

## Mises au point interactives – Pathologies tumorales

# Accès à l'innovation thérapeutique : l'exemple de l'oncodermatologie. Les Français sont-ils pénalisés ?



### I. BORGET

Service de Biostatistique et d'Épidémiologie, Gustave Roussy, VILLEJUIF.  
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, UVSQ, CESP, INSERM, VILLEJUIF.  
Groupe de Recherche et d'Accueil en Droit et Économie de la Santé (GRADES), Université Paris-Sud.

La médecine fait actuellement l'objet d'innovations diagnostiques et thérapeutiques. À l'image du mélanome métastatique qui a vu la mise sur le marché de 7 médicaments (thérapies ciblées et immunothérapies) depuis 2011, l'oncologie bénéficie d'innovations majeures, fortement portées par les médicaments. Ainsi, la prise en charge et le pronostic des cancers s'améliorent puisque la survie sans progression et globale a augmenté dans la plupart des localisations tumorales. L'impact budgétaire de ces innovations questionne la soutenabilité du système de remboursement solidaire. Les nouveaux médicaments en oncologie doivent maintenant être absorbés par un système de santé contraint économiquement et déjà confronté à la mise sur le marché des nouveaux médicaments de l'hépatite C.

La question du juste prix des traitements innovants se pose de manière récurrente, comme en témoignent les prises de position de certains professionnels de santé, associations de patients et les rapports sur ce sujet [1-4]. Alors que plusieurs pays restreignent l'accès à certaines molécules ou limitent le nombre de lignes de traitement [5], pour la France, dont le système de santé repose sur l'accès égalitaire des soins pour tous, l'enjeu est plutôt de parvenir à financer l'innovation et d'assurer l'équité d'accès aux soins pour tous, sans mettre en péril le système de santé. L'objectif de cette présentation est de savoir si les Français sont pénalisés en termes d'accès à l'innovation, notamment en oncodermatologie.

### Les dépenses de santé, d'oncologie et la part des médicaments en France par an

La consommation de soins et de biens médicaux (CSBM), représentant les dépenses consacrées aux soins hospitaliers, aux soins de ville, aux transports de malades et à la consommation de médicaments et autres biens médicaux, s'est élevée en 2017 à 199,3 milliards (Mds) d'euros [6]. L'ONDAM (objectif national des dépenses d'assurance maladie) définit le pourcentage d'évolution des dépenses de santé pour l'année suivante. Initialement, autour de 5 à 6 % dans les années 2000, la croissance s'est désormais ralentie à un taux autour de 2 % (2,5 % en 2018), notamment par la mise en place de mesures de maîtrise des

dépenses de santé et d'économies qui ont concerné le secteur hospitalier (virage ambulatoire, réduction des durées d'hospitalisation, baisse des tarifs des GHS [groupes homogènes de séjours]...) et le secteur ambulatoire (diffusion des génériques et biosimilaires, déremboursement de certains médicaments, baisse de prix de certains médicaments...). Si l'ONDAM n'était pas respecté à sa création, il l'est désormais pour la 9<sup>e</sup> fois consécutive depuis 2010 signifiant que le taux de croissance d'environ 2 % est respecté, malgré l'augmentation de dépenses liées à l'accroissement du nombre de patients traités (appelé *effet volume*, lié au vieillissement de la population) et l'arrivée de nombreuses innovations coûteuses (*effet structure*), qui sont en partie compensées par des remboursements, baisses des prix ou économies (*effet prix*).

Selon le rapport Charges et Produits de 2019 [7], les dépenses remboursées d'oncologie représentent 15,6 Mds € par an, soit environ 10 % des 164 Mds € de dépenses de l'Assurance Maladie, et constituent le 3<sup>e</sup> poste de dépenses par pathologie, après les hospitalisations ponctuelles (31,3 Mds €) et les maladies psychiatriques et psychotropes (20,3 Mds €). Ces dépenses incluent les coûts hospitaliers, de médicaments, chirurgie et radiothérapie, les dépenses ambulatoires et les indemnités journalières pendant les arrêts de travail. Si le montant des dépenses d'oncologie est similaire à celui des autres pathologies comme le diabète ou les pathologies cardiovasculaires, c'est le taux d'évolution

## Mises au point interactives – Pathologies tumorales

des dépenses d'oncologie (5,2 %) qui est au cœur des préoccupations. En effet, la mise sur le marché des innovations s'est accompagnée d'une augmentation significative des dépenses. Si l'on s'en tient aux seuls médicaments, le coût mondial des traitements en oncologie a augmenté de 7,4 % par an ces 5 dernières années et il est attendu qu'il atteigne 150 milliards de dollars en 2020 [7].

Cette augmentation des dépenses s'explique d'abord par une hausse du prix des médicaments, liée à des coûts de recherche et développement (R & D) plus importants qu'auparavant, mais aussi par le fait que ces médicaments sont commercialisés dans des pathologies dont le besoin médical non couvert est important et/ou pour des populations restreintes, permettant aux laboratoires de revendiquer des prix élevés. Par ailleurs, les nouveaux traitements ne se substituent pas aux anciens, mais ils s'ajoutent et les traitements innovants sont donnés jusqu'à la progression de la maladie. Ainsi, en France, on a pu observer que le prix moyen par année de vie gagnée a régulièrement progressé, passant de 15 877 € en 1996 à 116 773 € en 2005 et 175 968 € en 2016, soit une augmentation de 11 % par an à euro constant [8]. Depuis 2012, la croissance des dépenses liées au cancer en France est de 4 % par an, soit supérieure au taux de croissance autorisé par l'ONDAM.

### Les modalités d'accès au remboursement et de fixation des prix des médicaments en France

En France, les procédures d'accès au remboursement et de fixation des prix des médicaments reposent sur une procédure formalisée basée sur des outils d'évaluation standardisés. Après l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), le plus souvent par l'EMA (Agence européenne des médicaments), la procédure d'accès au remboursement et de fixation de prix devient

nationale. Elle comprend une évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le SMR est un critère absolu, évalué de manière non comparative par rapport aux stratégies alternatives déjà sur le marché. Il prend en compte 5 composantes :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ;
- son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de SMR obtenu permet de fixer le taux de remboursement du médicament, sachant que 4 niveaux de SMR (important, modéré, faible et insuffisant) sont définis. Ainsi, l'octroi d'un SMR important, modéré ou faible correspond à un remboursement à 65, 35 ou 15 % respectivement, tandis qu'avec l'octroi d'un SMR insuffisant, le médicament n'est pas pris en charge (taux de remboursement de 0 %).

L'ASMR est évaluée par indication sur la base de la quantité d'effet apportée par le médicament et du niveau de preuve associé à la démonstration de cette quantité d'effet. L'ASMR peut être considérée comme majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V). Le niveau d'ASMR obtenu influence le niveau de prix atteignable par le laboratoire : si l'ASMR attribuée est de niveau I, II ou III, le médicament bénéficie d'une garantie de prix européen, c'est-à-dire que le niveau de prix du médicament ne sera pas inférieur au prix le plus bas pratiqué dans les 4 principaux pays européens (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni). Dans le cas des ASMR IV, le coût du

médicament sera calculé afin que le coût de la prise en charge ne soit pas supérieur à celui du comparateur. Enfin, les médicaments ayant obtenu une ASMR V ne peuvent, quant à eux, être inscrits au remboursement que s'ils apportent des économies dans le coût de traitement.

Bien qu'elle soit utilisée en vue du remboursement et de la fixation du prix des médicaments, l'évaluation du SMR et de l'ASMR ne fait appel à aucune donnée économique. La prise en compte des données économiques pour le remboursement et la fixation des prix des produits de santé est très récente en France puisqu'elle n'a été introduite qu'en 2012. Les laboratoires pharmaceutiques ont désormais l'obligation de fournir une évaluation médico-économique (EME) lors de la primo-inscription ou la réinscription de leur médicament revendiquant une ASMR importante (de niveau I à III) et ayant un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie (chiffre d'affaires > 20 millions € la 2<sup>e</sup> année). Dans ce cas, un dossier en vue de l'obtention d'un avis d'efficacité doit être déposé par le laboratoire auprès de la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS, simultanément et en parallèle des dossiers soumis à la CT pour l'obtention du SMR et de l'ASMR.

Certains pays, comme le Royaume-Uni, ont décidé de baser la décision de remboursement des médicaments innovants en fonction des résultats de l'EME : ils jugent du caractère coût-efficace du médicament sur la base du ratio différentiel coût-résultat (RDCR), exprimé en coût supplémentaire pour gagner une année de vie ou une année de vie en parfaite qualité de vie (exprimée alors en coût/QALY [*Quality-Adjusted Life-Years* ou année de vie pondérée sur la qualité de vie]) obtenu par le médicament par rapport à une valeur seuil de disposition à payer du pays. En France, la doctrine de la HAS est différente : à l'issue de son évaluation, la CEESP émet un avis d'efficacité sur la conformité méthodologique

## Mises au point interactives – Pathologies tumorales

de l'EME produite par le laboratoire par rapport aux recommandations produites par la HAS (Haute Autorité de Santé 2011). Ainsi, dans ce contexte, l'EME a vocation à hiérarchiser les stratégies au sein de l'arsenal thérapeutique, en fonction de l'efficacité des différentes spécialités, autrement dit du bénéfice clinique et du coût généré par chaque spécialité comparativement aux alternatives thérapeutiques.

La fixation du prix des médicaments constitue la troisième et dernière étape de ce processus. Le Comité économique des produits de santé (CEPS) est un organisme interministériel dont la mission principale est la fixation du prix des médicaments, dans le respect de l'ONDAM et de l'enveloppe de dépenses autorisées. En pratique, le laboratoire commercialisant le médicament va revendiquer un niveau de prix pour le médicament. Comme pour la plupart des pays, ce prix suit le principe de la *value-based pricing* (ou prix basé sur la valeur), une modalité de fixation des prix en fonction de la valeur perçue ou estimée d'un produit pour le patient, plutôt qu'en fonction de son coût de R & D et de fabrication. Cette valeur est traduite par le bénéfice apporté par le médicament (quantité de vie gagnée, effets secondaires évités...) et est formalisée au travers de l'ASMR. Le prix revendiqué par l'industriel va ainsi faire l'objet d'une négociation avec le CEPS sur la base du niveau d'ASMR obtenu, du prix des comparateurs, du volume et des conditions de vente, jusqu'à l'obtention d'un accord conventionnel entre les deux parties et la publication du prix au *Journal Officiel*. C'est à partir de ce moment que le médicament devient disponible aux patients (sauf si ATU).

La durée moyenne entre l'AMM et la fixation du prix est de 530 jours en France, plaçant la France au 23<sup>e</sup> rang sur 27 pays en Europe. Au-delà de ce prix public dit

“facial” est également négocié un certain nombre de remises confidentielles (accord prix-volume, remise à la 1<sup>re</sup> boîte, accord de performance...), aboutissant à un prix net permettant de réguler le marché. Si les montants et les modalités de fixation des prix ont fait l'objet de nombreuses critiques ces dernières années en France, force est de constater que les prix des médicaments en France sont dans 80 % des cas plus faibles que ceux des 4 grands pays européens (Royaume-Uni, Allemagne, Italie et Espagne) et que très peu de médicaments se sont vu refuser l'accès au marché français.

### L'exemple du mélanome métastatique : les Français sont-ils lésés ?

La mise sur le marché des thérapies ciblées et des immunothérapies dans le mélanome métastatique (MM), à partir d'essais cliniques pivots de phase III méthodologiquement robustes, ayant démontré un gain de survie ou de PFS (survie sans progression) et une qualité de vie préservée a donné lieu à l'obtention d'ASMR de niveaux III et IV, ayant eux-mêmes permis l'obtention de prix élevés pour ces médicaments. Le coût moyen de la prise en charge du MM s'élève désormais à 269 682 € par patient [9], dont 80 % du coût porté par les médicaments, soit 165 fois plus qu'en 2004. Les médicaments du MM ont bénéficié d'ATU en France, permettant un accès précoce des patients à ces médicaments, et sont désormais disponibles et remboursés pour tous les patients atteints de MM en France. Une réévaluation du bénéfice apporté par les traitements du MM en vie réelle (à partir des données cliniques, économiques et de qualité de vie issues de la cohorte prospective multicentrique MelBase notamment) est attendue prochainement, tandis que celle des traitements adjuvants du mélanome est en cours.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance Maladie. Innovations et systèmes de santé. 2016.
2. BARBIER G, DAUDIGNY A. Le médicament : à quel prix ? Rapport d'information n°739 fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 29 juin 2016.
3. MARANINCHI D, VERNANT JP. L'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer. *Le Figaro*, 14 mars 2016.
4. POLTON D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. 2015.
5. MERRILL J. Oncology Is Booming But Cost Outlook Is Grim, *IMS Says*. 2016. <https://scrip.pharmamedtechbi.com/SC065323/Oncolog>.
6. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. Rapport Charges et Produits 2020.
7. Quintiles-IMS. Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020. 2016.
8. Caisse Nationale d'Assurance Maladie et des Travailleurs Sociaux. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Rapport Charges et Produits 2018. 2017.
9. KANDEL M, ALLAYOUS C, DALLE S *et al*. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *Eur J Cancer*, 2018;105:33-40.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.