

ANTHONY GONÇALVES*
DOMINIQUE MARANINCHI*
JEAN-PAUL VERNANT**

* Département d'oncologie médicale et centre de recherche sur le cancer, institut Paoli-Calmettes, Inserm U1068, CNRS 7258, Aix-Marseille Université, Marseille, France

** Service d'hématologie clinique, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France
jean-paul.vernant@aphp.fr

A. Gonçalves déclare des liens d'intérêts sans rapport avec cette publication : invitations à des congrès (Roche, Novartis, Amgen, Pfizer) et des rémunérations personnelles comme consultant (Roche, Novartis) ou pour des interventions dans des conférences (Roche, Novartis, Eisai).

D. Maraninchi et J.-P. Vernant déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Prix des médicaments. La définition du prix des médicaments du cancer, longtemps considérée comme complexe et obscure, a pris une dimension médiatique inattendue avec le lancement de plusieurs campagnes publiques « chocs » interpellant l'opinion publique sur les risques potentiels que l'inflation dans ce domaine fait peser sur l'accès aux soins pour tous.

Médicaments du cancer : les raisons de la colère

L'augmentation exponentielle et inquiétante du coût des médicaments anticancéreux soulève plusieurs interrogations que nous essaierons d'aborder successivement. Quel est le contexte médical en oncologie et quelle est la réalité de ces augmentations ? Sont-elles justifiées ? Quelles solutions peut-on proposer ?

Nouvelles thérapeutiques, l'augmentation des prix et ses conséquences

La prise en charge des cancers connaît depuis ces vingt dernières années de profondes transformations avec notamment l'émergence de nouveaux traitements dont certains ont déjà commencé à améliorer de façon parfois spectaculaire la survie et la qualité de vie des patients. D'un point de vue mécanistique, les principales innovations en cours de développement comprennent le traitement ciblé et rationalisé des anomalies génomiques tumorales, dont les technologies d'analyse moléculaire à haut débit permettent une mise en évidence de plus en plus complète et rapide, ainsi que des approches de régulation subtile du micro-environnement tumoral, incluant notamment les processus de contrôle immunologique de la prolifération tumorale.

Croissance exponentielle des prix

Si le développement pharmaceutique paraît plus dynamique que jamais, avec près de 2000 molécules en cours d'investigation, on assiste dans le même temps à une augmentation massive des dépenses en médicaments anticancéreux qui dépassent, selon une estimation récente, les 100 milliards de dollars au niveau mondial.¹ Un des éléments majeur de cette inflation reste l'augmentation exponentielle du prix de ces médicaments.

Ainsi, une équipe du Royaume-Uni a montré que le coût moyen des traitements anticancéreux était passé de 20,6 % du produit intérieur brut (PIB) par habitant entre 1990 et 1995 à 141,7 % entre 2010 et 2014.² De même, des données récentes indiquent que le coût mensuel médian de ces traitements aux États-Unis est passé de moins de 200 dollars à près de 10000 dollars entre 1975 et 2014.³ Dans ce dernier pays où, malgré le récent *Affordable Care Act* du président Obama, près de 10 % de la population n'ont toujours aucune assurance médicale,⁴ ce sont plusieurs millions de personnes qui sont donc exclues du bénéfice potentiel de ces nouveaux traitements. De plus, même chez les personnes bénéficiaires d'une assurance, le « reste à charge » des traitements du cancer atteint des proportions inégales, pouvant conduire à un endettement majeur et à des fail-

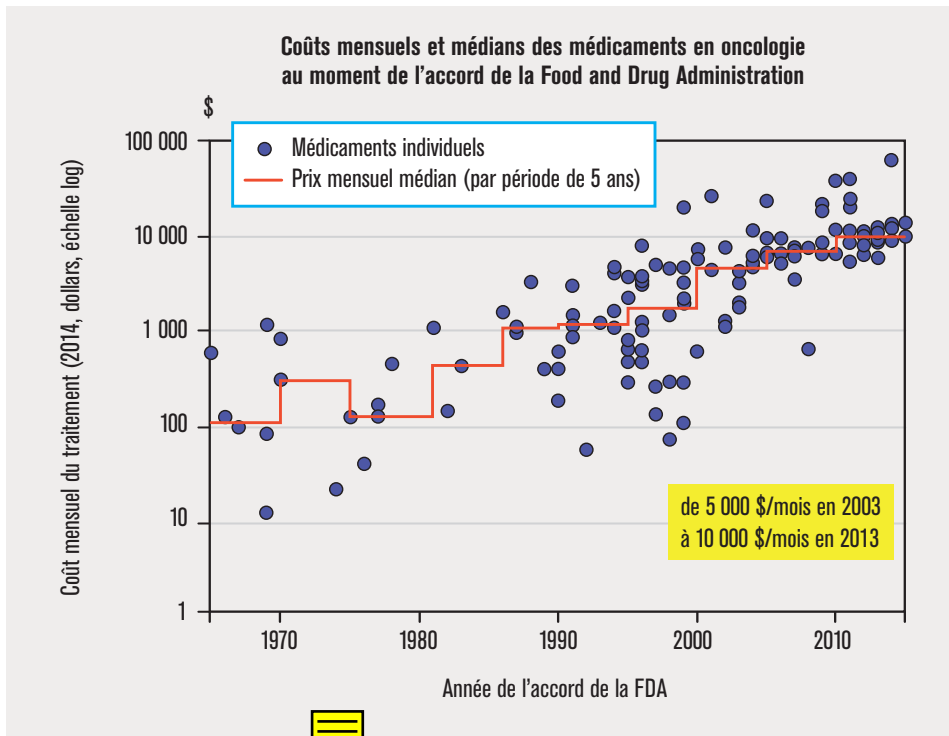
lites civiles, avec la description d'un nouvel effet secondaire des thérapeutiques anticancéreuses : la toxicité financière. Celle-ci se définit par la charge financière objective des traitements associée à la détresse subjective qui s'y associe, et a été récemment démontrée comme étant associée à une altération de la qualité de vie et à une détérioration des résultats médicaux.⁵

Une menace pour l'accès universel aux avancées thérapeutiques

Si en France, grâce à l'existence d'un système socialisé d'assurance maladie, ce type d'« effets secondaires » n'est pas encore un problème, dans d'autres pays européens la croissance du prix des médicaments anticancéreux est susceptible d'induire des retards, des limitations ou même des défauts de remboursement de certaines innovations médicales, pourtant reconnues comme efficaces et à l'origine de gains significatifs en survie et en qualité de vie.⁶ Ainsi, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), organisme de régulation britannique, a récemment refusé le remboursement de plusieurs molécules à l'efficacité reconnue par lui-même, au prétexte que, dans un contexte aux ressources limitées, le prix à payer pour une année de vie de bonne qualité gagnée (le fameux *Quality-Adjusted Life Year* [QALY]) était trop élevé.^{a, b} Si en France une >>>

SANTÉ & SOCIÉTÉ

MÉDICAMENTS DU CANCER



telle décision, rendue sur des critères purement médico-économique, n'est pas encore à l'ordre du jour, les prix croissants des nouveaux médicaments anticancéreux contribuent à mettre un peu plus de pression sur un système de sécurité sociale déjà fragilisé. Dans ce contexte, plusieurs spécialistes en onco-hématologie ont ces dernières années collectivement exprimé leur crainte que les prix exorbitants des nouveaux anticancéreux puissent menacer l'accès universel aux progrès thérapeutiques émergents.^{7,9} En France, un appel de 110 professeurs des universités, oncologues et hématologues, a été suivi par plusieurs pétitions et campagnes d'interpellation publique portées par la Ligue contre le cancer ou plus récemment *Médecins du monde*.⁸

Pourquoi une telle inflation des prix ?

Le coût de la recherche et du développement des médicaments ?

Le débat est particulièrement centré sur la question de la justification de

ces prix exorbitants. Pour l'industrie pharmaceutique, la raison essentielle et régulièrement évoquée est l'importance des coûts en recherche et développement (R&D), estimée à plus d'un milliard d'euros pour un nouveau médicament enregistré. Outre le fait que cette évaluation, issue d'une officine elle-même largement financée par l'industrie pharmaceutique, reste très controversée,¹⁰ il apparaît dans tous les cas que les sommes consacrées à la R&D (environ 14 % du chiffre d'affaires du *Big Pharma*) sont très inférieures à celles dédiées aux activités de promotion.¹¹ De plus, l'industrie pharmaceutique, et tout particulièrement l'activité « oncologie »,¹ est devenue l'un des secteurs industriels les plus profitables, offrant aux actionnaires les rémunérations les plus élevées (plus de 20 % de taux de profit net, plus que le secteur financier, le luxe ou les technologies électroniques !).⁴ Par ailleurs, la nature de l'activité de R&D pharmaceutique s'est profondément transformée : initialement largement internalisée et essentiellement fondée sur des approches de

screening aléatoires, longues et laborieuses, elle est à l'heure actuelle dominée par la mise au point rationalisée d'inhibiteurs enzymatiques ou d'anticorps monoclonaux dirigés vers des cibles biologiques spécifiques, souvent identifiées par des équipes académiques, dont les recherches fondamentales et/ou de transfert ont été financées par les deniers publics. Ces travaux sont en outre assez souvent réalisés dans le cadre de petites entreprises indépendantes, dites *start-up*, qui ne sont rachetées par l'industrie pharmaceutique que lorsque les résultats d'un candidat-médicament sont suffisamment prometteurs pour justifier un développement futur.

Enfin, alors que l'industrie du médicament prétend que le développement des innovations est de plus en plus long et coûteux, au contraire, les étapes habituelles du développement clinique ont connu des modifications majeures, qui tendent à raccourcir le temps jusqu'à enregistrement et donc à diminuer les coûts tout en augmentant la durée de protection des brevets. La traditionnelle séquence phase I (détermination de la dose), phase II (évaluation de l'activité dans des groupes de tumeurs spécifiques), phase III (démonstration de l'efficacité par rapport à un comparateur de référence) n'est plus la règle. Ainsi, en 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) nord-américaine a enregistré le crizotinib, un inhibiteur de kinase spécifique, dans les cancers du poumon avec réarrangement moléculaire ALK, sur la base d'études de phase I/II incluant quelques centaines de patients, seulement 4 ans après les premières données décrivant la protéine de fusion, cible du traitement.¹² De même, le développement actuel des immunothérapies s'est limité à de grandes études de phase I incluant plusieurs cohortes de tumeurs spécifiques, évaluant à la fois dose, tolérance et efficacité qui ont fait disparaître la phase II, accélérant ainsi la route vers l'enregistrement.¹³ D'autres aspects réglementaires contribuent à la réduction des délais d'accès au marché, ainsi en est-il de la possibilité qu'offrent les agences de

- a. <http://bit.ly/2jrZQRv>
- b. <http://bit.ly/2dW4ZQd>
- c. <http://bit.ly/23KIsK8> ; <http://bit.ly/1YUqMqD> ; <http://bit.ly/1sBAELn>
- d. <http://bit.ly/2k4lcU5>
- e. <http://bit.ly/2iWoLhu>

SANTÉ & SOCIÉTÉ

MÉDICAMENTS DU CANCER

EXEMPLES DE PRIX DE QUELQUES THÉRAPIES CIBLÉES INNOVANTES

	Thérapeutiques innovantes	Cible	Indication	Prix annuel (euros)
Parentéral*	cétuximab	anticorps anti-EGFR	cancer colorectal métastatique	34 670,59
	bévacizumab	anticorps anti-VEGF	cancer du sein métastatique cancer colorectal métastatique cancer du poumon métastatique cancer ovarien avancé cancer du col avancé	37 784,07
	ipilimumab	anticorps anti-CTLA4	mélanome métastatique	51 458,40**
	trastuzumab	anticorps anti-HER2	cancer du sein métastatique cancer du sein localisé cancer de l'estomac métastatique	24 118,16
	trastuzumab emtansine	anticorps conjugué anti-HER2	cancer du sein métastatique résistant au trastuzumab	71 375,90
	pertuzumab	anticorps anti-HER2	cancer du sein métastatique	55 504,51
Per os	imatinib	inhibiteur tyrosine kinase BCR/ABL, PDGFR, KIT	LMC, LAL, SHE/LCE, GIST, DFSP	28 134,72
	géfitinib	inhibiteur tyrosine kinase EGFR	cancer du poumon métastatique	26 993,76
	lapatinib	inhibiteur tyrosine kinase HER2/EGFR	cancer du sein métastatique	33 283,02
	crizotinib	inhibiteur tyrosine kinase ALK	cancer du poumon métastatique	66 494,28
	évérolimus	inhibiteur mTOR	cancer du sein métastatique cancer du rein métastatique cancer neuroendocrine métastatique	42 001,32

Tableau. * pour un poids de 60 kg ou une surface corporelle de 1,6 m² ; ** 4 injections seulement (entretien non compris) ; *** toujours administré en association au trastuzumab ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; LAL = leucémie aiguë lymphoblastique ; SHE/LCE = syndrome hyperéosinophilique leucémie chronique à éosinophiles ; GIST = *gastro-intestinal stromal tumor*, DFSP = dermatofibrosarcome *protuberans* (sarcome de Darier-Ferrand).

régulation d'enregistrer de façon conditionnelle les médicaments sur la base de critères de jugement intermédiaire (réponse complète histologique ou survie sans maladie plutôt que survie globale)¹⁴ ou encore de la procédure d'évaluation accélérée de la FDA permise par l'obtention du statut d'innovation thérapeutique de rupture (*breakthrough therapy designation*).¹⁵

La nécessité de récompenser l'innovation ?

Un autre point soulevé par l'industrie pharmaceutique pour justifier des

prix élevés serait la nécessité de récompenser l'innovation et l'efficacité. Cependant, une étude nord-américaine récente portant sur 51 nouvelles molécules enregistrées en oncologie par la FDA entre 2009 et 2013 n'a pas retrouvé d'association significative entre le caractère innovant ou l'activité antitumorale et le prix.¹⁶

Un « marché » rétréci ?

Enfin, une explication récemment avancée tient au rétrécissement du marché qui serait lié à l'émergence de la segmentation génomique des

cancers et à la médecine de précision, où les thérapeutiques ciblées ne sont appliquées qu'à des petites populations de tumeurs porteuses d'anomalies moléculaires spécifiques, ce qui justifierait des prix élevés compensatoires. Cependant, ce concept de médecine de précision peut également conduire à l'extension inattendue des indications lorsqu'une même anomalie génomique est trouvée, à faible fréquence, certes, mais dans de nombreux types tumoraux. Enfin, des immunothérapies d'émergence récente qui, à l'inverse des traite- >>>

ments ciblés, multiplient les indications dans un large panel de cancers et de façon non restreinte par des anomalies moléculaires, battent des records de prix.

La conclusion est donc plutôt que les industriels déterminent le prix des médicaments essentiellement sur la base de ce que le marché local peut tolérer. Cette hypothèse est renforcée par une étude récente qui a examiné les prix de 31 médicaments anticancéreux dans 16 pays européens, plus la Nouvelle-Zélande et l'Australie et trouve des variations pouvant aller jusqu'à 388 %, en soulignant au passage l'opacité de la procédure de fixation des prix elle-même !¹⁷

Quelles solutions sont envisageables ?

Quel type d'évaluation ?

En France, la fixation du prix vient après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et est de la responsabilité du Comité économique des médicaments et des produits de santé (CEPS), sur la base de l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) déterminée par la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé. Il s'agit donc d'une procédure qui s'appuie principalement sur la valeur du médicament et son utilité clinique supposée. Cela constitue un élément très positif, qu'il faut continuer à améliorer, et de ce point de vue la **disponibilité** d'échelles standardisées d'évaluation du bénéfice clinique par les principales sociétés savantes d'oncologie, européenne (ESMO) et nord-américaine (ASCO), devrait être un outil d'intérêt.^{18, 19}

Cependant, si une évaluation précise du bénéfice clinique est essentielle pour pouvoir juger de la pertinence de son remboursement et peut avoir une utilité dans la discussion du prix, elle ne peut en aucun cas être l'élément déterminant de la fixation de ce prix. En effet, conférer aux médicaments les plus performants, et donc les plus utiles, les prix les plus élevés pourrait conduire à rendre problématique leur nécessaire accès universel.

Depuis peu, la procédure française prend également en compte une analyse médico-économique fournie par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Cependant, à la différence du NICE britannique, cette évaluation n'est pas l'élément central qui décide ou non du remboursement. Finalement, la procédure aboutit à la fixation d'un prix public et donc d'un remboursement par l'assurance maladie.


Par ailleurs, si le médicament est réservé à l'usage hospitalier – une situation de moins en moins fréquente avec le développement des thérapies orales –, il peut être inscrit, s'il est jugé « innovant » (avec une ASMR suffisamment importante) sur une « liste en sus » (de la facturation du séjour, ou « groupe homogène de séjour » [GHS]), ce qui permet le remboursement à 100 % à l'hôpital prescripteur. Cela permet d'assurer l'accès à l'innovation sans grever démesurément le budget de l'hôpital en question. L'élément notable de ce processus complexe est que l'étape pratique et ultime de fixation du prix se fait dans un face-à-face entre l'administration publique et l'industriel sous le sceau de l'opacité la plus totale : opacité sur les coûts de R&D du médicament candidat, opacité sur les termes de la négociation, et en l'absence de tout représentant des médecins et des patients.

Une transparence nécessaire

L'un des éléments clefs de toute réforme à venir est donc l'obtention de la part des industriels de la transparence sur les coûts de R&D des médicaments. Cette information permettrait de prendre en compte les investissements réels dans ce domaine, mais aussi la contribution d'un financement public lorsque celui-ci a participé à la recherche ou à des étapes du développement thérapeutique, et donc d'aboutir à la définition d'un prix juste et équitable. Il faut noter qu'une telle approche, loin d'être maximaliste, est actuellement sérieusement considérée par de nombreux États des États-Unis, certains proposant même de rendre publics les

profits effectivement réalisés par les compagnies pharmaceutiques, pour rendre l'évaluation encore plus transparente.²⁰ La transparence doit également concerner la procédure permettant de définir les prix en y associant des représentants des médecins et des patients. La tenue récente d'un débat public autour de cette question, le 28 janvier 2016 à l'institut Paoli-Calmettes de Marseille, a permis de constater l'intérêt d'une confrontation démocratique **sur le sujet.**^e

TOUS LES PAYS DEVRAIENT AVOIR ACCÈS À L'INNOVATION

Au-delà de la situation française, il est nécessaire de réfléchir également à des solutions permettant l'accès de tous les pays, quel que soit leur niveau de développement économique, aux innovations thérapeutiques. Il n'existe aucune justification acceptable sur le plan éthique à ce que la guérison d'un cancer du sein HER2-positif grâce au trastuzumab ne soit pas possible dans un pays du tiers-monde et même dans certains pays européens selon une récente étude de l'ESMO.¹⁸ De la même façon on souhaiterait que le bénéfice de l'imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique ne soit pas limité aux seuls malades des pays à haut niveau de ressources. Parmi les outils disponibles dans ce domaine, la licence obligatoire, qui permet de produire et d'utiliser biosimilaires et génériques avant la date d'expiration du brevet, doit être utilisée chaque fois que nécessaires, dès lors que l'accès aux médicaments indispensables est remis en cause par les prix exigés. 

RÉSUMÉ MÉDICAMENTS DU CANCER : LES RAISONS DE LA COLÈRE

L'émergence récente de thérapeutiques innovantes en cancérologie s'accompagne d'une inquiétude croissante concernant l'augmentation parallèle de leur prix. Cette inflation rapide, déjà à l'origine, aux États-Unis, d'inégalités patentes dans l'accès aux soins et du phénomène de toxicité financière des anticancéreux, pourrait à brève échéance augmenter de façon dangereuse les contraintes financières pesant sur notre système d'assurance sociale. Alors que les prix élevés sont présentés par l'industrie comme inéluctablement rattachés aux coûts majeurs en recherche et développement, les changements de paradigmes récents dans ce domaine (identification rationalisée

et souvent académique des cibles d'intérêt, procédures d'enregistrement accéléré ou conditionnel, indication trans-organes favorisée par la médecine de précision, et développement très large des approches d'immunothérapie) remettent en cause ces arguments. Dans ce contexte, les médecins comme la société civile et les patients réclament que soit défini de façon transparente un juste prix de ces innovations thérapeutiques.

SUMMARY CANCER MEDICINES: REASONS FOR ANGER

The recent emergence of innovative therapeutics in oncology parallels growing concerns about their soaring prices. In the USA, this rapid inflation has already resulted in

major inequalities in the access to cancer care and in the development of the so-called "financial toxicity", whereas in France it could dangerously threaten the social insurance system. According to the pharmaceutical industries, high prices are primarily justified by major investments in research and development but recent paradigmatic changes in this sector (rationalization of target identification, frequently originating from academic research teams, accelerated or conditional registration procedures, precision medicine with molecular-driven rather than histology-based indication, and large dissemination of immunotherapies) are challenging such a perspective. In this context, physicians, civil society and patients are increasingly supporting transparency in a fair process of drug pricing.

RÉFÉRENCES

1. IMS Health Institute. Developments in cancer treatments, market dynamics, patient access and value: Global Oncology Trend Report 2015. <http://bit.ly/2iNoo5r>
2. Savage P, Mahmoud S. Development and economic trends in cancer therapeutic drugs: a 5-year update 2010-2014. *Br J Cancer* 2015;112:1037-41.
3. Saltz LB. Perspectives on cost and value in cancer care. *JAMA Oncol* 2016;2:19-21.
4. Obama B. United States health care reform: progress to date and next steps. *JAMA* 2016;316:525-32.
5. Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:380-6.
6. Ades F, Senterre C, Zardavas D, et al. An exploratory analysis of the factors leading to delays in cancer drug reimbursement in the European Union: the trastuzumab case. *Eur J Cancer* 2014;50:3089-97.
7. Experts in chronic myeloid leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013;121:4439-42.
8. Tefferi A, Kantarjian H, Rajkumar SV, et al. In support of a patient-driven initiative and petition to lower the high price of cancer drugs. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 996-1000.
9. Gonçalves A, Maraninchi D, Vernant JP. Challenging the soaring price of cancer medicines: a call for equity and transparency. *Ann Oncol* 2016;27:1812-3.
10. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *BMJ* 2012;345: e4348.
11. Gagnon MA, Lexchin J. The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States. *PLOS Med* 2008;5:e1.
12. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
13. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-44.
14. Prowell TM, Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2438-41.
15. Shea M, Ostermann L, Hohman R, et al. Regulatory watch: Impact of breakthrough therapy designation on cancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:152.
16. Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol* 2015;1:539-40.
17. Vogler S, Vitry A, Babar ZU. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 2016;17:39-47.
18. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-73.
19. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 2015;33:2563-77.
20. Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. State initiatives to control medication costs--can transparency legislation help? *N Engl J Med* 2016;374:2301-4.