

# Chroniques génomiques

## Une approche pragmatique pour gérer les traitements onéreux

Bertrand Jordan



### La nécessité d'un choix

La récente mise sur le marché d'un traitement pour certaines leucémies infantiles [1] (→) caractérisé par d'excellentes performances mais aussi par un prix extrêmement élevé (475 000 dollars par cure) souligne une fois de plus le problème posé par le coût des traitements innovants, notamment en oncologie. La plupart de ces nouvelles approches, qu'il s'agisse de thérapies ciblées ou d'immunothérapies, sont commercialisées à des tarifs atteignant ou dépassant 100 000 euros par cure, soit un ou deux ordres de grandeur au-dessus des montants usuels dans les années 1990 [2]. Ils deviennent ainsi inaccessibles, aux États-Unis [3], pour les patients non assurés (ou mal assurés, avec un reste à charge important), et ils posent de redoutables problèmes aux systèmes de santé dans lesquels la prise en charge est assurée par la collectivité. Les dépenses de santé représentent déjà environ 10 % du PNB (produit national brut) en Europe occidentale (11,5 % en France, 9,1 % au Royaume-Uni [4]), et ne peuvent évidemment pas croître indéfiniment : il faut donc effectuer des choix afin d'utiliser au mieux ces ressources. Considérons par exemple qu'une thérapie ciblée, qui va augmenter de quelques mois la survie d'un patient atteint d'un cancer métastatique, peut coûter à l'assurance maladie l'équivalent du salaire annuel (charges comprises) de deux infirmières... Il est donc inévitable de prendre en compte le rapport coût/bénéfice des interventions possibles, et pas seulement leur bénéfice clinique dans l'absolu, afin de déterminer si elles doivent être prises en charge par le système de santé. Ceci est effectué de diverses manières selon les nations ; en France, c'est essentiellement la Haute autorité de santé (HAS, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) qui se charge de ce travail d'évaluation. Le cas du Royaume-Uni est particulièrement intéressant dans la mesure où le système de santé (*National health service*, NHS) est très largement public, et où les décisions de prise en charge de nouveaux traitements sont déléguées à un organisme spécifique, le *National institute for health and care excellence* (NICE) fonctionnant de manière assez transparente.

(→) Voir la Chronique  
génomique de B. Jordan,  
m/s n° 11, novembre  
2017, page 1003



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille,  
Université/EFS/CNRS, Espace  
éthique méditerranéen, hôpital  
d'adultes la Timone,  
264, rue Saint-Pierre,  
13385 Marseille Cedex 05, France ;  
CoReBio PACA, case 901,  
parc scientifique de Luminy,  
13288 Marseille Cedex 09, France.  
[bertrand.jordan@univ-amu.fr](mailto:bertrand.jordan@univ-amu.fr)  
[brjordan@orange.fr](mailto:brjordan@orange.fr)

est saisi par le Département de la santé, NICE établit un plan d'étude puis organise le recueil d'informations et d'avis de la part des groupes concernés (organisations de malades, de cliniciens, fabricants, etc.). Ces données sont examinées par un comité académique et un comité d'évaluation, avec différents allers et retours pour prendre en compte les commentaires et intégrer de nouvelles informations ; ce processus aboutit finalement à une directive (*guidance*) qui recommande, ou non, la prise en charge du traitement dans le cadre du NHS. L'avis est disponible sur le site de NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) avec le détail des discussions et un grand nombre de documents annexes. Dans les cas où la décision est négative en raison du coût du traitement, mais où le bénéfice clinique est clairement établi, NICE peut recommander, à titre transitoire, la prise en charge du traitement par un fonds spécial appelé *Cancer drugs fund* – mais l'enveloppe financière allouée à ce fonds est limitée et il ne peut s'agir que d'une solution temporaire.

### Un exemple : les tribulations du Kadcyla

Le trastuzumab emtansine, ou Kadcyla, est un conjugué drogue-anticorps (ADC, *antibody-drug conjugate*) associant le trastuzumab (ou Herceptine), un anticorps dirigé contre le récepteur HER2 (*human epidermal growth factor receptor-2*), et un agent cytotoxique appelé DM1, un inhibiteur des microtubules dérivé de la maytansine. Il est destiné aux traitements de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif métastatique déjà traitées par le trastuzumab et par un taxane,

### Le National institute for health and care excellence (NICE)

Établi en 1999, NICE est chargé d'établir des directives concernant la santé et les pratiques cliniques, et notamment d'évaluer les nouveaux traitements et de recommander (ou non) leur mise en place dans le cadre du NHS [5]. Son rôle est essentiel puisque le NHS est tenu de financer tout médicament ou traitement qu'il recommande. Lorsqu'il

et qui sont en échec thérapeutique (environ 1 500 patientes par an au Royaume-Uni). Mis au point et commercialisé par l'entreprise Roche, ce traitement a montré, au cours de plusieurs essais cliniques, une augmentation de la survie d'environ 6 mois et une amélioration de qualité de vie, le tout par rapport au traitement de référence (Lapatinib + capécitabine). Il est commercialisé au tarif d'environ 90 000 £ par cure (environ 100 000 €).

La première étude menée par NICE en 2014 confirmait l'existence d'un bénéfice clinique mais aboutissait à un coût par QALY (*quality-adjusted life year*, année de vie pondérée par la qualité) d'environ 166 000 £<sup>1</sup>, clairement excessif, aboutissant à un refus de recommandation pour une prise en charge par le NHS. Quelques malades étaient néanmoins traitées, à titre transitoire, grâce au *Cancer drugs fund* (CDF). En 2015, alors que le Kadcylla allait être retiré du CDF (le plafond de dépenses étant atteint), Roche proposait une réduction de prix « significative » qui évitait cette exclusion ; le coût restait néanmoins trop élevé pour permettre une recommandation positive au niveau du NHS. En 2016, le comité de NICE examinait de nouveaux résultats cliniques montrant que le gain de survie pouvait aller jusqu'à 9 mois, ainsi qu'une nouvelle proposition de facturation de la part de Roche, mais concluait encore à un coût par QALY excessif. En 2017, grâce à une nouvelle proposition de prix par Roche, et après un réexamen des données cliniques, NICE a finalement recommandé le Kadcylla, qui fait donc maintenant partie des traitements normalement pris en charge par le NHS.

Toutes les étapes de ce processus sont décrites en détail sur le site de NICE : en lançant une recherche sur « Kadcylla » on accède aux communiqués successifs de NICE et, à partir de ceux-ci, au détail des discussions, des documents et des conclusions du comité chargé d'examiner la question. Bien entendu, le montant de la réduction accordée par Roche reste confidentiel<sup>2</sup>, mais on peut en avoir une idée en considérant qu'au tarif officiel de 90 000 £ le coût d'une QALY était de 166 000 £ et que le maximum admis par NICE est officiellement de 30 000 £, montant qui semble pouvoir exceptionnellement aller jusqu'à 50 000 £ pour des patients en fin de vie. Même si les données cliniques ont un peu bougé entre 2014 et 2017, on voit que Roche a dû consentir un rabais de l'ordre de 60 ou 70 % pour emporter le marché du NHS<sup>3</sup>.

Cet exemple montre comment NICE peut évaluer de manière transparente le service rendu et le coût d'un nouveau médicament, et recommander ou non sa prise en charge par le NHS – tout en permettant un accès limité grâce au CDF, qui joue un peu le rôle de « purgatoire » pour des produits cliniquement intéressants mais encore trop chers. Il montre aussi comment sa position clef lui permet d'exercer une forte pression sur les industriels et d'obtenir des rabais importants sur les prix – rappelons que la marge brute sur ces molécules innovantes est généralement supérieure à 90 %. En France, ce rôle est tenu en par-

tie par la HAS : une « Commission de transparence » établit un avis qui, dans le cas de Kadcylla, a été rendu en mars 2014 [6], a conclu à un service médical rendu « important » et donné un avis favorable à la prise en charge de ce médicament dans le cadre hospitalier. La négociation financière a eu lieu ensuite dans le cadre du « Comité économique des produits de santé » [7] dont le rapport d'activité 2014 [8] mentionne bien Kadcylla mais ne donne pas d'information sur les discussions. Il en ressort néanmoins que ce médicament a été « mis à la disposition des patients » en France dès 2014. Au total, le circuit suivi en France par une nouvelle thérapie est sans doute assez similaire à celui mis en place par NICE, mais il est plus difficile à documenter et les critères employés sont nettement moins explicites.

### Rationnement des soins, l'horreur absolue ?

Il s'agit bien d'une forme de rationnement : on refuse la prise en charge d'un traitement qui a une efficacité clinique indéniable (même s'il ne s'agit pas de guérir, mais de prolonger une survie) en raison de son coût trop élevé. Cela va naturellement à l'encontre de l'idée que « la santé n'a pas de prix » et du sentiment que toute médication nécessaire doit être prise en charge par la collectivité. L'arrivée de traitements dont le coût atteint celui d'un appartement ou d'une maison, oblige pourtant à se poser la question, et à chercher une utilisation rationnelle de moyens forcément limités. Pour reprendre la comparaison esquissée plus haut, on peut penser que la présence de deux infirmières supplémentaires dans un service d'urgence (par exemple) aura des effets positifs supérieurs aux quelques mois de survie apportés à un patient par l'emploi d'un médicament très coûteux. L'outil employé par NICE, le QALY, n'est sûrement pas parfait, et, selon certains, la limite de 30 000 £ par QALY est bien trop élevée et devrait être plutôt de l'ordre de 13 000 £ [9]. Il a néanmoins l'avantage de fournir un critère objectif et de permettre une évaluation transparente.

Restent bien sûr toutes les interrogations sur les montants demandés par l'industrie pharmaceutique pour ces médicaments innovants. Certaines thérapies très coûteuses peuvent satisfaire aux critères de NICE en raison d'un service médical rendu considérable : c'est probablement le cas de Kymiah, ce traitement CAR-T (*chimeric antigen receptor T cells*) d'un type de leucémie infantile, facturé 475 000 dollars, mais qui peut apporter des dizaines d'années de vie aux patients [1]. Pour autant, cela ne justifie pas nécessairement le prix demandé : au vu des marges bénéficiaires des *Big*

<sup>1</sup> Un calcul très grossier (1/2 année de vie gagnée pour 90 000 £) donnerait 180 000 £ par QALY, en supposant que la qualité de vie est excellente.

<sup>2</sup> *The details of the agreement are commercial in confidence.*

<sup>3</sup> Pour 1 500 patientes et un prix réduit à 30 000 £, cela fait tout de même un marché annuel de 45 millions de livres sterling...

