organisation pour la Coopération et le Développement Économique. Adresse : OCDE, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris cedex 16.

Tirés à part : M^{me} Valérie PARIS, même adresse postale ; e-mail : valerie.paris@oecd.org

Article reçu le 1^{er} mai, accepté le 28 mai 2018

products compromise the effectiveness of current reimbursement and pricing policies. It then presents comparative analyses on prices, access and utilisation of oncology products, which consistently confirm that France fares well in terms of access, diffusion and prices of oncology drugs.

INTRODUCTION

De nombreux médicaments anticancéreux arrivent sur le marché ou sont en cours de développement. Dans la plupart des pays de l'OCDE, les médicaments sont pris en charge par les systèmes publics et leurs prix sont soit directement régulés, soit « contraints » de fait par les conditions posées pour une prise en charge collective. Les pays utilisent toute une gamme d'instruments pour prendre leurs décisions de prix et de remboursement, parmi lesquels figurent en bonne place le benchmarking international, la comparaison avec les prix des produits existants dans la classe thérapeutique et l'évaluation des technologies.

La première partie de cet article montre que les prix proposés par les laboratoires pharmaceutiques pour les nouveaux produits anti-cancéreux constituent un défi pour tous ces instruments traditionnels. D'abord parce lorsque les prix élevés correspondent à des bénéfices cliniques mineurs, les médicaments ne satisfont pas aux critères habituels de coût-efficacité, rendant les décisions difficiles. Ensuite, parce que les accords confidentiels (simple remise ou accord de performance) sont devenus monnaie courante pour ces produits, rendant le benchmarking international assez inopérant. La deuxième partie mobilise des comparaisons internationales en matière d'accès, de prix et d'utilisation des produits anticancéreux et montre que la France garde une bonne position en matière de prix et d'accès.

Une dynamique de prix qui défie les instruments de regulation de prix et remboursement

La recherche en oncologie est très active. En 2018, plus d'un tiers des médicaments en développement, tous stades confondus, sont des médicaments anticancéreux [1]. Tous les développements n'aboutiront pas à des mises sur le marché car les taux d'échec dans les différentes phases d'essais cliniques sont importants mais de nombreux médicaments sont attendus. Sur la dernière décennie, environ un tiers des produits-indications ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché américain sont des anti-cancéreux. Ces produits sont de plus en plus ciblés, s'adressant parfois à des populations assez réduites. Environ deux tiers des indications oncologiques approuvées par la Food and Drug Administration entre 2006 et 2015 étaient associées à des biomarqueurs et un peu plus de la moitié de la totalité des indications sont considérées comme « orphelines »¹ [2].

Les produits anticancéreux bénéficient souvent de procédures accélérées de mise sur le marché et sont approuvés à un stage plus précoce de leur développement que les

¹ Traitements utilisés pour une affection qui touche moins de 200 000 personnes aux États-Unis.

autres produits. Leur efficacité est souvent incertaine. Une étude récente a montré que seulement 35 % des 68 indications approuvées en oncologie par l'Agence Européenne du médicament entre 2009 et 2013 avaient démontré un allongement de la survie et 10 % seulement une amélioration de la qualité de vie au moment de l'autorisation de mise sur le marché [3]. Comme le souligne Gilles Bouvenot dans ce numéro, cette incertitude sur les bénéfices cliniques ne facilite pas la tâche des agences en charge d'évaluer les produits dans le but d'éclairer les décisions de prise en charge et éventuellement les négociations de prix.

Les médicaments anticancéreux défient les politiques courantes de prix et remboursement

Bien que les systèmes de santé soient organisés de façons très différentes, la quasi-totalité des pays de l'OCDE offrent une couverture universelle à leurs résidents, qui inclue les médicaments. Les exceptions les plus remarquables sont les États-Unis, où 9 % de la population n'a pas de couverture santé [4], et le Canada, où le panier de soins couvert par le système public n'inclut pas les médicaments dispensés en ambulatoire. Deux tiers des résidents canadiens obtiennent une couverture médicalement par des assurances privées et un tiers (personnes âgées et/ou défavorisées) par des plans publics provinciaux ou fédéraux [5].

Dans la plupart des cas, une liste dite « positive » des médicaments pris en charge est définie au niveau national, avec là encore quelques exceptions. En Angleterre, il n'y a pas de liste positive et tout produit commercialisé est, en principe au moins, immédiatement pris en charge, sauf s'il appartient à une catégorie exclue d'emblée des prestations couvertes par le système national de santé — comme les médicaments d'automédication — ou si, après son entrée sur le marché, il n'est pas jugé digne d'être pris en charge par l'institut en charge de l'évaluation médico-économique (cf. infra). En Allemagne, tous les médicaments sont également remboursés dès leur commercialisation, sauf s'ils appartiennent à une catégorie exclue par la loi (automédication et traitements des affections bénignes). Enfin, aux États-Unis et au Canada, chaque assureur définit la liste des médicaments pris en charge et le niveau de cette prise en charge.

Les usagers des systèmes de santé doivent souvent contribuer aux dépenses de médicaments, sauf lorsqu'ils sont consommés durant un séjour à l'hôpital. Cette contribution prend diverses formes (franchises, forfait ou proportion de la dépense engagée). En général, elle est plus élevée pour les médicaments que pour les autres types de soins [5]. En moyenne, dans les pays de l'OCDE, le taux de participation des patients aux dépenses de médicaments, y compris dépenses d'automédication non prises en charge, est de 39 % en 2015, mais elle varie largement de 10 % en Allemagne à 66 % en Pologne [6]. Le taux de participation des patients aux coûts des traitements anticancéreux n'est pas connu avec précision, mais est sans doute très inférieur à ce taux moyen.

Les prix des médicaments sont le plus souvent directement régulés ou contraints par les conditions de remboursement dans la plupart des pays de l'OCDE

Dans la plupart des pays de l'OCDE, les prix des médicaments pris en charge collectivement et dispensés à des patients non hospitalisés par les pharmacies de ville sont soit directement régulés, soit « contraints » par les conditions de prise en charge. À l'inverse, les prix des médicaments achetés par les hôpitaux ne sont en général pas régulés ².

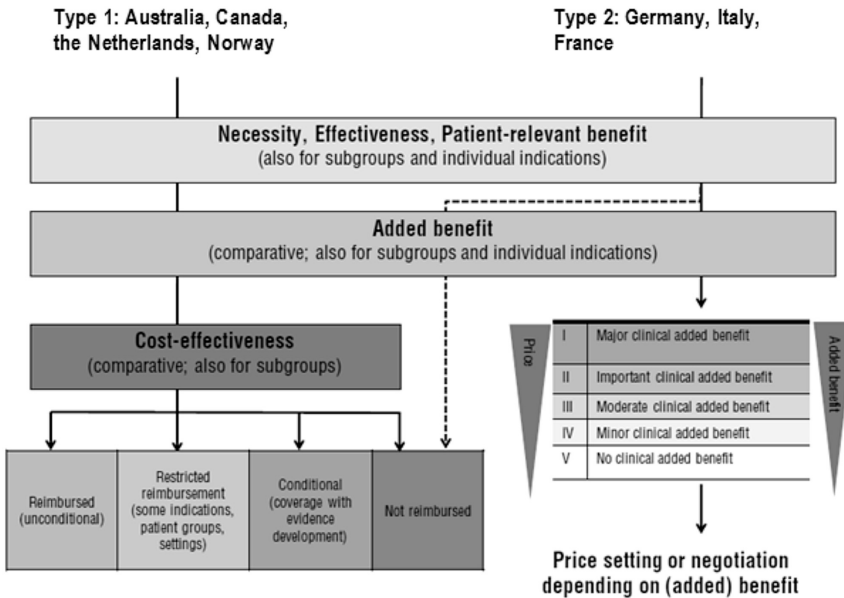
Là encore, il y a quelques exceptions. Au Canada et au Mexique, les prix de tous les médicaments sous brevet — pris en charge ou non — sont plafonnés pour protéger les consommateurs contre les abus éventuels de monopole. Dans les deux pays, les acheteurs, et en particulier les acheteurs publics, peuvent obtenir des prix inférieurs à ce plafond par des procédures d'achat. Aux États-Unis, les prix ne sont pas régulés, mais négociés par les entreprises de Pharmacy Benefit Management (PBMs). Les PBMS définissent, pour le compte des assureurs ou des employeurs offrant une couverture santé à leurs salariés, la liste des produits pris en charge et à quelles conditions. Lorsque plusieurs médicaments sont en concurrence dans une indication thérapeutique, les PBMs peuvent négocier les prix avec les laboratoires, en échange d'une position plus favorable sur la liste (des conditions favorables d'utilisation ou de remboursement). Dans les classes les plus exposées à la concurrence, les rabais confidentiels obtenus peuvent atteindre jusqu'à 50-60 % [7].

Dans les pays de l'OCDE dans lesquels les prix sont régulés ou contraints, deux grandes catégories se distinguent : d'une part ceux qui se reposent sur une évaluation médico-économique — au prix fixé par le laboratoire — pour prendre une décision (par exemple l'Australie, les plans publics au Canada, la Corée du Sud, les Pays-Bas, la Norvège et la Suède) et ceux qui procèdent d'abord à une évaluation des bénéfices cliniques avant de négocier les prix avec le laboratoire (par exemple la France, l'Italie et l'Allemagne depuis 2011 (cf. Figure 1, ainsi que [8, 9]).

Mais le plus souvent, les pays de l'OCDE utilisent un « mix d'instruments », qu'ils appliquent à différents segments de marchés (par exemple seulement aux médicaments les plus innovants). Les instruments les plus couramment utilisés sont :

- Le benchmarking international, qui consiste à prendre en compte ce que paient les autres pays pour déterminer le prix national. Cette méthode est utilisée par tous les pays de l'OCDE sauf quatre (États-Unis, Royaume-Uni, Suède et Australie), mais avec des approches très différentes. Alors que certains l'utilisent comme une information parmi d'autres, sans règle particulière, pour informer la décision, d'autres définissent très précisément ce qui doit servir d'étalon (par exemple, le prix national ne peut excéder le prix minimum ou le prix médian observé dans les pays retenus pour le benchmarking). Certains pays ont sélectionné un nombre réduit de pays partageant des caractéristiques similaires

² En France, les prix des produits inscrits à la liste en sus, dont les médicaments de la liste en sus, dont les prix sont régulés en France.



Source: Adapted from Panteli et al., 2016 and Zentner and Busse, 2011

Note: The rating of "added benefit" provided as an example in this chart corresponds to the French rating.

FIG. 1. — Le rôle de l'évaluation des technologies dans les processus de prix et remboursement
Reproduit avec la permission de l'Observatoire Européen des Systèmes et Politiques de santé.

(4 pour la France, 7 pour le Canada), tandis que d'autres utilisent tous les pays de l'Union Européenne par exemple [8]. Enfin, certains pays n'utilisent cette méthode que pour les médicaments les plus innovants (France, Canada), tandis que d'autres l'utilisent plus systématiquement. Cette stratégie présente des avantages et des inconvénients : les régulateurs considèrent souvent qu'elle est relativement facile à utiliser par rapport à l'évaluation médico-économique par exemple. En revanche, la multiplication des accords confidentiels (cf. infra), en particulier pour les produits anti-cancéreux, rend les prix officiels de moins en moins significatifs au cours du temps.

— Le référencement thérapeutique consiste à évaluer les bénéfices additionnels d'un nouveau médicament par rapport à un ou des comparateurs et à fixer son prix en fonction de ce bénéfice additionnel. Si ce dernier est positif, le produit se voit accorder un prix plus élevé (premium) que le comparateur, sinon, son prix doit être similaire, voire inférieur. Cette approche est couramment utilisée, en particulier pour les médicaments peu innovants, par exemple en France, au Canada, au Japon ou en Suisse. Seul le Japon a défini, quoique vaguement, le

niveau de premium que le laboratoire peut espérer pour un niveau de bénéfice clinique donné [8]. De fait, la plupart des nouveaux produits qui arrivent sur le marché ne présentent pas de valeur ajoutée par rapport aux produits existants ³, même s'ils présentent un certain intérêt (multiplication des options thérapeutique et pression possible sur les prix). En Allemagne, de tels médicaments peuvent être inclus dans un groupe de produits considérés comme « équivalents » soumis à un montant forfaitaire de remboursement, potentiellement fixé au niveau de prix des génériques.

- L'évaluation médico-économique, consiste à analyser le coût additionnel et les bénéfices cliniques d'un médicament par rapport à la stratégie thérapeutique de référence, pour éclairer la décision de prise en charge. Cette méthode a été utilisée pour la première fois en 1993 en Australie et adoptée depuis par de nombreux pays de l'OCDE. La plupart des pays calculent le ratio « coût incrémental par année de vie gagnée ajusté par la qualité » ou « coût par QALY » pour le comparer à un seuil. Si le coût par QALY excède ce seuil, le produit n'est pas pris en charge par le système, ou seulement dans certaines indications pour lesquelles ce ratio coût-efficacité est jugé acceptable. L'utilisation de l'évaluation économique n'est pas si facile. Certains pays par exemple refusent de rendre public un seuil au-delà duquel les produits ne seront pas pris en charge, de peur que les laboratoires optimisent leur prix en fonction de ce seuil [10]. Pourtant, en pratique, la définition d'un seuil, public ou non, est nécessaire pour la prise de décision [11]. Là où de tels seuils ont été définis et ont conduit à des décisions de négatives pour des produits sensibles (besoin non couvert, pathologie très grave), les autorités ont souvent eu du mal à tenir ces positions, mal acceptées par les patients (cf. infra). Finalement, ce critère de coût-efficacité est rarement le seul critère pris en compte dans la prise de décision [10, 12] [10].
- Les « accords par produit » se multiplient. Signés avec l'industriel au moment de la décision de prix et/ou remboursement concernant un produit ou une nouvelle indication, ces accords peuvent être de diverses natures. Les accords purement financiers organisent le versement de remises : remise à l'achat s'appliquant à toute transaction ou remise ex-post conditionnée à l'atteinte d'un plafond de volume ou de dépense, pour un patient donné ou globalement. Les accords de performance, utilisés lorsque l'efficacité est incertaine, lient eux le prix du produit aux résultats cliniques obtenus en « vie réelle ». Le laboratoire s'engage à rembourser tout ou partie du coût des traitements qui n'ont pas apporté les résultats escomptés. Plusieurs études convergent pour dire que les produits oncologiques sont les plus concernés par les accords confidentiels par produit. En Europe, ils représentent près de 40 % des accords conclus [13].

³ Par exemple en 2014, la Commission de la Transparence avait estimé que près de 80 % des nouveaux produits ou nouvelles indications évalués n'apportaient aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à leurs comparateurs [42].

Les tendances en oncologie compliquent l'utilisation de ces instruments

Les tendances observées en oncologie remettent en cause les mécanismes adoptés par les pays pour réguler ou contraindre les prix des médicaments, de plusieurs façons.

Premièrement, l'évaluation médico-économique a de plus en plus de mal à s'imposer. Lorsque les prix élevés sont associés à des bénéfices thérapeutiques mineurs, les ratios de coût par QALY s'établissent bien au-dessus des seuils implicites ou publics utilisés dans la prise de décisions. Deux études similaires, menées aux États-Unis et en France, ont en effet montré que les coûts de traitement des anticancéreux par année de vie gagnée, ont régulièrement augmenté sur les deux dernières décennies. Aux États-Unis, le prix moyen de lancement des produits anticancéreux, exprimés en dollars de 2013, et rapporté à une année de vie gagnée, a ainsi augmenté entre 1995 et 2013 de 54 100 à 207 000 dollars [14]. En France, avec une méthode similaire, la Cnamts a observé une augmentation du prix moyen payé par année de vie gagnée de 15 877 euros en 1996 à 175 968 euros en 2016 à prix courants [15]. Une autre étude américaine analysant tous évaluations entre 2003 et 2013 aux États-Unis, avec une perspective de payeur public, montre que le coût par QALY des anticancéreux s'établissait en moyenne à 138 000 dollars par QALY (contre un peu moins de 50 000 pour les autres produits) et qu'il était supérieur à 100 000 dollars dans 30 % des cas [16]. En Angleterre, par exemple, la proportion des indications oncologiques non recommandées par NICE a augmenté et est passé de 31 % sur la période 2000-2006 à 51 % pour la période suivante [12].

Le cas anglais est intéressant, dans la mesure où ce pays voisin et membre de l'Union Européenne, conjugue un système de santé relativement contraint financièrement, une utilisation de l'évaluation médico-économique pour assurer une allocation efficiente des ressources au sein de ce système et une volonté de rester un territoire attractif pour les industries de santé. L'institut national d'évaluation NICE ⁴ a été créé en 1999 pour évaluer les technologies soumises à son expertise et décider si elles doivent être ou non pris en charge par le système national de santé. NICE a rapidement défini qu'une technologie ayant un coût par QALY compris entre 20 000 et 30 000 livres par QALY représentait un rapport coût-efficacité acceptable pour le système, tandis qu'un coût supérieur ne n'était pas. Un premier assouplissement a été apporté en 2009 de manière à donner accès, au-delà de ce seuil, à des traitements ayant démontré une capacité à allonger la vie de patients dont la survie était estimée à moins de deux ans [8]. Puis, des traitements pour les maladies rares ont aussi été acceptés à des niveaux de coûts par QALY bien supérieurs aux seuils définis [17]. Malgré ces assouplissements, l'accès aux traitements anticancéreux pour les patients britanniques restait inférieur à celui dont disposaient les patients français ou allemands. Cette situation a poussé le gouvernement anglais à créer un Fonds

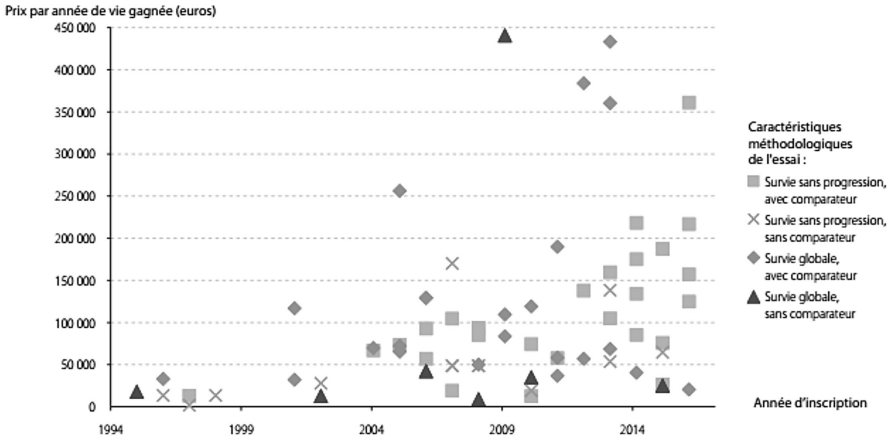
⁴ Le nom complet de l'institut a évolué au cours du temps et est à présent National Institute Health and Care Excellence.

pour le cancer en 2010, avec un budget initial d'environ 50 millions de livres. Ce fonds permettait de donner accès à des médicaments non pris en charge en routine par le système national, soit parce qu'ils n'avaient pas été recommandés par NICE, soit parce qu'ils n'avaient pas encore été évalués [18]. La création de ce fonds a été immédiatement décriée par les partisans de l'évaluation économique, qui dénoncent un coût d'opportunité, estimé à 8 808 QALYs par an [19]. Les dépenses annuelles du Fonds pour le cancer ont augmenté régulièrement, jusqu'à environ 400 millions de livres en 2015, ce qui a finalement conduit le gouvernement à redéfinir son rôle puis à mandater NICE pour évaluer tous les produits anticancéreux et à conclure des accords avec les laboratoires [18]. De leur côté, les Pays-Bas et la Norvège réfléchissent à la définition de plusieurs seuils de coûts efficacité, qui pourraient augmenter en fonction de la sévérité de la maladie traitée [20, 21].

Certains acteurs défendent l'idée que les bénéfices cliniques (allongement de la durée de vie et amélioration de qualité de vie) ne sont pas les seuls éléments constitutifs de la valeur et qu'il est nécessaire de prendre en compte d'autres critères. Par exemple, le prix pourrait prendre en compte le fait que le produit cible un besoin de santé non ou mal couvert et une pathologie très sévère ; que son utilisation soit plus commode pour le patient ; ou encore d'autres aspects valorisés par la société, tels que les gains de productivité éventuels [22-24]. Quelques experts prônent l'utilisation de l'analyse multicritère, qui permettrait d'explicitier à la fois les critères pris en compte et leurs poids relatifs dans la décision, les deux étant recueillis de manière à refléter les préférences des différents acteurs [24].

Deuxièmement, la multiplication des accords confidentiels par produit rend le benchmarking international assez inopérant. Une étude récente recense les accords conclus dans le domaine de l'oncologie en Belgique, Angleterre et Pays de Galle Ecosse, Italie et Suède entre 2008-2015 [25]. Elle identifie 164 accords signés pour 58 médicaments. Certains produits font l'objet d'accords dans plusieurs pays, dont le contenu diffère. Un produit peut aussi faire l'objet de plusieurs accords dans un même pays, qui varient en fonction de l'indication. Les accords purement financiers dominent largement puisque les accords de performance ne représentent qu'un tiers de l'ensemble des accords [25]. Tous ces accords permettent de garder artificiellement élevés les prix officiels, qui servent de point d'ancrage à toutes les négociations nationales. Aucun pays n'a pour l'instant trouvé de réponse satisfaisante à ces défis. La transparence sur l'existence d'accords confidentiels — qui n'est pas la règle en France — est un premier pas pour signaler que le prix facial n'est pas le prix pratiqué, mais ne dit rien sur les montants de rabais consentis dans les divers pays. Quelques pays ont décidé de s'associer dans leurs démarches d'évaluation, voire de négociations pour certains produits, comme par exemple la Belgique, les Pays-Bas, l'Autriche et le Luxembourg, mais ces opérations n'en sont qu'à leurs prémises et le bilan ne pourra être tiré que dans quelques années [26, 27].

Évolution du prix par année de vie gagnée à l'inscription de chacun des médicaments anticancéreux, de 1995 à 2016



Note de lecture : un point représente un médicament anticancéreux (dans une indication donnée), inscrit une année donnée. Le calcul du prix par année de vie gagnée des médicaments représentés par des triangles rouges repose sur des essais mesurant la survie globale et réalisés sans comparatif.

Sources : HAS, Base de données du médicament (BDM), traitements Cnamts

FIG. 2.

Des prix et des conditions d'accès et d'utilisation qui varient d'un pays à l'autre

L'idée que les prix peuvent varier d'un pays à l'autre, notamment en fonction du revenu ou de la capacité/volonté à payer est généralement admise. Cette approche permet en effet aux pays les moins riches d'avoir accès aux médicaments tandis que l'industrie peut vendre ses médicaments plus chers et dégager des profits dans les pays les plus riches. De fait, les prix varient sensiblement d'un pays à l'autre. Une étude récente a comparé les prix fabricants « listés » de 31 produits anticancéreux dans 16 pays Européens, l'Australie et la Nouvelle-Zélande en 2013. Le ratio prix maximum/prix minimum varie de 1.28 à 4.88 sur l'ensemble des produits et des pays analysés mais pour 80 % des produits le ratio est inférieur à 2. Les prix reportés pour l'Allemagne, la Suède et la Suisse sont en général plus élevés que les prix reportés par les pays méditerranéens (Portugal, Espagne et Grèce) ou le Royaume-Uni. Les prix français étaient en moyenne 17 % inférieurs aux prix allemands et 5 % inférieurs aux prix de liste italiens, mais 3 % supérieurs aux prix espagnols et 9 % supérieurs aux prix anglais [28]. Ce type d'étude, cependant, ne donne pas d'information sur les prix réellement payés pour les produits en question. Premièrement parce que les procédures d'achat des hôpitaux peuvent éventuellement faire baisser les au-dessus des prix officiels. Un deuxième article publié dans le même numéro de Lancet Oncology montre ainsi que les prix relevés auprès de quelques hôpitaux en Espagne ou en Italie peuvent être très inférieurs aux prix officiels, alors que ce n'est généralement pas le cas en France [29]. Cette enquête n'est pas représentative et ses

résultats ne peuvent être généralisés. Par ailleurs, elle ne tient pas compte des rabais ex-post éventuellement versés par les laboratoires au système de santé en fin d'année, tels qu'ils existent en France. Son principal intérêt est de montrer qu'on ne peut guère se fier aux prix officiels pour porter un jugement sur les différences de prix entre pays.

L'accès aux médicaments anti-cancéreux est inégal dans les pays de l'OCDE

L'accès aux médicaments anticancéreux dépend objectivement de nombreux facteurs : de leur disponibilité sur le marché, des conditions de prise en charge, mais aussi des pratiques médicales, elles-mêmes influencées par les recommandations et les modes de paiement des prestataires (médecins et établissements de santé).

Les nouveaux médicaments sont souvent commercialisés d'abord aux États-Unis. Deux tiers des 30 médicaments les plus vendus au 4^e trimestre 2015 avaient été lancés aux États-Unis [30]. La séquence des lancements dans divers pays dépendent à la fois des stratégies des laboratoires et des délais imposés par les processus de prix et remboursement nationaux entre l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisation effective. IMS publie des données sur ces délais dans 22 pays pour les produits commercialisés en 2014 dans chacun d'eux. Les délais observés étaient ainsi de 1,9 mois aux États-Unis, 3,5 mois en Allemagne et 3,9 mois au Royaume-Uni tandis qu'ils s'étendaient à 10,8 mois en France), 14,5 en Italie et 15,8 en Espagne [31].

Au-delà de la disponibilité sur le marché, tous les médicaments ne sont pas pris en charge par les systèmes de santé. Selon une étude publiée en 2017, sur 45 produit-indications oncologiques approuvées par l'agence américaine (FDA) entre 2009 et 2013, seulement 30 avaient été approuvées par l'agence européenne (EMA) et 24 par les agences australiennes et canadiennes fin 2013. Parmi les indications autorisées dans chaque pays, 87 % étaient prises en charge au Royaume-Uni, 54 % au Canada et 46 % en Australie [32].

La Société Européenne pour l'Oncologie Médicale (ESMO) a évalué la prise en charge des médicaments oncologiques, les Co-paiements à la charge des patients et la disponibilité effective de ces médicaments pour les patients dans 49 pays européens. Si ces traitements sont souvent disponibles et couverts dans les pays d'Europe de l'ouest, de nombreux produits ne sont pas disponibles en Europe de l'est ou le sont mais à la charge des patients. Toutefois, l'étude souligne que les traitements inclus dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS mise à jour en 2015 sont en général disponibles dans les pays de l'Union Européenne, à quelques exceptions près [33].

La diffusion des traitements et les dépenses associées varie d'un pays à l'autre

Les comparaisons internationales concernant la diffusion et la consommation de médicaments anti-cancéreux ne sont pas très nombreuses. Un rapport de l'Institut Suédois d'économie de la santé comparant la diffusion de 9 produits anti-

cancéreux ⁵ dans 5 pays Européens sur la période 1999-2014, montre que la France est au premier rang pour 4 produits et au deuxième ou troisième rang pour tous les autres [34]. De même, selon le rapport Quintiles-IMS de 2017, la diffusion des nouveaux produits d'immuno-oncologie ⁶ au cours de leur première année de commercialisation a été plus rapide en France et en Allemagne que dans les autres grands marchés européens, le Japon et même les États-Unis [35].

Résultant à la fois des stratégies des industriels et des politiques de prix et de remboursement et des prix pratiquées, les États-Unis représentaient en 2016 46 % des ventes globales de produits anticancéreux, alors que les cinq grands marchés Européens (Allemagne, France, Italie, Espagne et Royaume-Uni) absorbaient 21 % de la demande et le Japon 9 % [35].

Les ventes de produits anticancéreux ⁷ sont en forte croissance. Selon Quintiles-IMS [35], entre 2012 et 2016, leur croissance annuelle a oscillé entre 8 et 10.8 % sur l'ensemble des 5 grands marché européens et entre 6 et 13 % sur le marché étasunien. Les dépenses associées — incluant le cas échéant les marges de distribution — sont mal connues ⁸. Cependant sur la même période, les dépenses courantes de santé ont augmenté de moins de 2 % par an, à prix constants, sur l'ensemble des 5 pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni) et de 3.4 % par an aux États-Unis [36]. Il est donc probable que les médicaments anti-cancéreux représentent une part croissante des dépenses de santé.

La part des dépenses de santé affectée aux traitements du cancer pourrait elle aussi être en augmentation, mais les quelques données disponibles ne permettent pas un diagnostic complet. En Allemagne et aux Pays-Bas, la part des dépenses de santé consacrées au cancer a augmenté, de 7 % à 8.4 % entre 2004 et 2013 pour le premier, et 5 % à 7.7 % entre 2003 et 2013 pour le second [36, 37]. Pour les auteurs du rapport produit par l'Office of Health Economics et l'Institut Suédois d'Économie de la santé en 2016, ces dépenses ne sont pas aberrantes compte tenu du fait que le cancer représentent une part importante du fardeau de la maladie ⁹, estimée à environ

⁵ La diffusion est exprimée en nombre de grammes par décès dans l'indication principale du produit. Cet indicateur tente donc d'ajuster par une proxy de la prévalence des maladies concernées. Les neuf produits considérés sont trastuzumab, imatinib, bevacizumab, erlotinib, ipilimumab, lenalidomide, ainsi que deux médicaments dont le brevet a expiré : inhibiteurs de l'aromatase et paclitaxel.

⁶ Mesurées en nombre d'unités standardisées rapportées à la population. Cet indicateur n'est pas ajusté pour tenir compte de la prévalence des cancers traités par ces produits (poumons et peau).

⁷ Les données d'IMS concernent les produits anti-cancéreux proprement dits ainsi que les produits associés au traitement du cancer, tels que les antiémétiques. Les taux de croissance présentés masquent en réalité une augmentation plus forte des produits oncologiques et une croissance plus modérée des produits associés. Ces derniers représentent 1/5 du total des ventes estimées par IMS en oncologie. Les ventes sont exprimées à prix fabricants hors taxes.

⁸ Les pays ne publient pas systématiquement d'information concernant les dépenses de médicament par classe thérapeutique, notamment parce que la consommation de médicament au sein des hôpitaux est souvent mal connue.

⁹ Le fardeau de la maladie est estimé en nombre d'années de vie perdues vie corrigées du facteur invalidité (ACVI en français, DALYs en anglais).

17 % pour l'Allemagne et près de 21 % pour les Pays-Bas en 2013 [38]. Cet argument ne tient toutefois pas compte des bénéfices apportés par ces dépenses.

L'impact des différences d'accès aux médicaments sur les résultats en santé n'est pas si facile à évaluer. Certains médicaments ont un impact décisif sur la survie : imatinib et autres inhibiteurs de la tyrosine kinase ont par exemple augmenté la survie à 5 ans de 20 % à près de 90 % [39], mais il faut bien entendu que le système de santé soit en mesure de détecter et traiter les patients pour que ceux-ci profitent de ce type d'innovation. À un niveau plus systémique, il est encore plus compliqué d'évaluer dans l'accroissement de la survie ce qui relève d'une stratégie efficace de dépistage (à un stade précoce) et ce qui relève de chacune des stratégies thérapeutiques utilisées (médicament, chirurgie, radiothérapie). Une étude de l'OCDE publiée en 2013, avait montré que la survie à 5 ans pour quatre cancers était liée aux ressources consacrées à la santé. Pour les cancers du sein, de la prostate et du col de l'utérus, le taux de survie à 5 ans était lié à la disponibilité des traitements optimaux dès les premiers stades de la maladie, alors que cette caractéristique n'avait aucun impact sur le cancer du poumon [40]. Si la survie à 5 ans tend à s'harmoniser pour certains cancers, les écarts entre pays restent impressionnants pour d'autres. Pour le cancer colorectal, la survie à 5 ans varie de 48.4 % en Pologne à 69.2 % en Norvège [4].

CONCLUSION

L'arrivée de nombreux produits oncologiques à prix élevés, parfois pour des bénéfices thérapeutiques mineurs, présente un défi pour tous les systèmes de santé de l'OCDE. Un défi pour les instruments classiquement utilisés pour prendre les décisions de remboursement et pour réguler les prix et un défi en termes de dépenses, même si la part des dépenses de santé consacrées au cancer ne paraît pas démesurée au regard du fardeau de la maladie.

La dissonance entre les prix proposés par les laboratoires et la valeur thérapeutique de certains des nouveaux produits pose la question des signaux envoyés à l'industrie. Si la société est prête à payer des prix élevés pour des bénéfices cliniques mineurs dans certaines catégories, cela peut potentiellement inciter les laboratoires à investir dans ces domaines plutôt que dans d'autres et à développer des stratégies de recherche peu innovantes [41]. D'un autre côté, alors que les produits qui arrivent sur le marché ciblent des populations de plus en plus étroites, les laboratoires peuvent de moins en moins compter sur les volumes de ventes pour dégager des revenus et des profits qui sont indispensables à la poursuite de leurs activités. Dans un contexte où une large part de la R&D pharmaceutique est financée par le secteur privé, toute la question est de bien placer le curseur des prix pour que la R&D pharmaceutique reste attractive pour les investisseurs et que les systèmes de santé paient un prix raisonnable compte tenu des bénéfices cliniques des nouveaux produits. D'autant que les prix actuels serviront de base aux prix futurs, y compris pour les médicaments très innovants. La question de savoir si ces deux objectifs sont compatibles est ouverte.

RÉFÉRENCES

- [1] Pharmaprojects. Citeline Pharma R & D Annual Review 2014. 2018.
- [2] OECD. *Managing New Technologies in Health Care: Balancing Access, Value and Sustainability*. Paris ; 2017.
- [3] 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 2009-13. *BMJ*. 2017;359:j4530.
- [4] OECD. *Health at a Glance 2017*. Paris ; 2017.
- [5] Paris V, Hewlett E, Auraaen A, Alexa J, Simon L. Health care coverage in OECD countries in 2012. *OECD Health Working Papers*. OECD Publishing ; 2016.
- [6] OECD. *Sustainable access to innovative medicines*.
- [7] Crédit Suisse. *Global Pharmaceuticals*. 2016.
- [8] Paris V, Belloni A. *Value in Pharmaceutical Pricing*. *OECD Health Working Papers*. Paris ; 2013.
- [9] Panteli D, Arickx F, Cleemput I, Dedet G, Eckhardt H, Fogarty E, et al. *Pharmaceutical regulation in 15 European countries*. Vol. 18. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe ; 2016. 1-118 p.
- [10] Auraaen A, Fujisawa R, De Lagasnerie G, Paris V. How OECD health systems define the range of good and services to be financed collectively. Paris ; 2016. (*OECD Health Working Papers*).
- [11] Culyer AJ. Cost-effectiveness thresholds in health care: a bookshelf guide to their meaning and use. *Heal Econ Policy Law*. 2016;11:415-32.
- [12] Polton D. *Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments*. Paris ; 2015.
- [13] Kanavos P, Ferrario A, Tafuri G, Siviero P. *Managing Risk and Uncertainty in Health Technology Introduction: The Role of Managed Entry Agreements*. *Glob Policy*. 2017; 8(March):84-92.
- [14] Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. *Pricing in the Market for Anticancer Drugs*. Cambridge, MA, USA ; 2015.
- [15] Cnamts. *Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018*. Paris ; 2017.
- [16] Bae YHJ, Mullins D. Do Value Thresholds for Oncology Drugs Differ from Nononcology Drugs? *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(11):1086-92.
- [17] Timmins N, Rawlins M, Appleby J. *A terrible beauty — A short history of NICE*. 2016.
- [18] NHS England. *Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016, including the new Cancer Drugs Fund. A new deal for patients, taxpayers and industry*. 2016.
- [19] Leigh S, Granby P. A Tale of Two Thresholds: A Framework for Prioritization within the Cancer Drugs Fund. *Value Heal*. 2016;19:567-76.
- [20] Zwaap J, Knies S, Meijden C van der, Staal P, van der Heiden L. *Cost-effectiveness in practice*. Amsterdam ; 2015.
- [21] Norwegian Ministry of Health and Care Services. *Principles for priority setting in health care: Summary of a white paper on priority setting in the Norwegian health care sector*. Oslo ; 2017.
- [22] Carrera P, IJzerman MJ. Are current ICER thresholds outdated? Valuing medicines in the era of personalized healthcare. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016; 16(4):435-7.
- [23] Eurordis. *Transparent value framework*. 2014.

- [24] Angelis A, Kanavos P. Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2016;34.
- [25] Pauwels K, Huys I, Vogler S, Casteels M, Simoens S. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Front Pharmacol*. 2017 Apr 4;8.
- [26] De Block M. The difficulty of comparing drug prices between countries. www.thelancet.com/oncology. 2016;17:e125.
- [27] Paun C. Europe struggles to face down Big Pharma — POLITICO [Internet]. Politico. 2018 [cited 2018 May 1]. Available from: <https://www.politico.eu/article/drug-pricing-big-pharma-even-facing-big-pharma-together-countries-still-struggle-to-haggle/>
- [28] Vogler S, Vitry A, Babar ZUD. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: A cross-country price comparison study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):39-47.
- [29] van Harten WH, Wind A, de Paoli P, Saghatchian M, Oberst S. Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. Vol. 17, *The Lancet Oncology*. 2016. p. 18-20.
- [30] NPDUI. Meds Entry Watch 2015. 2017.
- [31] IMS. Pricing & Market Access Outlook — 2015/2016 Edition. 2016.
- [32] Zhang Y, Chantel Hueser H, Hernandez I. Comparing the Approval and Coverage Decisions of New Oncology Drugs in the United States and Other Selected Countries. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(2):247-54.
- [33] Cherny N, Sullivan R, Torode J, Saar M, Eniu A. ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Ann Oncol*. 2016;27:1423-43.
- [34] Jönsson B, Hofmarcher T, Lindgren P, Moen F, Wilking N. Comparator report on patient access to cancer medicines in Europe revisited — A UK perspective. 2017.
- [35] QuintilesIMS Institute. Global Oncology Trends 2017. 2017.
- [36] OECD. OECD Health Statistics [Internet]. 2018. Available from: http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT
- [37] Eurostat. HEDIC — Health expenditures by diseases and conditions. 2016.
- [38] Jönsson B, Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N. Comparator report on patient access to cancer medicines in Europe revisited. 2016.
- [39] Jabbour EJ, Cortes JE, Kantarjian HM. Tyrosine kinase inhibition: a therapeutic target for the management of chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Dec ; 13(12):1433-52.
- [40] OECD. Cancer Care: Assuring Quality to Improve Survival. Paris ; 2013.
- [41] Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics — The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity: The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol*. 2014;140(12):1225-36.
- [42] HAS. Rapport d'activité 2014. Paris ; 2015.