

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 novembre 2014
Par M. Patrick AMBERG**

**Méthodes d'étude en pharmaco-économie et accès au marché, l'exemple
de l'ipilimumab (YERVOY®)**

Membres du jury :

Président : TARTAR André, Professeur à la faculté de Pharmacie Lille 2

Assesseur : SERGHERAERT Éric, Professeur à la faculté de Pharmacie Lille 2

Membre extérieur : VIEU Laurine, Pricing Manager chez Sanofi



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-------------|------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BAILLEUL | François | Pharmacognosie |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Chimie Thérapeutique 1 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Chimie Thérapeutique 2 |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie Générale |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie Générale |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |

| | | | |
|-------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Mlle | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GESQUIERE | Jean-Claude | Chimie Organique |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| Mme | GRAS | Hélène | Chimie Thérapeutique 3 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie thérapeutique 2 |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY – MAILLOLS | Anne Catherine | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mlle | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |
| M | TARTAR | André | Chimie Organique |
| M. | VACCHER | Claude | Chimie Analytique |
| <hr/> | | | |
| M. | MILLET | Régis | Chimie Thérapeutique (ICPAL) |

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|-------|------------|----------|--------------------------|
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| M. | BRUNET | Claude | Pharmacologie |
| Mme | CAPRON | Monique | Immunologie |
| M. | DECAUDIN | Bertrand | Pharmacie Galénique |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| M. | DUBREUIL | Luc | Bactériologie |
| M. | DUTHILLEUL | Patrick | Hématologie |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| <hr/> | | | |
| M. | DEPREUX | Patrick | Chimie Organique (ICPAL) |

Liste des Maitres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-------------|--------------|------------------------------|
| Mme | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique 2 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| M. | BEGHYN | Terence | Chimie Thérapeutique 3 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| Mme | CACHERA | Claude | Biochimie |
| M. | CARATO | Pascal | Chimie Thérapeutique 2 |

| | | | |
|-------|---------------|------------------|-------------------------------------|
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mlle | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mlle | CHARTON | Julie | Chimie Organique |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mlle | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| Melle | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| M. | FARCE | Amaury | Chimie Thérapeutique 2 |
| Mlle | FLIPO | Marion | Chimie Organique |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| M. | GELEZ | Philippe | Biomathématiques |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mlle | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique 1 |
| Mlle | LEONHARD | Julie | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | LORIN-LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| M. | MOUTON | Nicolas | Physique |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NEUT | Christel | Bactériologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Melle | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| M. | SERGHERAERT | Eric | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mlle | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| Mme | THUILLIER | Pascale | Hématologie |
| Mme | VANHOUTTE | Geneviève | Biochimie |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie Thérapeutique 1 |
| M. | FURMAN | Christophe | Pharmacobiochimie (ICPAL) |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Chimie Organique (ICPAL) |

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |

Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|---------|-------------------------------------|
| Mme | MAYES | Martine | Anglais |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et déontologie pharmaceutique |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------|--------|-------------------------------------|
| M. | ABADIE | Eric | Droit et déontologie pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|-----------|---------------------------------------|
| Mme | BERTOUX | Elisabeth | Pharmacie Clinique - Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| M. | FIEVET | Pierre | Information Médicale |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | WATRELOS | Michel | Droit et déontologie pharmaceutique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-------|---------|---------------------|
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

Je remercie M. TARTAR, pour ses conseils, son temps et son soutien qui m'ont permis non seulement de finir cette thèse et ma scolarité, mais également de bien démarrer ma vie professionnelle.

Je remercie M. SERGHERAERT, pour sa participation, et son encadrement et sa disponibilité pour ses étudiants (y compris et surtout une fois sortis de la faculté !).

Je remercie Laurine VIEU, d'avoir accepté de venir jusqu'à Lille pour m'aider à terminer ma scolarité ; je suis ravi de l'avoir rencontrée chez Michel Dyens & Co, et j'espère pouvoir la suivre encore longtemps pour sa brillante carrière à venir.

Je remercie mes parents, pour leur soutien, et la chance qu'ils m'ont donnée de pouvoir faire dans la vie ce que je voulais vraiment faire.

Je remercie Alice, pour ses nombreux encouragements pour m'aider à finir cette thèse, pour sa présence, et pour tout ce qu'elle fait dans la vie en général qui contribue à rendre la mienne plus belle.

Je remercie, enfin, tous mes amis qui m'auront permis de toujours garder le sourire, que ce soit à Lille, Bordeaux ou Paris.

I. Table des matières

| | | |
|------|---|----|
| I. | Introduction..... | 9 |
| II. | La pharmaco-économie..... | 11 |
| | A.Nécessité de la pharmaco-économie..... | 11 |
| | 1.Un besoin économique | 11 |
| | 2.Une nécessité médicale..... | 16 |
| | B.Les « unités de mesures » | 19 |
| | 1.Les coûts directs, les coûts indirects, les coûts intangibles | 19 |
| | 2.L'interprétation de ces coûts | 23 |
| | C.Les différents modèles d'évaluation..... | 29 |
| | 1.Evaluation du coût de la maladie | 29 |
| | 2.Analyse de minimisation des coûts | 29 |
| | 3.Analyse coût-efficacité | 30 |
| | 4.Analyse coût-utilité..... | 31 |
| | 5.Analyse coût bénéfice..... | 31 |
| III. | YERVOY® : une prise en charge thérapeutique qui varie en Europe | 33 |
| | A.Indication et mécanisme d'action..... | 33 |
| | 1.Le mélanome rapport de la HAS en 2012 (HAS, 2012) | 33 |
| | 2.Mécanisme d'action | 37 |
| | B.2 ^{ème} intention en France..... | 40 |
| | 1.Prise en charge des médicaments en ville et à l'hôpital | 40 |
| | 2.L'avis sur le YERVOY | 48 |
| | C.Non recommandé au Royaume-Unis..... | 58 |
| | 1.Procédure d'évaluation par le NICE..... | 58 |
| | 2.L'avis sur le YERVOY | 62 |
| IV. | Conclusion..... | 70 |
| V. | Bibliographie..... | 72 |

I. Introduction



Voilà effectivement des années que l'on nous parle de trou de la sécurité sociale, à chaque fin d'année le déficit fait les gros titres et l'Etat semble incapable de pouvoir trouver un équilibre. Ce qu'il faut comprendre par ce « trou » de la sécurité sociale, c'est qu'il existe un déficit entre les recettes et les dépenses de l'Etat, et une partie de ce déséquilibre est imputable aux dépenses de santé.

La constatation est simple : les dépenses de santé augmentent plus vite que les recettes. Dès lors il apparaît évident que tous les besoins ne pourront pas être comblés. Trois solutions sont alors possibles :

1. Augmenter les recettes : augmenter la part du prix du médicament payée par le patient ou les taxes auprès des contribuables
2. Diminuer les dépenses : on réduit le nombre de prestations remboursées et l'accès aux soins
3. Améliorer l'efficacité des soins, proposer à efficacité équivalente les thérapies les moins coûteuses, afin d'avoir une prise en charge maximale de la population pour un même budget.

La solution n°3 semble être la solution la plus logique puisque la plus bénéfique à tous. Mais comment déterminer alors quel est le traitement le plus rentable ? C'est le rôle de la pharmaco-économie de permettre de répondre à cette question.

La pharmaco-économie peut se définir comme « l'évaluation de l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament ». Les analyses pharmaco-économiques vont permettre de répondre aux questions des décideurs de soins qui ont besoin de savoir quelles options thérapeutiques privilégier. Il existe donc un réel enjeu à la fois économique mais aussi médical derrière ces études

Pour autant, les « payeurs de soins », ceux qui doivent gérer un budget ne sont pas les seuls qui doivent aujourd'hui se former à la pharmaco-économie et maîtriser ces outils. Il est important également pour les pharmaciens et les médecins de comprendre ces études et de pouvoir les critiquer afin de pouvoir prendre une décision éclairée quant à la prise en charge d'un patient. Certains professionnels de santé peuvent penser que parler d'argent face à la vie d'un malade est contraire à l'éthique. Mais la limitation budgétaire est une réalité et ne pas vouloir/pouvoir mettre de limites aux prix de traitement d'un patients que l'on a devant soi, pourra empêcher la prise en charge de celui qui arrivera plus tard. Il est donc du devoir du professionnel de santé de comprendre ces études afin de ne pas contribuer au gaspillage des ressources limitées.

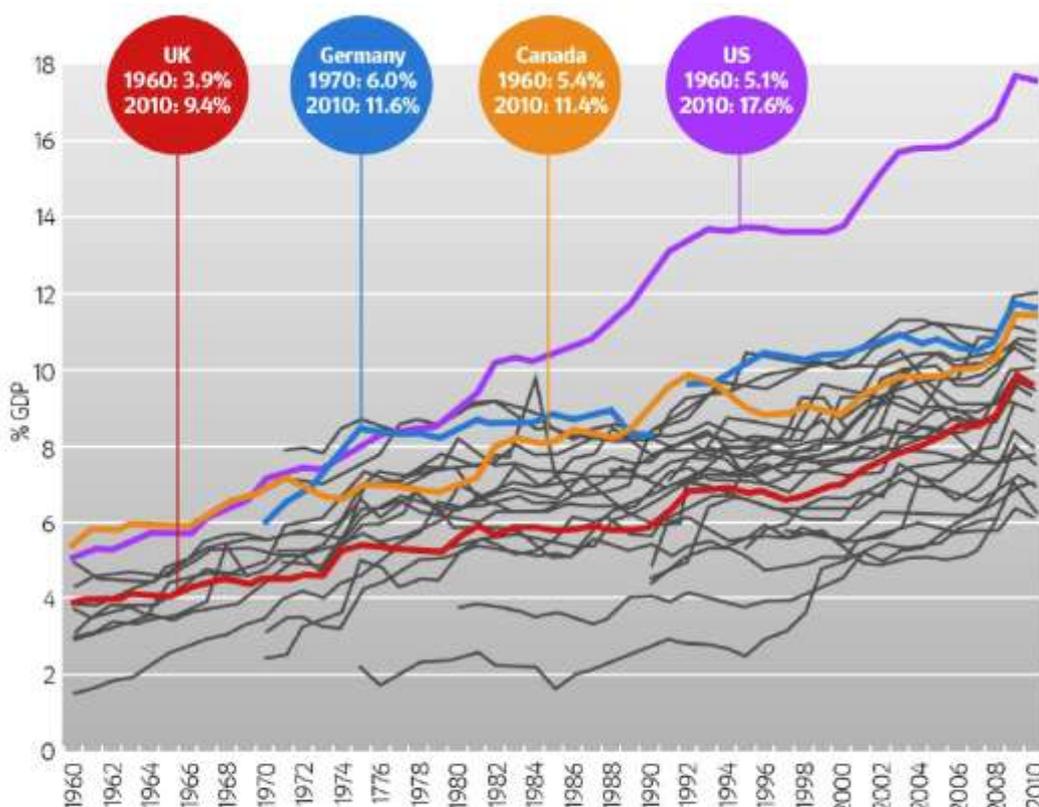
« Quel est alors le rôle de la pharmaco-économie et son poids sur l'accès au marché des médicaments ? » afin de tenter de répondre à cette question, il convient de définir la pharmaco-économie, puis nous étudierons le cas de la prise en charge en France et au Royaume-Uni, du YERVOY[®], un traitement du mélanome cutanée particulièrement couteux.

II. La pharmaco-économie

A. Nécessité de la pharmaco-économie

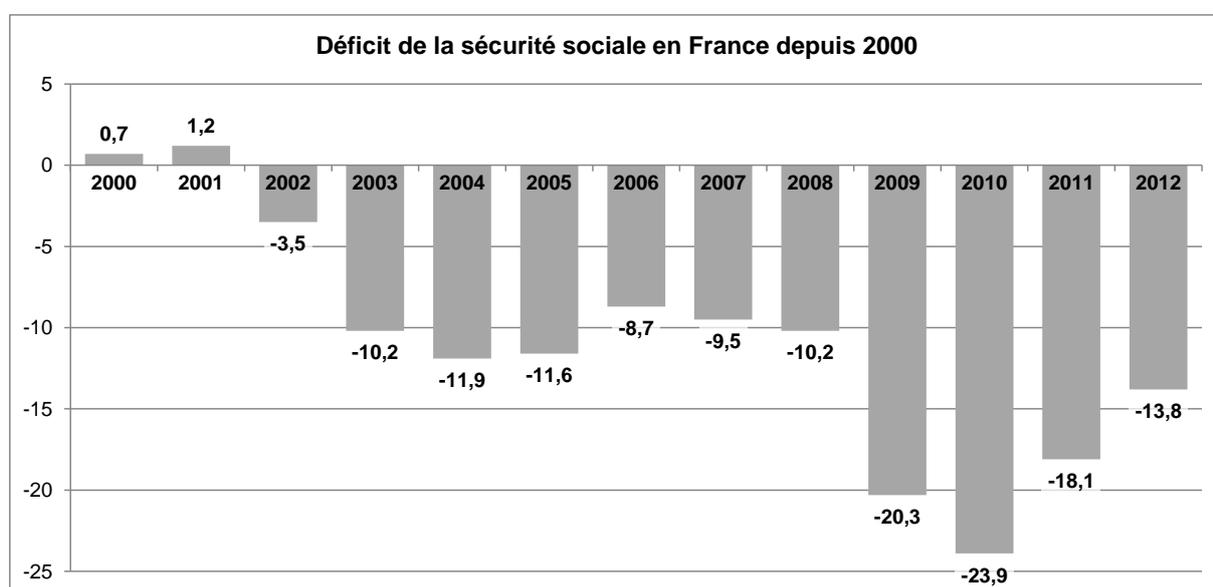
1. Un besoin économique

Il convenait de démarrer cette thèse sur l'utilité de la pharmaco-économie aujourd'hui. Il ne s'agit pas d'une activité qui a vu le jour avec l'apparition des premiers laboratoires pharmaceutique de l'après-guerre ; pourtant tous possèdent aujourd'hui un service dédié. Au fil du temps l'intégration de cette matière au sein des laboratoires et apparue comme inévitable et indispensable. La pharmaco-économie est apparue avec les premiers déficits des caisses d'assurances maladie ; et ce dès les années 60 pour des pays comme le Royaume-Uni par exemple pour lequel l'enveloppe allouée aux dépenses de santé est fixe et ne sera pas dépassée (JAISSON-HOT, et al., 2003). L'évolution des dépenses en santé, exprimées en pourcentage du PIB, illustre bien le besoin actuel de devoir faire un choix, celles-ci n'ont eu de cesse d'augmenter à un rythme tellement important que si nous continuions à ce rythme, elles atteindraient 100% du PIB des USA en 2082 (Appleby, 2012). Une telle augmentation va devoir s'arrêter et une allocation des ressources devra être faite.



En France, son intégration est plus récente. Dans notre pays, la Sécurité Sociale est financée par les cotisations salariales ; son déficit est apparu avec la crise économique de 73 et l'augmentation très importante du chômage. Si l'emploi, et

donc les sources de financement de l'assurance maladie diminuent, les dépenses augmentant créent alors un déficit. L'Etat va alors combler ce « trou » de la sécurité sociale, limitant ainsi l'intérêt pour notre pays de recourir aux analyses pharmaco-économiques pour maîtriser son budget. Au fil du temps, le déficit a continué à croître, et l'Etat a continué de combler ce déficit. En 1996, il est apparu évident pour l'Etat qu'il jouait un rôle trop important dans le financement de la sécurité sociale pour ne pas avoir un rôle à jouer dans la régulation des prix. Les ordonnances Juppé ont alors mis en place la loi de financement de la sécurité sociale, et en 1997, le Décret n°97-1275 du 29 décembre 1997 met en place le CEPS. Aujourd'hui le déficit est tel (€14.7 milliard selon le rapport annuel de la cour des comptes 2012 au lieu des €13.8 milliard annoncés) que l'Etat se voit contraint d'exercer une pression de plus en plus importante pour contrôler le prix des médicaments (Cour des comptes, 2012, p. 42).



A l'origine de la pharmaco-économie, on retrouve donc la politique de financement de la santé par les Etats. Les dépenses continuant de croître (par l'amélioration de l'accès aux soins, l'apparition de thérapies plus coûteuses, l'augmentation du nombre de maladies prises en charge...) un arbitrage est devenu nécessaire dans le domaine de la santé et le choix de priorités en matière de politique de santé publique devait se faire en considérant non seulement les conséquences médicales des différentes stratégies mais aussi leur coût (coût généré et coût évité) (JAISSON-HOT, et al., 2003).

L'enjeu de la pharmaco-économie est donc avant tout un enjeu politique, les gouvernements ayant la responsabilité de garantir l'accès aux soins pour le plus grand nombre. Ce besoin se fait de plus en plus ressentir comme le souligne le décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé qui va imposer l'étude médico-économique de plus en plus fréquemment :

« [...] Une évaluation médico-économique est requise lorsqu'un produit de santé présente une amélioration du service attendu ou une amélioration du service médical rendu élevée et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. Cette évaluation intervient au moment du dépôt de la demande d'inscription au remboursement ou lors de son renouvellement. La commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la Haute Autorité de santé émet un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge du produit sur la base de critères définis par le décret. Cet avis, public, est soumis à une procédure contradictoire et transmis au comité économique des produits de santé (CEPS) [...] »

Les gouvernements ont créé des agences pour gérer ces problèmes de prix des produits de santé (CEPS en France, IQWiG en Allemagne, NICE au Royaume-Uni...). Aujourd'hui ces agences font peser ces contraintes gouvernementales sur les industries de santé.

L'industrie pharmaceutique quant à elle, reste une industrie en quête de rentabilité. De nos jours pour augmenter cette rentabilité et voir ses produits plus prescrits, il est devenu plus avantageux de démontrer une efficacité qu'une « simple » supériorité clinique. Par exemple, on se souvient de la décision du NICE de refuser l'usage du Ranibizumab (LUCENTIS®) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique son coût étant trop élevé dans cette pathologie, par rapport au traitement de référence qui est la photo-coagulation laser (ICER estimé par le NICE à £44,400 par QALYs) (NICE, Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema, 2011).

Les laboratoires se retrouvent alors contraints de développer leur service d'évaluation économique. Ainsi dès 1986, apparaissait, au sein du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP), un groupe de travail et d'évaluation économique du médicament (L'Express, 1997). Et depuis 1994, il existe un accord-cadre entre le syndicat de l'industrie pharmaceutique LEEM et le comité économique des produits de santé (CEPS) modifié au 5 décembre 2012 :

« Considérant que l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale prévoit la possibilité qu'un accord précise le cadre des conventions déterminant les relations entre le comité et chacune des entreprises exploitant des médicaments visés à l'article L. 162-16-4 »

L'article premier de cette convention prévoit notamment que :

« Les représentants des Entreprises du médicament faciliteront l'accès des membres du Comité aux informations professionnelles à la disposition des entreprises, en particulier sur des supports informatiques.

*Ils poursuivront, sur support papier et sur support informatique, la communication des relevés d'informations professionnelles dont la profession détient la maîtrise d'œuvre, en particulier les statistiques réalisées sous l'égide du groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (GERS), tant pour les ventes en officine que pour les ventes aux établissements de santé. En outre, afin de permettre l'établissement de prévisions par le comité, celui-ci est tenu informé, au terme de chaque trimestre, des **déclarations trimestrielles des ventes en volume (nombre d'UCD) et en valeur (CAHT par UCD) aux établissements de santé** que les entreprises conventionnées s'engagent à effectuer auprès du GERS sur la base de la convention conclue entre ce dernier et le comité. Les déclarations trimestrielles des ventes seront faites aussi bien pour les médicaments bénéficiant d'une ATU que pour les médicaments ayant obtenu leur AMM, y compris pour les orphelins et que les entreprises soient ou non adhérentes au GERS »*

Via cet accord, le CEPS est donc pleinement informé des ventes de médicaments sur le territoire français, et possède les arguments nécessaires lors de la négociation des prix qu'il entreprend avec les laboratoires pharmaceutiques. Dès lors il devient important pour les laboratoires de démontrer que les sommes dépensées par l'Etat pour rembourser la prescription de certains médicaments aboutissent à des économies dans d'autres domaines.

Par exemple, une étude comparative de coût-efficacité a été réalisée pour comparer différents antibiotiques dans le traitement des infections des voies respiratoires inférieures (Lavoie, Blais, Castilloux, Scalera, & LeLorier, 2005). L'étude a dans un premier temps comparé l'efficacité de différents traitements antibiotiques : l'azithromycine, la clarithromycine, et la ciprofloxacine étaient étudiées en priorité et une catégorie « autres » regroupait l'amoxicilline/acide clavulanique, le cefaclor, le cefprozil, le cefuroxime et l'ofloxacine. L'étude a étudié 3610 épisodes d'infection des voies respiratoires inférieures et considérait comme « échec de la thérapie » :

- La prescription d'un autre antibiotique
- Une hospitalisation, ou prise en charge en urgences pour un problème d'infection des voies respiratoires inférieures
- Le décès dans les 20 jours suivant la délivrance du 1^{er} antibiotique

L'étude a conclu que d'un point de vue clinique, le risque d'échec de la thérapie antibiotique était similaire entre les différents traitements ; ce qui justifiait d'après les auteurs de pouvoir alors comparer les différents traitements d'un point de vue purement économique.

| Complete Model | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| | Adjusted Treatment Failure Ratios | 95 % C.I. |
| Antibiotics | | |
| Azithromycin | Reference | |
| Clarithromycin | 1.14 | (0.87, 1.50) |
| Ciprofloxacin | 1.28 | (0.92, 1.78) |
| Other§ | 1.11 | (0.86, 1.44) |
| Age | | |
| 16-24 | Reference | |
| 25-39 | 1.40 | (0.96, 2.06) |
| ≥ 40 | 1.18 | (0.81, 1.72) |
| Gender | | |
| Female | Reference | |
| Male | 1.10 | (0.90, 1.34) |
| Oral corticosteroids** | | |
| 0 | Reference | |
| ≥ 1 | 1.41 | (1.12, 1.77) |
| Inhaled corticosteroids** | | |
| 0 | Reference | |
| 1-6 | 0.91 | (0.75, 1.11) |
| ≥ 7 | 1.06 | (0.78, 1.44) |
| Medical outpatient visits** | | |
| 0 | Reference | |
| 1-12 | 0.33 | (0.63, 2.82) |
| ≥ 13 | 1.96 | (0.91, 4.20) |
| ER visits** | | |
| 0 | Reference | |
| ≥ 1 | 1.17 | (0.97, 1.40) |
| Hospitalisation days** | | |
| 0 | Reference | |
| 1 | 0.94 | (0.74, 1.19) |
| ≥ 2 | 1.03 | (0.84, 1.26) |

§ Other second line antibiotics (amoxicillin/clavulanic acid, cefaclor, cefprozil, cefuroxime axetil and ofloxacin)

** Assessed within the year preceding the episode of LRTI

Et sous ce nouveau point de vue économique, les résultats se montrent significativement en faveur de l'azithromycine :

| Antibiotics | Mean dispensed prescription cost (SD) | Incremental cost: Azithromycin as reference | 95% C.I. for multiple comparisons** |
|----------------|---------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Azithromycin | \$28.91 (\$2.84) | Reference | Reference |
| Clarithromycin | \$34.32 (\$12.50) | \$5.41 | \$3.83; \$7.00 |
| Ciprofloxacin | \$47.39 (\$8.67) | \$18.48 | \$16.50; \$20.45 |
| Other§ | \$37.62 (\$14.05) | \$8.71 | \$7.24; \$10.18 |

§Other second line antibiotics (amoxicillin/clavulanic acid, cefaclor, cefprozil, cefuroxime axetil and ofloxacin)

**A confidence interval not including 0 means that the cost of the antibiotic is statistically higher than the cost of azithromycin.

L'étude se montre donc clairement en faveur de l'azithromycine, ce qui constitue un argument de poids pour les laboratoires qui la commercialisent, puisqu'ils pourront alors faire valoir un traitement à l'efficacité équivalente, mais qui coutera moins cher à la sécurité sociale. Mais L'intérêt des études pharmaco-économiques, n'est pas uniquement mathématique, il s'agit aussi d'une nécessité médicale.

2. Une nécessité médicale

La pharmaco-économie n'est pas qu'une affaire de chiffres et de budget ; mieux répartir les ressources est une priorité pour favoriser l'accès aux soins. Introduisons ce concept par un exemple (CHU Tourcoing, 2002):

Soit 10 traitements d'efficacité, de coûts et de populations-cibles donnés :

| Traitement | Bénéfice en mois | | Nombre de Patients |
|------------|------------------|---------------|--------------------|
| | de vie gagnés | Coût en euros | |
| 1 | 9,5 | 3000 | 20 |
| 2 | 9,0 | 3800 | 15 |
| 3 | 8,6 | 2300 | 30 |
| 4 | 8,3 | 1000 | 5 |
| 5 | 7,5 | 5200 | 70 |
| 6 | 6,8 | 950 | 40 |
| 7 | 5,4 | 3000 | 84 |
| 8 | 4,3 | 2200 | 18 |
| 9 | 4,0 | 875 | 65 |
| 10 | 3,8 | 300 | 50 |

Mettons-nous à la place d'un « décideur » qui dispose d'une enveloppe de 600 000 euros, pour prendre en charge cette population. On se rend compte premièrement qu'il n'est pas possible avec ce budget de traiter toute la population, car offrir un traitement à tous coûterait 956 475 euros.

| Traitement | Individu | | Population | | |
|--------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------------------------|---------------|
| | Bénéfice en mois de vie gagnés | Coût en euros | Nombre de Patients | Bénéfice en mois de vie gagnés | Coût en euros |
| 1 | 9,5 | 3000 | 20 | 190 | 60000 |
| 2 | 9,0 | 3800 | 15 | 135 | 57000 |
| 3 | 8,6 | 2300 | 30 | 258 | 69000 |
| 4 | 8,3 | 1000 | 5 | 42 | 5000 |
| 5 | 7,5 | 5200 | 70 | 525 | 364000 |
| 6 | 6,8 | 950 | 40 | 272 | 38000 |
| 7 | 5,4 | 3000 | 84 | 454 | 252000 |
| 8 | 4,3 | 2200 | 18 | 77 | 39600 |
| 9 | 4,0 | 875 | 65 | 260 | 56875 |
| 10 | 3,8 | 300 | 50 | 190 | 15000 |
| Total | | | | | 956475 |

Un premier raisonnement consisterait à choisir de financer les traitements les plus efficaces, soit les traitements allant du numéro 1 à 6, qui vont consommer la quasi-totalité du budget :

| Traitement | Individu | | Population | | |
|--------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------------------------|---------------|
| | Bénéfice en mois de vie gagnés | Coût en euros | Nombre de Patients | Bénéfice en mois de vie gagnés | Coût en euros |
| 1 | 9,5 | 3000 | 20 | 190 | 60000 |
| 2 | 9,0 | 3800 | 15 | 135 | 57000 |
| 3 | 8,6 | 2300 | 30 | 258 | 69000 |
| 4 | 8,3 | 1000 | 5 | 42 | 5000 |
| 5 | 7,5 | 5200 | 70 | 525 | 364000 |
| 6 | 6,8 | 950 | 40 | 272 | 38000 |
| Total | | | 180 | 1422 | 593000 |

Ainsi cette décision nous permettra de traiter 180 patients, pour 593 000 euros et de faire gagner à la population 1422 mois de vie supplémentaires, soit en moyenne 7.9 mois par patients.

Une autre stratégie pourrait consister à privilégier les traitements qui sont les plus coût-efficaces :

| Traitement | Individu | | Population | | | Mois de vie sauvés avec 1000 euros |
|--------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------------------------|---------------|------------------------------------|
| | Bénéfice en mois de vie gagnés | Coût en euros | Nombre de Patients | Bénéfice en mois de vie gagnés | Coût en euros | |
| 1 | 9,5 | 3000 | 20 | 190 | 60000 | 3,17 |
| 2 | 9,0 | 3800 | 15 | 135 | 57000 | 2,37 |
| 3 | 8,6 | 2300 | 30 | 258 | 69000 | 3,74 |
| 4 | 8,3 | 1000 | 5 | 42 | 5000 | 8,30 |
| 5 | 7,5 | 5200 | 70 | 525 | 364000 | 1,44 |
| 6 | 6,8 | 950 | 40 | 272 | 38000 | 7,16 |
| 7 | 5,4 | 3000 | 84 | 454 | 252000 | 1,80 |
| 8 | 4,3 | 2200 | 18 | 77 | 39600 | 1,95 |
| 9 | 4,0 | 875 | 65 | 260 | 56875 | 4,57 |
| 10 | 3,8 | 300 | 50 | 190 | 15000 | 12,67 |
| Total | | | | | 956475 | |

On se rend compte alors que c'est le traitement numéro 10 qui bien que n'améliorant la survie que de 3.8 est le plus coût-efficace, compte tenu de son prix très faible, et suivent alors les traitements 4, 6. Si l'on reclasse ces traitements en fonction de leur efficacité économique, il apparaît alors la chose suivante :

| Traitement | Individu | | Population | | | Mois de vie sauvés avec 1000 euros |
|--------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------------------------|---------------|------------------------------------|
| | Bénéfice en mois de vie gagnés | Coût en euros | Nombre de Patients | Bénéfice en mois de vie gagnés | Coût en euros | |
| 10 | 3,8 | 300 | 50 | 190 | 15000 | 12,67 |
| 4 | 8,3 | 1000 | 5 | 42 | 5000 | 8,30 |
| 6 | 6,8 | 950 | 40 | 272 | 38000 | 7,16 |
| 9 | 4,0 | 875 | 65 | 260 | 56875 | 4,57 |
| 3 | 8,6 | 2300 | 30 | 258 | 69000 | 3,74 |
| 1 | 9,5 | 3000 | 20 | 190 | 60000 | 3,17 |
| 2 | 9,0 | 3800 | 15 | 135 | 57000 | 2,37 |
| 8 | 4,3 | 2200 | 18 | 77 | 39600 | 1,95 |
| 7 | 5,4 | 3000 | 84 | 454 | 252000 | 1,80 |
| Total | | | 327 | 1878 | 592475 | |

Il devient possible avec 600 000 euros de prendre en charge toutes les thérapies sauf la numéro 5, ce qui permet de traiter 327 patients et faisant gagner à la population 1878 mois de vie supplémentaires ; soit en moyenne 5.7 mois par patients.

A travers cet exemple on se rend bien compte des conséquences médicales que peuvent avoir les études pharmaco-économiques. Nous avons évoqué précédemment le refus du NICE de prendre en charge le LUCENTIS® laser dans le traitement de la rétinopathie diabétique. Cette décision du NICE qui doit gérer un budget limiter rend parfaitement compte de notre deuxième cas de figure. Le coût par QALY étant trop élevé, l'agence a alors décidé de ne pas prendre en charge le traitement. Pour autant le choix du NICE n'est pas aussi simpliste, s'il a refusé ce traitement c'est parce qu'il existait déjà une alternative thérapeutique, équivalente et moins onéreuse : la photo-coagulation laser (NICE, Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema, 2011).

Un des points forts de la pharmaco-économie est qu'elle va s'intéresser à des populations « non-contrôlées » c'est-à-dire hors d'essais cliniques. La discipline va retranscrire de la manière la plus fidèle possible la relation entre prestations de santé et dépenses publiques. Certes on s'intéresse alors aux dépenses, mais on les relie directement à un résultat clinique, aux conséquences des différents traitements sur la santé de la population.

Ces études vont permettre de répondre à un besoin médical, à savoir : comment prendre en charge la population de la manière la plus efficace possible. Elle ne va permettre pour autant de dire quel est le meilleur traitement, il s'agit d'un outil d'analyse et de réflexion parmi d'autres, qui va permettre d'aider les décideurs à faire un choix entre différentes stratégies thérapeutiques ; et pour cela il existe différentes unités de mesure.

B. Les « unités de mesures »

1. Les coûts directs, les coûts indirects, les coûts intangibles

Lorsque l'on s'intéresse maintenant aux méthodes de calculs en pharmacoeconomie on s'aperçoit que tous les coûts ne sont pas considérés de la même manière. Ils vont être séparés en 3 catégories principales :

- Les coûts directs

Il s'agit des dépenses directement imputables à la prise en charge thérapeutique du patient ; que celle-ci se fasse à l'hôpital ou en ambulatoire. Ces coûts peuvent être de nature médicale, par exemple : l'hospitalisation, les transfusions, les médicaments, les consultations, les examens, l'exploration médicale et l'imagerie ; et également de nature non médicale : Les transports, l'aide à domicile, les frais d'aménagement des habitations (Woronoff, Limat, & Husson, 2000).

- Les couts indirects

Il s'agit des coûts indirectement induits par la pathologie ou son traitement. Il peut s'agir par exemple de pertes de productivité liées à la maladie elle-même (exemple un congé maladie durant une grippe), ou bien au traitement (par exemple la fatigue lié au traitement par interférons). Ces coûts vont être comptabilisés qu'ils s'appliquent au malade ou à sa famille (par exemple, le placement en institution lié à la maladie de Parkinson, ou bien l'emploi d'une femme de ménage). Les coûts indirects sont très divers, et leur comptabilisation est souvent sujette à débat (Woronoff, Limat, & Husson, 2000).

- Les coûts intangibles

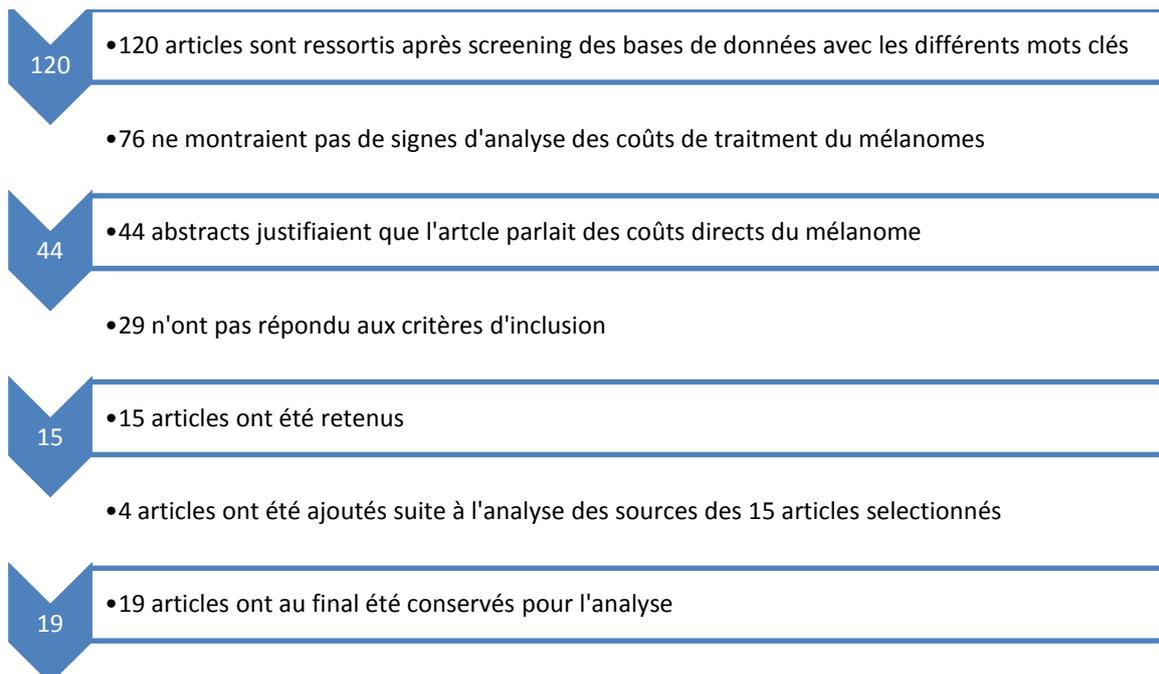
Il s'agit des conséquences psychologiques ou sociales induites par la pathologie ou son traitement. Ce sont des coûts qui sont rarement pris en considération étant donnée la difficulté de leur valorisation. Ils attribuent une valeur à l'altération de la qualité de vie du patient et de son entourage (Woronoff, Limat, & Husson, 2000).

La récupération de ces données concernant les coûts est essentielle, puisque ces chiffres vont être à la base de tous les calculs des études pharmaco-économiques ; il est donc nécessaire que ces données soient le plus fiable possible. Les coûts directs, qui pourtant sont les plus faciles à collecter, sont l'origine de variations très importantes qui auront un impact sur les futurs modèles.

Ainsi, dans une revue de la littérature de 1990 à 2011, Gery Guy et al ont cherché à examiner les coûts directs associés au traitement du mélanome (Guy, Donatus, Tangka, & Richardson, 2012). Pour cela ils ont réalisé une revue systématique de la littérature sur différentes bases de données : MEDLINE, Embase, CINHALL, et

Econlit, avec les termes suivants : « *skin cancer, cancer of the skin, skin neoplasms, melanoma, cost of illness, health care costs, direct service costs, health expenditures, economics, pharmacoeconomics, costs of treatment, costs, health care, economic analysis, expenditures, burden of illness, economic impact* » ; et auxquels s'ajoute une revue des articles cités en référence dans les revues identifiées.

Leur méthode leur a permis d'identifier 120 études, qui après analyse ont fait ressortir 15 articles pertinents, dont les sources ont permis d'ajouter 4 articles à cette sélection.



Parmi ces 19 études :

- 8 ont été réalisées aux Etats-Unis, 2 en Suède, 2 en Nouvelle-Zélande, 1 en Australie, 2 en Allemagne, 1 au Brésil, 1 en France, 1 en Espagne et 1 au Royaume-Uni.
- 17 prennent le point de vue du payeur et 2 de la société.
- 7 ont été publiées en 2009, 3 en 2008, 1 en 2010 et 8 entre 1998 et 2007
- Et enfin 8 études parmi ces 19 fournissaient les coûts directs en fonction des différents stades d'avancement du mélanome ; ces études sont représentées ci-dessous :

| Etudes | Stade | | | | |
|---------------------------------|--------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 0 | I | II | III | IV |
| Etudes US | | | | | |
| Tsao (1998) | NA | 2 169 | 5 463 | 69 006 | 70 231 |
| Hillner (2001) | NA | NA | NA | NA | 101 167 par cas |
| Davis (2009) | NA | NA | 31 032 | 68 220 | 152 244 |
| Alexandrescu (2009) | 992 | 3 351 | 14 733 | 36 111 | 34 103 |
| Selder (2010) | 8 930 | 14 499 | 26 667 | 31 778 | 39 631 |
| Yabrof (2008) | Local | Regional | Distant | | |
| Première année | 4 023 | 13 634 | 27 211 | | |
| Dernière année | 25 242 | 32 847 | 57 860 | | |
| Etudes non US | | | | | |
| (Espagne puis Brésil) | | | | | |
| Almazan-Fernandez (2009) | NA | NA | NA | 12 730 par cas | NA |
| Souza (2009) | | | | | |
| Assurance public | 338 | 700 | 999 | 27 189 | 28 141 |
| Assurance privée | 155 | 487 | 793 | 86 875 | 28 753 |

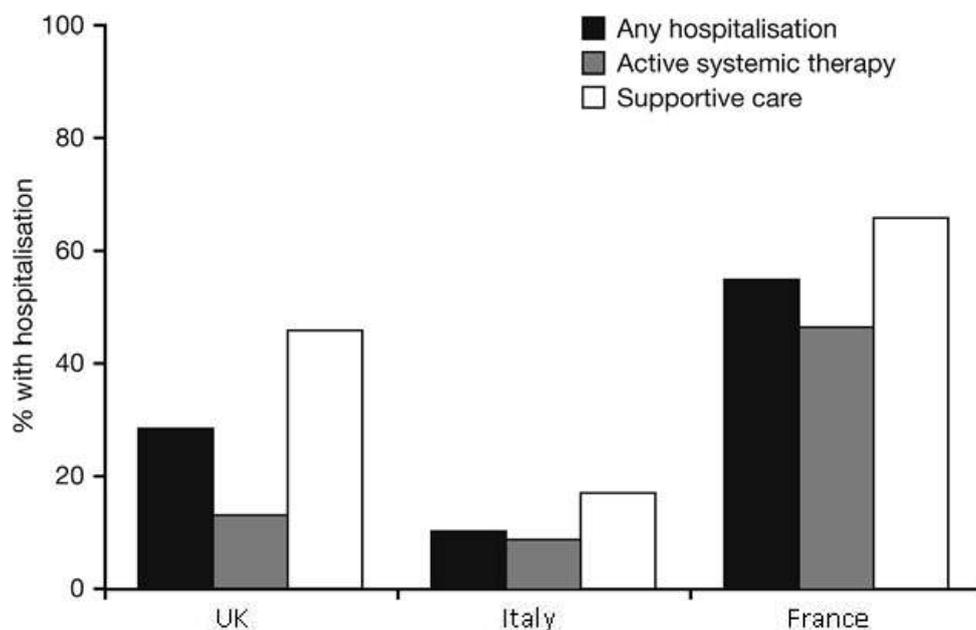
Dans l'exemple du mélanome, on remarque d'énormes différences dans les coûts de prise en charge du mélanome ; et ce même si l'on compare des études très similaires : Davis (2009), et Alexandrescu (2009) ont tous deux publié 2 études aux Etats-Unis en 2009, pourtant leurs évaluations économiques varient énormément.

Il semble donc exister de grandes difficultés à recueillir des informations sur les coûts et à savoir ce qui doit être comptabilisé. Si de nos jours les requis de l'AMM (Qualité, Sécurité, Efficacité) sont largement harmonisés au niveau global, il n'existe pas de « Standard Operating Procedure » pour les études économiques. De plus, si les études cliniques de l'AMM peuvent être internationales, la chose est plus compliquée pour les études économiques, qui visent à convaincre les payeurs, c'est-à-dire l'Etat, de l'intérêt économique d'un produit. Pourtant, les systèmes de santé et les prises en charge varient entre les pays, ce qui contraint les études pharmaco-économique à être spécifiques d'un pays. Si l'on prend une seconde fois le mélanome pour exemple ou peut se rendre compte de ces différences. Ainsi lors d'un même essai clinique (MELODY) les coûts de traitement du mélanome métastasé entre 3 pays Européens étaient différents (Johnston, et al., 2012). L'étude a été réalisée sur environ 3000 patients en Europe (Royaume-Uni, France, Italie)

| Characteristics of advanced melanoma patients in the United Kingdom (UK), Italy, and France. | | | | |
|---|----------|----------|----------|-----------------|
| | France | Italy | UK | Total |
| Patients screened, n | 1224 | 664 | 1048 | 2936 |
| Disease stage of patients attending participating site between 1st July 2005 and 30th June 2006, n (%) | | | | |
| Stage I–III (resectable or status unknown) | 920 (75) | 346 (52) | 771 (74) | 2037 (69) |
| Unresectable stage III or stage IV | 304 (25) | 318 (48) | 277 (26) | 899 (31) |
| Unresectable stage III or stage IV melanoma and P2 months' follow-up | 278 (91) | 278 (87) | 220 (79) | 776 (86) |
| Patients diagnosed with unresectable stage III or stage IV melanoma between 1st July 2005 and 30th June 2006 | 138 (50) | 208 (75) | 144 (66) | 490 (63) |

Au total pour l'étude, ce sont 31 sites qui ont été analysés : 10 en France, 11 en Italie et 10 au Royaume-Uni. La majorité de ces sites étaient des hôpitaux académiques (64%) et sont situés en zone urbaine. L'étude portant sur les coûts du mélanome avancé, 899 patients (31%) étaient éligibles, parmi lesquels 776 ont pu être suivi durant plus de 2 mois ; enfin sur ces 776 patients, 553 ont reçu un traitement (les autres n'ayant reçu qu'un traitement symptomatique).

Ces différents patients ont reçu des soins différents en fonction des pays où ils ont été traités, et ces soins ont des coûts différents. Ainsi au Royaume-Uni, la majorité des hospitalisations étaient liées à la gestion des effets indésirables durant le traitement, ou bien faisaient suite à une progression de la maladie. En France, où le taux d'hospitalisation est le plus élevé, les épisodes d'hospitalisation étaient principalement dus à une progression de la maladie, et à l'administration du traitement qui se faisait à l'hôpital. Pour l'Italie enfin, c'est l'administration des soins qui constituait la première cause d'hospitalisation.



| Number of Patients | UK | | | Italy | | | France | | |
|--|----------------|----------------------------|-----------|----------------|----------------------------|-----------|----------------|----------------------------|-----------|
| | Overall 156 | Systemic therapy 116 | BSC 68 | Overall 215 | Systemic therapy 208 | BSC 24 | Overall 240 | Systemic therapy 234 | BSC 78 |
| Percentage of hospitalisation | 28% | 13% | 46% | 10% | 9% | 17% | 55% | 46% | 65% |
| Total hospitalisation cost per user | 11 437 | 4 872 | 13 875 | 25 371 | 28 243 | 6 105 | 11 469 | 9 483 | 9 287 |
| Total hospitalisation cost per patient | 3 225 | 628 | 6 327 | 2 486 | 2 457 | 1 020 | 6 262 | 4 381 | 6 074 |
| Percentage of hospice patients | 23% | 10% | 35% | 6% | 2% | 33% | 9% | 8% | 6% |
| Total hospice cost per user | 10 363 | 22 030 | 4 530 | 3 306 | 3 060 | 3 429 | 3 239 | 2 780 | 4 244 |
| Total hospice cost per patient | 2 394 | 2 269 | 1 599 | 185 | 58 | 1 142 | 298 | 214 | 272 |
| Percentage of outpatients | 75% | 69% | 68% | 41% | 36% | 63% | 25% | 25% | 12% |
| Total outpatients cost per user | 782 | 890 | 441 | 72 | 72 | 59 | 115 | 101 | 103 |
| Total outpatients cost per patient | 587 | 614 | 298 | 29 | 26 | 37 | 28 | 25 | 12 |

Les coûts par patient hospitalisé sur l'ensemble de la population sont plus élevés en France : 6 262€ contre 3 225€ au Royaume-Uni et 2 486€ en Italie, ce qui est dû à un taux d'hospitalisation plus important. Concernant les patients ambulatoires, leur coût de prise en charge est plus élevé au Royaume-Uni : 782€ par personne, contre 115€ en France et 72 € en Italie, traduisant un pourcentage de prise en charge en ambulatoire plus important au Royaume-Uni.

En conclusion, on remarque que les coûts totaux de prise en charge du mélanome varient entre chaque pays. Cette variation est causée par une différence dans la prise en charge : à la fois, en termes de taux de fréquentation des hôpitaux ou des hospices par pays, et en coûts des actes médicaux qui fluctuent selon les pays. Ces différences rendent les coûts très difficiles à collecter, puis à interpréter entre différents pays. L'harmonisation des pratiques médicales a tendance à réduire ces différences économiques, mais les différences de niveau de remboursement entre chaque pays les maintiennent encore élevées.

2. L'interprétation de ces coûts

Une fois les chiffres des coûts rassemblés, il va falloir leur donner une signification, et pour cela les pharmaco-économistes vont utiliser différents indicateurs et types d'analyses en fonction de ce qu'ils cherchent à démontrer.

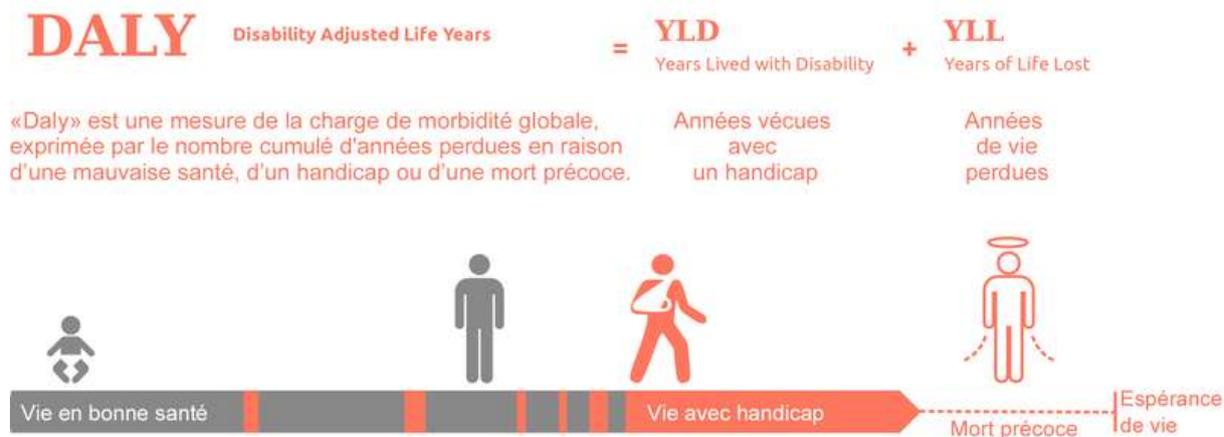
Un des indicateurs les plus connus aujourd'hui, est celui utilisé en référence par le NICE : il s'agit du QALY : **Quality-Adjusted Life Year**. (Weintein & Stason, 1977). Le concept de cet indicateur est de pondérer l'espérance de vie apportée par le traitement (ou l'absence de traitement) par la qualité de vie. Cette qualité de vie est estimée par un chiffre compris entre 0 et 1, 1 étant le meilleur état de santé possible

et 0 étant le décès (NHS, Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY, 2010). Ainsi une durée de vie augmentée de 1.5 ans, avec une qualité de vie à 50% correspond à 0.75 QALY, soit 9 mois de vie ajustés à leur qualité. On se rend alors compte que selon les calculs du NICE, il est préférable de vivre 1 an en pleine possession de ses moyens, que de vivre 1 an et demi avec 50% d'incapacité.

Pour évaluer le concept de coût-efficacité, le NICE compare le coût par QALY de différentes alternatives thérapeutiques. Par exemple, comparons un traitement standard qui coûte 3 000£ pour une année de vie à 40%, soit, 0.4 QALY, à un nouveau traitement qui procure 1.25 années de vie supplémentaire à 60%, ou 0.75 QALY pour 10 000£. Le nouveau traitement coûte alors 10 000- 3 000= 7 000 £ pour 0.75-0.4=0.35 QALY supplémentaire, soit 20 000 £ par QALY.

Selon les cas, ce coût par QALY peut correspondre à la somme nécessaire pour faire gagner 1 QALY à une personne, ou bien 0.05 QALY à 20 personnes. La politique du NICE est de considérer les traitements inférieurs à 20 000-30 000 £/QALY comme coûts-efficaces, les autres nécessitant un arbitrage (NHS, Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY, 2010).

Un concept semblable au QALY est le DALY pour « **Disability-Adjusted Life Year** ». Il s'agit de la somme des années de vie perdues soit pour cause de mauvaise santé, de handicap, ou de mort prématurée par rapport à l'espérance de vie moyenne. (OMS, 2012)



Le DALY est un outil de mesure reconnu et validé par l'OMS afin de déterminer la charge mondiale de morbidité ou « Global Burden of Disease ». On parlera alors de DALY pour un certain nombre d'habitant puisque que l'on cherche à déterminer l'impact d'une maladie sur une population. En 2004 la charge mondiale de morbidité était de 237 DALY pour 1000 personnes, 60% étant liés à un décès prématuré. Voici la liste des principales causes

| | Disease or Injury | DALYs (millions) | Per thousand of total DALYs |
|----|----------------------------------|-----------------------------|--|
| 1 | Lower respiratory infections | 94.5 | 62 |
| 2 | Diarrhoeal diseases | 72.8 | 48 |
| 3 | Unipolar depressive disorders | 65.5 | 43 |
| 4 | Ischaemic heart disease | 62.6 | 41 |
| 5 | HIV/AIDS | 58.5 | 38 |
| 6 | Cerebrovascular disease | 46.6 | 31 |
| 7 | Prematurity and low birth weight | 44.3 | 29 |
| 8 | Birth asphyxia and birth trauma | 41.7 | 27 |
| 9 | Road traffic accidents | 41.2 | 27 |
| 10 | Neonatal infections and othera | 40.4 | 27 |
| 11 | Tuberculosis | 34.2 | 22 |
| 12 | Malaria | 34.0 | 22 |
| 13 | COPD | 30.2 | 20 |
| 14 | Refractive errors | 27.7 | 18 |
| 15 | Hearing loss, adult onset | 27.4 | 18 |
| 16 | Congenital anomalies | 25.3 | 17 |
| 17 | Alcohol use disorders | 23.7 | 16 |
| 18 | Violence | 21.7 | 14 |
| 19 | Diabetes mellitus | 19.7 | 13 |
| 20 | Self-inflicted injuries | 19.6 | 13 |

Leading causes of burden of disease (DALYs), all ages, 2004

Une autre « famille » d'indicateurs utilisés est celle des Cost-Effectiveness Ratios (CER). On distingue 3 types de CER (CDC, 2013):

- L'Average cost-effectiveness ratio (ACER)
- Le Marginal cost-effectiveness ratio (MCER)
- L'Incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

L'ACER est le plus simple à calculer : il consiste à diviser le prix d'une intervention thérapeutique par son bénéfice thérapeutique (qu'il soit en nombre d'années de vie sauvées, en années/mois sauvés ou bien en QALYs). Par exemple un programme de vaccination coûte 50,000€ et permet de sauver 8 années de vie son ACER est de 6,250€ par années de vie gagnées.

Le MCER est le coût généré pour traiter une personne/population supplémentaire. A l'origine, le coût marginal est une notion économique qui vise à déterminer le seuil au-delà duquel il ne sera plus rentable d'augmenter une production. Cette notion s'explique par le fait qu'au-delà d'une certaine cadence de production, des investissements supplémentaires (en personnel et en matériel) engendrent un coût trop important.

Par exemple un laboratoire produit 2 millions de comprimés par jour. Ces comprimés sont vendus 1€ et coûtent 0.15€ en matière première et 0.30€ en coûts de personnel et entretien répartis par comprimé, soit 0.45€ au total par comprimés (ces coûts diminuent de 3 centimes par comprimé par tranche de 500,000 comprimés produits). La machine qui produit les comprimés, d'une valeur de 1 millions d'euros, possède une vitesse de production maximale de 3 millions de comprimé par jour.

| Nombre de comprimés (en millions) | Chiffre d'affaires (en millions d'€) | Coût variable par comprimé (en €) | Coût variable total (en millions d'€) | Coût fixe total (en millions d'€) | Coût total (en millions d'€) | Résultat Global (en millions d'€) | Coût moyen par comprimé (en €) | Coût marginal d'un comprimé (en €) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 1 | | 2 | 3=1*2 | 4 | 5=3+4 | | 6=5/1 | 7 |
| 2,00 | 2,00 | 0,45 | 0,90 | 1,00 | 1,90 | 0,10 | 0,95 | |
| 2,50 | 2,50 | 0,42 | 1,05 | 1,00 | 2,05 | 0,45 | 0,82 | 0,30 |
| 3,00 | 3,00 | 0,39 | 1,17 | 1,00 | 2,17 | 0,83 | 0,72 | 0,24 |
| 3,50 | 3,50 | 0,36 | 1,26 | 2,00 | 3,26 | 0,24 | 0,93 | 2,18 |
| 4,00 | 4,00 | 0,33 | 1,32 | 2,00 | 3,32 | 0,68 | 0,83 | 0,12 |

Pour produire 500,000 comprimés supplémentaires, il faut diminuer de 3 centimes les coûts variables par comprimés, réduisant les coûts à 42 centimes par comprimés. Les coûts fixes ne changent pas, et le coût total de la production de 2,500,000 comprimés est de 2.05 millions, soit 150,000 euros de plus que pour la production de 2,000,000 comprimés. Le coût marginal de production de cette série de 500,000 comprimés est de _____ centimes par comprimés. Produire cette série est donc rentable, puisque le coût marginal des 500,000 comprimés produits est inférieur au chiffre d'affaires de 1 euro par comprimé.

La situation change lorsque l'on veut produire 3.5 millions de comprimés. Dans ce cas, les coûts variables par comprimés diminuent encore de 3 centimes pour arriver à 36 centimes par comprimé, mais surtout il faut acheter une nouvelle machine, la capacité d'une seule ne pouvant garantir la production. Les coûts fixes augmentent alors pour atteindre 2 millions d'euros, ce qui élève les coûts totaux de production à 3.26 millions d'euros. Le coût marginal de production passe alors à _____ par comprimé. Le coût de production de ces 500,000 comprimés supplémentaires devient alors supérieur aux bénéfices qu'ils vont engendrer, et ils ne sont pas rentables à produire pour le laboratoire.

Le MCER reprend ce concept de « coût marginal » et va l'appliquer à L'ACER. Il va permettre de refléter les changements de coûts sous l'effet de l'augmentation ou de la diminution de la taille d'une population traitée (et des coûts que cela implique).

Afin d'illustrer cette augmentation reprenons notre exemple précédent de coût par comprimé. Imaginons que l'Etat décide de prendre en charge l'achat et la distribution de ces comprimés afin de réduire le risque cardiovasculaire de ses habitants. Il dispose de 2 réseaux de professionnels de santé qui coûtent 20 millions d'euros chacun et sont capables de prendre en charge 750,000 de patients. Grâce au

traitement la durée de vie gagnée moyenne par patient traité est de 1.75 ans. Celui-ci recevant 10 comprimés à 1 euro évoqué précédemment.

| Nombre de Patients Traités (en millions) | Nombre de comprimé en millions | Coût variable total : comprimés (en millions d'€) | Coût fixe total (coût des réseaux de professionnels) | Coût total (en millions d'€) | ACER (€/année gagnée) | MCER (€/année gagnée) |
|--|--------------------------------|---|--|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1,0 | 10,0 | 10,0 | 40,0 | 50,0 | 20,0 | |
| 1,5 | 15,0 | 22,5 | 40,0 | 62,5 | 16,7 | 14,3 |
| 2,0 | 20,0 | 40,0 | 60,0 | 100,0 | 20,0 | 42,9 |
| 2,5 | 25,0 | 62,5 | 80,0 | 142,5 | 22,8 | 48,6 |

On remarque que pour soigner 1.5 millions de personnes au lieu de 1 million, nos 2 réseaux de professionnels de santé qui sont déjà en place suffisent, ce qui explique que le MCER soit seulement de 14.3€ par années de vie gagnée pour ces 500,000 patients supplémentaires et ce qui explique la diminution de l'ACER.

En revanche, pour traiter 2 millions de personnes il faut engager un réseau supplémentaire. Celui-ci a un coût, qui est alors réparti sur les 500,000 personnes supplémentaires ce qui explique que le MCER soit alors fortement augmenté et que l'ACER pour l'ensemble de la population traitée augmente à nouveau.

L'Incremental cost-effectiveness ratio (ICER), est quant à lui un outil de comparaison. Il permet de comparer l'efficacité de 2 traitements d'une même indication. Il sera alors exprimé en coût supplémentaire pour bénéfice supplémentaire. Par exemple, comparons un traitement A qui permet de gagner 1.2 QALY pour 2,500€ et un traitement B, qui arrive sur le marché, et qui pour 17,800€ permet d'augmenter l'espérance de vie de 3.6 QALY.

L'ICER du nouveau traitement B sera de :

$$\frac{\text{Coût supplémentaire}}{\text{Bénéfice supplémentaire}}$$

Enfin, pour être interprétés, les coûts, aussi bien que les bénéfices engendrés par l'utilisation du médicament, devront être actualisés. L'actualisation est un principe fondamental en finance qui part d'une constatation : la valeur de l'argent évolue en fonction du temps. 2 facteurs principaux expliquent cette variation : l'inflation et la capitalisation.

L'inflation : «L'inflation est la perte du pouvoir d'achat de la monnaie qui se traduit par une augmentation générale et durable des prix. Elle doit être distinguée de l'augmentation du coût de la vie. La perte de valeur des unités de monnaie est un phénomène qui frappe l'économie nationale dans son ensemble, sans discrimination entre les catégories d'agents. Pour évaluer le taux d'inflation on utilise l'indice des prix à la consommation (IPC). Cette mesure n'est pas complète, le phénomène

inflationniste couvrant un champ plus large que celui de la consommation des ménages» (INSEE, 2013).

Autrement dit, si une baguette de pain coûte 1€ aujourd'hui, elle pourra coûter 1.05€ l'année suivante, puis 1.10€ l'année suivante ; donc avec 1€ dans 2 ans, je ne pourrai pas acheter une baguette, alors que je peux le faire aujourd'hui. 1€ demain a donc moins de valeur qu'1€ aujourd'hui. Une étude pharmaco-économique doit prendre en considération ce changement de valeur de la monnaie au cours du temps, afin de pouvoir comparer différentes approches. Imaginons que l'on compare 2 traitements A et B qui sont strictement équivalents d'un point de vue clinique, mais possèdent une prise en charge différente. Le traitement A coûte 1300€ et nécessite une contre-visite 2 ans plus tard qui coûte 200€. Le traitement B coûte 400€ aujourd'hui mais nécessite une contre-visite à 1150 euros dans 2 ans.

L'erreur serait de calculer $A=1300+200=1500€$, $B=400+1150=1550€$, et de déduire que A est plus économique. On ne peut pas additionner (ou soustraire) des euros actuels avec des euros d'ici 2 ans de temps. En revanche, il est possible de convertir des euros futurs en euros actuels. Nous allons alors actualiser la valeur future. Bien qu'en 2012 la valeur de l'inflation en France et en Europe soit faible (respectivement 0.7% et 2.49%), elle est généralement considérée à 3.5% pour les études pharmaco-économiques (la moyenne mondiale 2012 étant environ de 4.2%). Ce taux d'inflation signifie que X euros à une année Y, équivalent à $X*(1+3.5\%)$ à l'année Y+1, donc si je souhaite actualiser mon année Y+1 à l'année Y j'obtiens :

De même,

Donc,

Et d'une manière générale,

Si nous retournons à notre exemple, la valeur actualisée du traitement A est alors de ————. Donc la valeur actuelle totale de A est de $187+1300=1487\text{€}$.

La valeur actuelle de B est de ————, et la valeur totale actuelle de B est de $1074+400=1474\text{€}$.

Alors qu'il pouvait sembler plus cher de 50€, le traitement B est en réalité moins cher de 13€. Dans la pratique, une telle différence est anecdotique et ne conditionnerait pas une prise en charge thérapeutique, puisqu'une analyse réelle devrait prendre en compte un intervalle de confiance, et définir une sensibilité à cette différence de prix. De plus pour des raisons de disponibilité de produits et de rémunération des 2 laboratoires qui ont développé ces traitements, et bien d'autres facteurs... les deux traitements seraient disponibles dans la pratique ; mais d'un point de vue théorique, ce petit exemple nous permet d'appréhender l'importance de l'actualisation des coûts.

Un autre phénomène qui oblige à actualiser les coûts est la capitalisation. Celle-ci repose sur un raisonnement mathématique strictement identique, mais pour des raisons économiques différentes. En effet, on suppose ici que ce n'est plus l'inflation qui fait varier la valeur de l'argent ; mais l'investissement qui est fait avec cet argent.

Cette problématique intéresse beaucoup plus les investisseurs que les économistes de la santé, et sort donc du cadre de ma thèse. Toutefois, si vous désirez en savoir plus à ce sujet, je vous propose de regarder l'Annexe : Capitalisation et Actualisation.

C. Les différents modèles d'évaluation

1. Evaluation du coût de la maladie

L'évaluation du coût de la maladie permet de calculer le coût global de la maladie d'une pathologie pour une population donnée. L'étude nécessite de mesurer les coûts direct et indirect de la pathologie ; elle ne permet pas de comparer différentes alternatives thérapeutiques, mais elle définit la charge de morbidité de la maladie. Cette analyse permettra par la suite d'estimer le coût relatif de la stratégie de prévention.

2. Analyse de minimisation des coûts

Il s'agit d'un modèle d'étude économique qui a été historiquement recommandé pour évaluer d'un point de vue économique des traitements équivalents en termes d'efficacité et de sécurité. Sa simplicité de réalisation et d'interprétation ont été la raison de sa popularité. Pourtant en 2001 Briggs & O'Brien ont déclaré « la mort » de

l'analyse de minimisation des coûts. Ceux-ci ont affirmé que ce type d'étude était inapproprié lorsque l'on disposait à la fois des données clinique et financière. En effet, ils estiment que lorsqu'une étude de coût-efficacité ou coût-utilité peut être réalisée, elle est préférable, puis qu'elle prend en compte les paramètres clinique et économique (Dakin & Wordsworth, 2011).

3. Analyse coût-efficacité

Les études de coût-efficacité sont parmi les études pharmaco-économiques les plus utilisées. Elles vont permettre de comparer des thérapies d'efficacité et de sécurité différentes, en établissant un ratio entre le coût d'une thérapie (bien souvent exprimé en euros ou en dollars) et son bénéfice clinique (qui pourra être exprimé de différentes manières : années de vie sauvées, mois de mobilité gagnés...).

Ces études vont contribuer à répondre aux questions suivantes :

- Est-il préférable de rembourser une thérapie plutôt qu'une autre pour atteindre l'objectif fixé ? (ex : réduction du taux de mortalité)
- Quels types de traitements procurent les meilleurs résultats en fonction des ressources disponibles ?
- Comment allouer au mieux les ressources, étant donné les besoins concurrentiels entre les programmes ?
- Quel est le niveau d'investissement supplémentaire nécessaire pour améliorer considérablement la prise en charge du patient ?

Cette analyse coût efficacité peut être utilisée :

1. Avant la prise de décision : elle permet d'orienter une décision : par exemple au sein de la HAS, la CEESP (Commission évaluation économique et de santé publique) rendra un avis médico-économique sur un traitement qui sera transmis au CEPS et à la HAS au moment de la procédure d'inscription sur la liste des spécialités remboursables.
2. Après la prise de décision : pour établir a posteriori l'efficacité économique d'un choix thérapeutique
3. En évaluation intermédiaire : un laboratoire a besoin de plus de données pour pouvoir établir sa stratégie de pricing

Afin de pouvoir réaliser une étude coût efficacité il est indispensable de pouvoir mesurer cette « efficacité » de manière quantifiable, par exemple : l'état du patient (en bonne santé, en fauteuil, asthénique, dépressif) n'est pas quelque chose de quantifiable, à moins de traduire cet état en pourcentage de qualité de vie par

exemple, ou bien en pourcentage de mobilité ou d'interaction sociale. Mais avoir un indicateur d'efficacité quantifiable ne suffit pas : il faut choisir le bon. Serait-il plus judicieux de s'intéresser à la diminution du nombre d'évènements ou bien à la l'allongement de la durée liée à la survenue de cette évènement ? Il s'agit là de cas par cas. Par exemple, à l'heure actuelle il sera probablement plus intéressant pour le traitement de la maladie d'Alzheimer d'observer l'augmentation de la durée précédant l'apparition des symptômes ; tandis qu'en oncologie on pourra préférer analyser une diminution du nombre de décès plutôt qu'un l'allongement de la durée de vie, afin diminuer la durée statistique nécessaire à l'apparition du nombre d'évènements mesurés et donc réduire la durée et le coût de l'étude.

Il est toujours plus convaincant pour ces études de prendre en compte la totalité des coûts directs et indirects, afin de pouvoir paraître exhaustives dans leur analyse. Les ratios que nous avons vu précédemment : L'ACER et de l'ICER sont la métrique principale de ces études.

Une analyse coût-efficacité est un puissant outil d'aide à la décision : elle permet de comparer différents traitements et de ramener leur effet à un ratio unique et comparable. Malheureusement, elle ne se concentre que sur un seul paramètre, et est donc une version simplifiée du problème complexe de la prise en charge thérapeutique, et ne permet pas de prendre en compte les nombreuses singularités et effets propres à chaque patient. Il existe un type d'étude qui va pondérer les résultats d'efficacité d'un traitement par la qualité de vie ressentie par chaque patient : l'étude coût-utilité.

4. Analyse coût-utilité

Cette fois ci on prend en compte la qualité de vie pour pondérer les seuls résultats d'une analyse coût efficacité. Le QALY est l'indicateur roi de ce type d'étude pharmaco-économique.

5. Analyse coût bénéfice

Il s'agit d'une méthode qui permettra de comparer les coûts de mise en place d'un programme thérapeutique avec les bénéfices économiques de ce même programme, ou bien d'une alternative. Remarquons dès à présent que les coûts et bénéfices d'une stratégie thérapeutique se constatent souvent à des instants différents : si nous prenons l'exemple de la prise en charge d'une hépatite C, le traitement coûte dès l'instant $t=0$, mais il permet de faire le bénéfice d'une greffe hépatique à $t=+20$ ans. Inversement, une thérapie de type « Wait and see » offre un bénéfice économique à $t=0$, puisqu'aucun traitement n'est donné, et des coûts seront décalés à un moment futur. Comme nous l'avons vu précédemment, il sera alors nécessaire dans ce type d'étude d'actualiser les coûts ou bénéfices futurs afin de pouvoir les comparer aux coûts ou bénéfices actuels.

Les résultats de ces études peuvent être exprimés de différentes manières : sous la forme d'un ratio coûts/bénéfices, sous la forme d'un bénéfice net, ou bien sous la forme de coûts nets. Cette méthode permet de comparer des traitements dont les objectifs ne sont pas les mêmes, puisque leurs bénéfices sont convertis en unités monétaires (par exemple, une thérapie préventive vs une thérapie curative).

Ce type d'étude reste malgré tout rarement utilisé, et bien qu'elle permette d'englober tous les types de coûts dans son calcul (direct, indirect, intangibles...) la valorisation de la qualité de vie du patient y est en retrait. Notons de plus que beaucoup d'étude coûts-bénéfices ne prennent en compte que les coûts et bénéfices directs, la majorité des coûts indirects et intangibles étant difficilement mesurables (Sanchez Trask, 2011).

III. YERVOY® : une prise en charge thérapeutique qui varie en Europe

A. Indication et mécanisme d'action

1. Le mélanome rapport de la HAS en 2012 (HAS, 2012)

En 2010, il est estimé qu'environ 8 250 nouveaux cas de mélanome cutané ont été diagnostiqués en France dont 53% chez la femme. Il représente entre 2 et 3% de l'ensemble des cancers. Le mélanome cutané se situe au 11^e rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 9^e rang chez la femme. L'âge moyen au diagnostic est de 56 ans (en baisse).

Son incidence est en augmentation régulière de 10% par an, depuis 50 ans. C'est le premier des cancers en termes d'augmentation de fréquence.

Le mélanome cutané est un cancer de bon pronostic s'il est détecté tôt. Le taux de survie relative à 5 ans est de 88% pour les stades localisés et de 18% dans les situations métastatiques.

En France, plus de 1 500 décès annuels, dont 55% chez l'homme (diagnostic plus tardif mais également formes d'évolution plus rapide), lui sont imputables, ce qui représente 1% des décès par cancer.

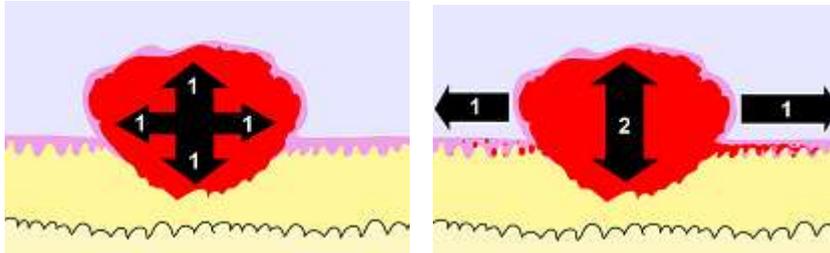
Les facteurs de risque principaux mis en évidence sont :

- les caractéristiques physiques : peau claire, cheveux roux ou blonds, yeux clairs, nombreuses éphélides (taches de rousseur) ;
- une sensibilité particulière au soleil : brûle toujours, bronze pas ou peu ;
- les facteurs environnementaux et/ou comportementaux : antécédents personnels de brûlures solaires surtout pendant l'enfance, bronzage par UV artificiels, etc. ;
- le nombre de nævi, la présence d'un nævus atypique ou de nævus géant congénital ;
- les antécédents personnels de cancers cutanés ou familiaux de mélanome (parents au 1^{er} degré) ;
- l'immunodépression constitutionnelle ou acquise

Le mélanome cutané peut apparaître sur peau saine (70 à 80 % des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un nævus. Dix pour cent des mélanomes sont des formes familiales.

La classification des 4 types principaux de mélanomes est basée sur l'examen anatomopathologique. Un mélanome cutané peut se développer :

- soit en 1 temps (phases verticale et horizontale synchrones). C'est l'exceptionnel mélanome nodulaire ;
- soit en 2 temps (phase horizontale puis verticale), comprenant :
 - le mélanome superficiel extensif
 - le mélanome acro-lentigineux
 - le mélanome de Dubreuilh



La détection du mélanome cutané à un stade précoce est importante pour la guérison du patient. Un auto-examen tous les 3 mois et une consultation annuelle par le dermatologue sont essentiels chez les personnes considérées comme à risque.

L'orientation du diagnostic clinique repose sur l'analyse sémiologique d'une lésion pigmentée, à l'aide de la règle ABCDE (Asymétrie, Bordure, Couleur, Diamètre, Évolution). Certaines formes cliniques ne répondent pas strictement aux critères de la règle ABCDE et rendent le diagnostic plus difficile.

L'examen clinique doit être complet, en particulier :

- l'inspection et la palpation de la totalité du revêtement cutané et des muqueuses accessibles, à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus atypique, de nodules sous-cutanés ;
- la palpation de toutes les aires ganglionnaires.

Le diagnostic de mélanome cutané est établi sur l'examen anatomopathologique. Il se fait sur une exérèse complète de la lésion et non sur une biopsie. En effet, la biopsie peut entraîner des erreurs diagnostiques. Exceptionnellement, le dermatologue pourra la réaliser sur certaines lésions. Le tissu tumoral (primitif ou métastatique) prélevé doit être fixé dans du formol afin de pouvoir faire des études moléculaires ultérieures dans un objectif thérapeutique (notamment la recherche de la mutation BRAF V600E).

Après l'exérèse chirurgicale du mélanome cutané, la classification utilisée est la classification pTNM avec stades de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

La stratégie thérapeutique est définie en lien avec le médecin traitant, et en accord avec le patient, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation

pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient et adressé au médecin traitant.

Au cours du traitement, une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés. Il est nécessaire de préserver la qualité de vie et de proposer un soutien au patient et à son entourage (choix d'une personne de confiance, notamment).

Les patients doivent être informés de toutes les options thérapeutiques disponibles dans leur situation, avec une information sur les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels, ainsi que de l'intérêt de participer à un essai clinique.

Les options thérapeutiques sont définies en fonction notamment de la localisation, du stade, de l'histologie et de l'état général :

- La chirurgie est le traitement de référence du mélanome cutané non métastatique.
- Dans les stades I, la chirurgie est réalisée seule.
- Dans les stades II, une immunothérapie par interféron alpha peut être proposée en traitement adjuvant si l'indice de Breslow est supérieur à 1,5 mm.
- Dans les stades III : le curage ganglionnaire, associé à une chirurgie de la lésion, est le traitement standard ; une immunothérapie par interféron alpha peut être proposée en traitement adjuvant ; une chimiothérapie peut être proposée pour le traitement des mélanomes avec atteinte cutanée ou ganglionnaire non résecables. Les bénéfices attendus et les effets indésirables doivent être discutés avec le patient ; une radiothérapie peut être proposée après discussion en RCP.
- Dans les stades IV : l'exérèse chirurgicale des métastases doit être systématiquement discutée ; une radiothérapie peut être proposée après discussion en RCP ; une chimiothérapie peut être proposée pour le traitement des mélanomes avec atteinte métastatique viscérale. Les bénéfices attendus et les effets indésirables doivent être discutés avec le patient ; de nouvelles molécules sont maintenant disponibles

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques notamment pour les douleurs neuropathiques, en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation antidouleur, services et/ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

Il peut être fait également appel aux prestataires de services pour le matériel médical utilisé pour les soins (nutrition, etc.).

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une dimension de la stratégie de prise en charge de la personne atteinte d'un cancer et s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie ou à tout autre moment de son évolution.

Elle s'appuie sur :

- une évaluation des besoins et des attentes du patient (diagnostic éducatif) ;
- la définition avec la personne d'un ou plusieurs objectifs éducatifs, voire la définition d'un programme personnalisé si la gestion de la maladie est complexe ;
- la proposition d'un contenu éducatif et la planification de séances dédiées (individuelles ou collectives) ;
- et l'évaluation de ce que la personne a pu mettre en œuvre dans sa vie quotidienne.

Pour la personne atteinte de mélanome cutané, l'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui lui permettent:

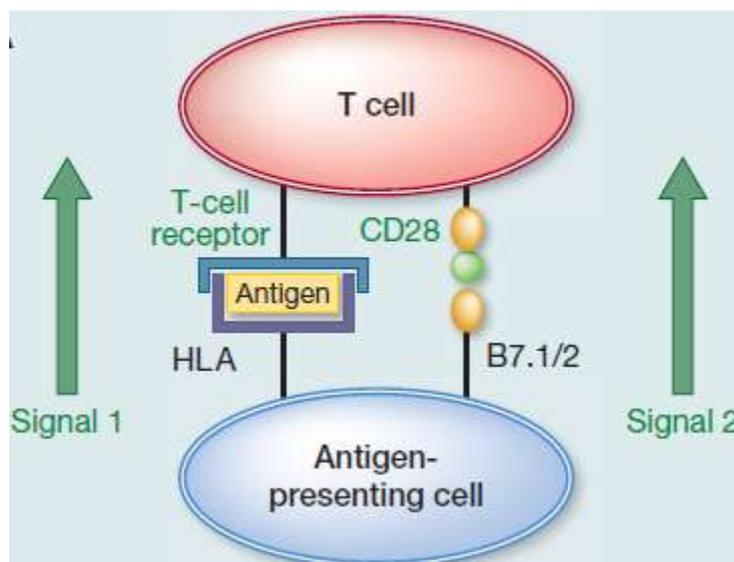
- de comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ;
- d'assimiler les méthodes appropriées de protection solaire ;
- d'effectuer le dépistage d'un nouveau mélanome et la détection d'une récurrence (méthode d'auto-examen cutané et ganglionnaire) ;
- de souligner l'intérêt d'un examen clinique cutané auprès des membres de sa parenté du premier degré (parents, enfants, fratrie) ;
- d'améliorer son adhésion au traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager les symptômes ;
- de participer à la planification du suivi et d'accepter son observance après le traitement (nécessité de contrôles réguliers) ;
- d'impliquer selon les cas son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent ;
- de recourir si besoin à des modalités d'accompagnement psychologique appropriées.

Les changements du mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) ne sont pas requis dans la majorité des cas, sauf lorsqu'un traitement spécifique ou des complications intercurrentes les justifient.

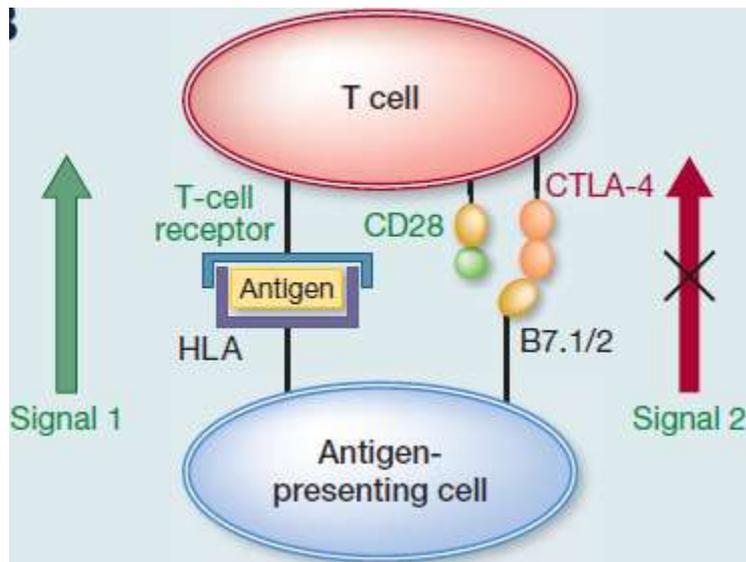
Le suivi des patients traités pour un mélanome cutané est à vie. Ce suivi est principalement clinique, complété éventuellement par l'imagerie. Les examens complémentaires sont guidés par les symptômes et dépendent du stade de la maladie.

2. Mécanisme d'action

L'idée de Medarex à l'origine du développement de l'ipilimumab était de venir perturber un mécanisme physiologique de tolérance immunitaire. En 1987, le CTLA-4 a été cloné pour la première par Jean-François Brunet et son équipe ; les études qui ont suivi sur cette molécule ont permis de démontrer que le CTLA-4 était un homologue du CD28. Durant cette même période, le CD28 faisait déjà parler de lui, puisqu'on commençait à se rendre compte de son rôle de co-stimulation, avec le ligand B7 des cellules présentatrices d'antigène, dans l'activation des lymphocytes T (June, Bluestone, Nadler, & Thompson, 1994).

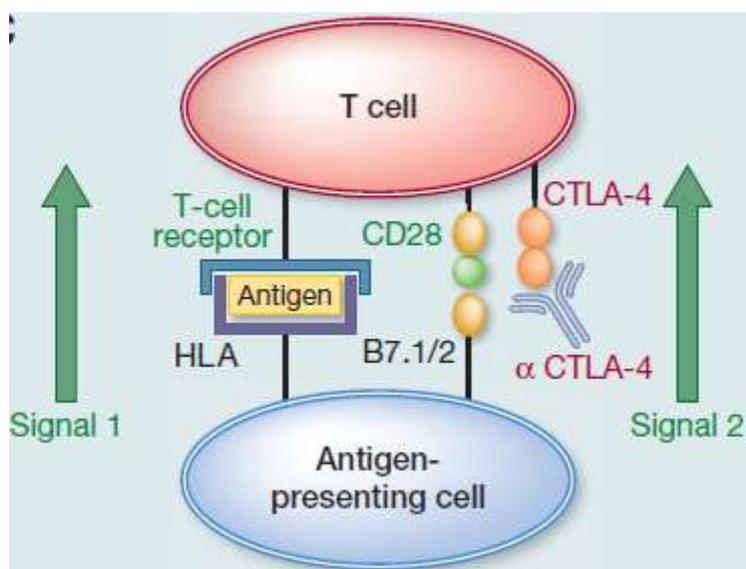


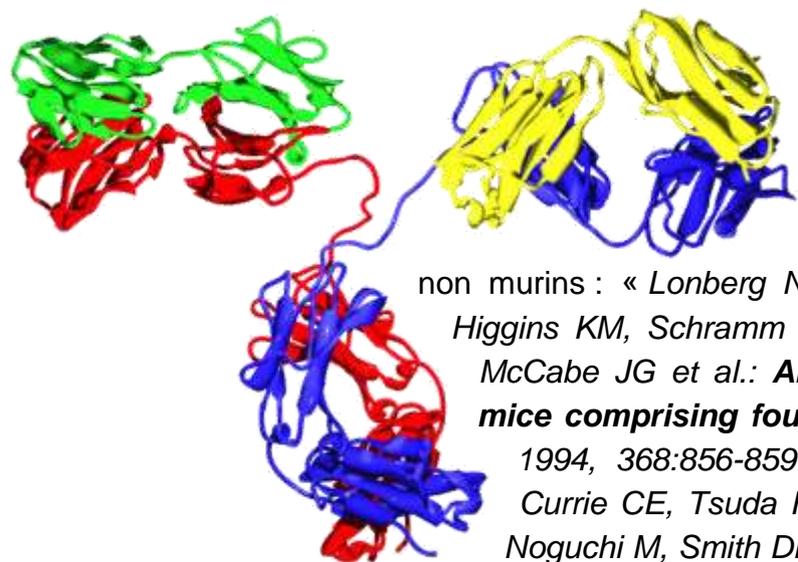
Toutefois des expériences de Knock Out sur des modèles murins permettent d'apprendre que le rôle du CTLA-4 est à l'opposé de celui du CD28. En effet, là où le CD28 est indispensable à l'activation du Lymphocyte, le CTLA-4 semble avoir l'effet inverse. Des souris chez lesquels on a supprimé le gène du CTLA-4 meurent d'une maladie lymphoproliférative 3 à 4 semaines après leur naissance. Le CTLA-4 agit comme un récepteur inhibiteur, qui en séquestrant le ligand B7 permet de bloquer l'activation des lymphocytes T CD4+ et CD8+ (Lipson & Drake, 2011).



Ce mécanisme de contrôle de l'activation des lymphocytes T est indispensable, puisqu'il permet d'éviter une activation à outrance du système immunitaire et diverses pathologies en découleraient. Malheureusement il existe également des situations où une sous-activation du système immunitaire est source de pathologies, dont les cancers.

Paul Ehrlich avait émis la théorie que le système immunitaire (immunité innée et adaptative) possédait un rôle dans la « prévention » des cancers, et que sans lui la fréquence des cancers serait bien plus importante. Si une tumeur parvient à se développer, c'est alors parce que le système immunitaire est devenu tolérant face à ces cellules anormales (Lu & Finn, 2008). L'ipilimumab est alors administré dans le but de briser la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des cellules cancéreuses. La molécule va se lier et masquer le CTLA-4, afin de bloquer sa liaison avec le ligand B7, et empêchant la transmission du signal inhibiteur.





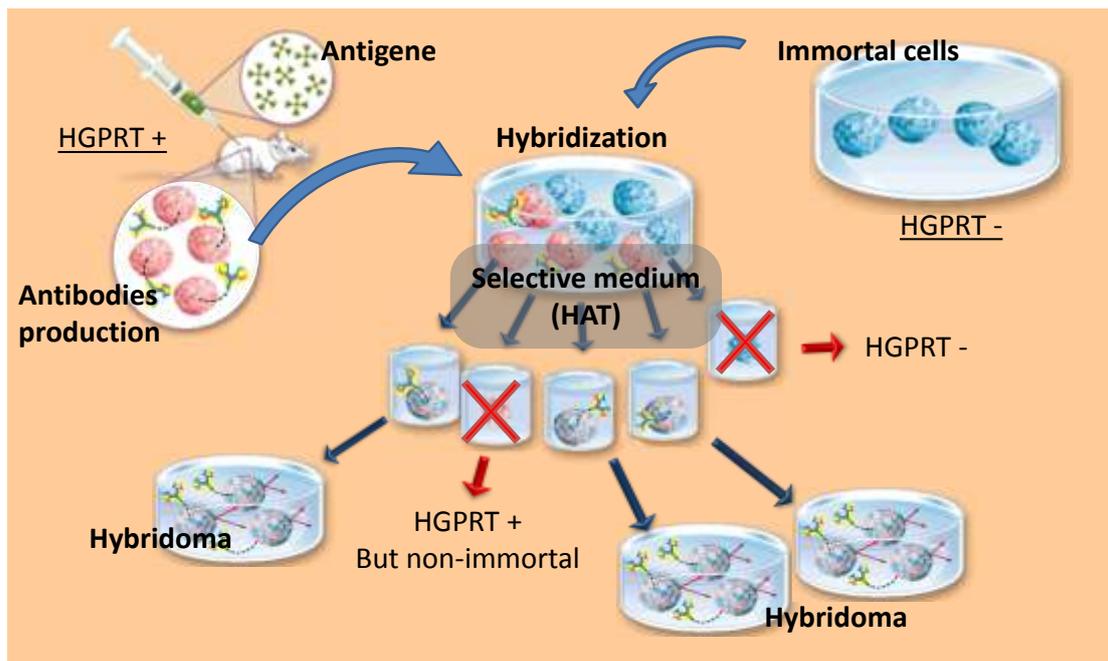
Afin de masquer le CTLA-4, Medarex choisit de développer un anticorps monoclonal. En 1994, 2 articles ont décrit des modèles de souris transgéniques capables de produire, après immunisation, des anticorps humains et non murins :

« Lonberg N, Taylor LD, Harding FA, Tronstine M, Higgins KM, Schramm SR, Kuo CC, Mashayekh R, Wymore K, McCabe JG et al.: **Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications.** *Nature* 1994, 368:856-859 » et « Green LL, Hardy MC, Maynard-Currie CE, Tsuda H, Louie DM, Mendez MJ, Abderrahim H, Noguchi M, Smith DH, Zeng Y et al.: **Antigen-specific human**

monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nat Genet* 1994, 7:13-21 ». Il a été réalisé chez ces souris un réarrangement afin de remplacer les parties des gènes codant pour les chaînes lourdes et chaînes légères κ murins, par leurs équivalents humains non réarrangés (Lonberg, 2008).

De cette façon il est possible d'isoler chez ces souris transgéniques les IgM κ et IgG κ humaines produites suite à une immunisation. Ces immunoglobulines humaines sont considérablement moins immunogéniques que les immunoglobulines de souris « classiques » qui doivent être humanisées avant de pouvoir être administrées à l'homme.

Une fois les souris transgéniques immunisées, on extrait les lymphocytes B, afin de les immortaliser par la technique des hybridomes.



Différents produits utilisant cette technologie sont arrivés sur le marché : l'ustekinumab, le panitumumab un anticorps anti-EGFR qui fut le premier anticorps commercialisé produit à l'aide de cette technologie, l'ofatumumab et l'ipilimumab.

Le Yervoy® va diminuer le seuil de tolérance immunitaire et permettre à certains lymphocytes de rediriger une réponse vers les cellules tumorales. Mais l'anticorps ciblant les CTLA4 de tous les lymphocytes, il engendre des effets indésirables de type auto-immun qui peuvent toucher tous les organes (EMA, 2011). Ces effets indésirables surviennent la plupart du temps en début de traitement, mais peuvent également se déclencher plusieurs mois après l'initiation du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont diarrhée, rash cutané, élévation des transaminases et problème hépatique.

Dans le but de réduire ces effets indésirables et de diriger cette réponse immunitaire exacerbée sous ipilimumab, certains essais cliniques ont inclus un vaccin thérapeutique non approuvé en France : le gp100.

Le gp100, de son nom complet le gp100:209-217(210M), est un peptide synthétique qui est composé des acides aminés 209 à 217 de la glycoprotéine 100 qui est un antigène du mélanome (National Cancer Institute, 2013). L'objectif de l'injection de gp100 en parallèle de celle d'ipilimumab est de stimuler la reconnaissance de cet antigène tumoral par les lymphocytes, afin de permettre à l'organisme de cibler les cellules tumorales de mélanome. Nous verrons par la suite que si le gp100 est bien toléré, il ne procure aucun avantage thérapeutique pour le patient.

BMS souhaitant commercialiser son médicament en Europe est passé par une procédure centralisée et le mécanisme d'action novateur de l'ipilimumab, après avoir été approuvé, s'est vu évalué par 2 autorités de santé : la HAS et le NHS.

B. 2^{ème} intention en France

1. Prise en charge des médicaments en ville et à l'hôpital

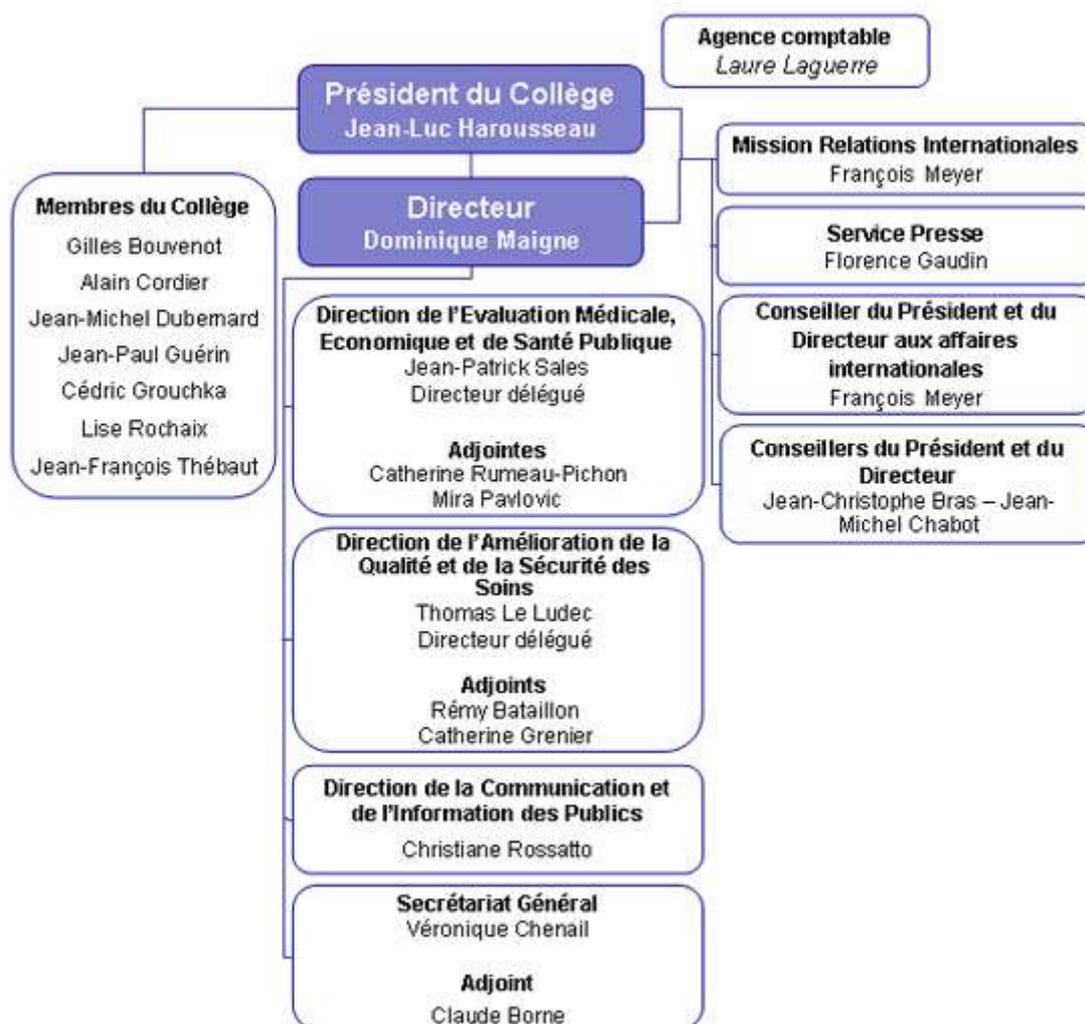
En France, le laboratoire qui souhaite que son médicament soit pris en charge par la Sécurité Sociale va entrer en discussion avec 2 instances gouvernementales françaises majeures : la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Ces 2 entités vont être contactées en parallèle dès l'obtention de l'AMM du produit.

La HAS est une agence créée par la loi du 13 août 2004, elle possède 3 missions principales :

1. Elle évalue d'un point de vue médical et économique les produits, actes, prestations et technologies de santé, en vue de leur remboursement.

2. Elle a pour but d'améliorer la qualité et la sécurité des soins, en définissant notamment des recommandations de bonne pratique clinique, des recommandations de santé publique, des études médico-économiques, des guides de prise en charge, à destination des professionnels et des patients. Elle certifie les établissements de santé, elle accrédite les praticiens de certaines disciplines médicales.
3. Elle participe à l'amélioration de la qualité de l'information médicale sur internet et dans la presse, elle certifie la visite médicale, ainsi que les logiciels d'aide à la prescription

Organigramme de la HAS :



Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Son rôle est de négocier le prix des médicaments et des dispositifs médicaux avec les laboratoires de manière à réguler le prix des prestations couvertes par l'assurance maladie, et à plus large échelle, respecter l'Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie

(ONDAM), et notamment le « K médicament » (L162-17-3 (CSS, 2013)). Pour 2013 l'ONDAM est fixé à 2.7% et le taux K est fixé à 0.4% (Loi 2012-1404).

a) Procédure de prise en charge pour les médicaments en ambulatoire

Les articles L162-17 et R163-2 (CSS, 2013) déterminent le champ d'application de la procédure d'inscription sur la liste des médicaments remboursables :

1. Le médicament doit bénéficier d'une AMM ou d'une autorisation d'importation parallèle
2. Les indications thérapeutiques qui donnent lieu à une prise en charge doivent être mentionnées et validées par des essais cliniques (par conséquent ceux de l'AMM). Pour chacune de ces indications la commission de la transparence devra évaluer le niveau de SMR, et celui devra être suffisant (R163-3 (CSS, 2013))
3. Le médicament doit être délivré par une officine

On trouve néanmoins des exceptions à ces règles :

- *L162-17-2-1 (CSS, 2013) : lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques pour une maladie rare, ou une affection longue durée, une prise en charge pour une durée temporaire est possible. Elle est décidée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.*
- *Lors d'une procédure centralisée, l'accord cadre en vigueur permet de remplir un pré-dossier auprès de la Commission de la Transparence lorsque la spécialité a reçu un avis favorable du comité des spécialités pharmaceutiques de l'agence européenne, et ceci sans préjudice de la décision ultérieure de la Commission de l'Union Européenne (CEPS/LEEM, 2010). Le but de cette mesure est d'accélérer la mise sur le marché des médicaments innovants.*

Lorsque le médicament entre dans le champ d'application de la procédure d'inscription sur la liste des spécialités remboursables, alors la démarche débute par une demande d'inscription. Celle-ci est faite auprès du ministre chargé de la sécurité sociale, qui en accuse réception et en informe le ministre chargé de la santé ; une copie en est simultanément adressée à la commission de la transparence et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.

Les articles R163-15 à R163-21 (CSS, 2013) ainsi que le règlement intérieur de la commission de la transparence, du 28 septembre 2011 et modifié le 7 novembre 2012 stipulent que celle-ci est notamment responsable de (ré)évaluer le SMR (Service Médical Rendu) et d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) du

médicament afin de procéder à l'inscription, la renouvellement, la radiation ou la modifications de la liste des spécialités remboursables.

Pour cela, l'industriel doit remplir un dossier type dont la dernière version date de novembre 2012, disponible sur le site internet de la HAS :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1046750/depot-de-dossier-de-transparence

Cette demande comprend 14 chapitres que l'on peut classer en 2 parties:

1. Les chapitres 01 à 09 vont constituer un résumé des informations acquises sur le produit au cours de son développement (AMM, doses, tolérance, prise en charge à l'étranger, indications concernées...)
2. Les chapitres 10 à 14, vont permettre au laboratoire de placer son produit dans la stratégie thérapeutique (Intérêt pour la santé publique, SMR, ASMR et population cible revendiqué(s), stratégie thérapeutique...) et vont constituer son argumentaire afin de défendre au mieux son médicament.

En annexe de la demande, la HAS demande l'AMM en vigueur, les PSUR, le RAPPE, l'EPAR si disponible, mais également les précédents avis de la commission de la transparence, ou bien d'autres instances d'évaluation, tel le NICE qui est cité en exemple par la HAS.



La Commission de la Transparence, doit fournir sa décision à l'industriel dans un délai de 180 jours (R163-9 (CSS, 2013)). En cas de contentieux, celui-ci se règlera en conseil d'Etat (R163-14 (CSS, 2013)).

C'est la HAS qui va se charger de transmettre son évaluation au CEPS et à l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) qui définira le taux de

remboursement du médicament, en fonction du SMR dans un délai de 30 jours (R322-9-4 (CSS, 2013)).

Le CEPS est la seconde autorité qui va être contactée par le laboratoire lors de sa démarche de demande de prix et d'inscription sur la liste des spécialités remboursables. Ce prix de vente au public est déterminé notamment en fonction de l'ASMR, des résultats de recherches médico-économiques, des volumes prévus, du prix des autres médicaments de la même classe thérapeutique.

Le CEPS peut conclure avec le laboratoire une convention pour une durée maximale de 4 ans (L162-17-4 (CSS, 2013)), qui :

1. permettra à l'industriel de s'assurer d'un certain prix, en contrepartie d'une remise au cas où les volumes de ventes seraient dépassés
2. notifiera les mesures prises par le laboratoire pour s'assurer du bon usage de son médicament
3. encadrera les conditions de mise en œuvre d'études post-AMM médico-économiques
4. listera les dispositions applicables en cas de non-respect des engagements.

Le dossier de demande de prix qui est fourni au CEPS est moins formalisé que celui transmis à la HAS, mais il doit comprendre : lettre de demande, AMM et ses rectificatifs, dossier économique, dossier de transparence, annexes éventuelles et bibliographie.

CIRCULAIRE SUR LES MODALITES DE DEPOSIT DES DOSSIERS
ET LE CONTENU DES DOSSIERS

1) Les dossiers d'inscription, de modification de prix ou d'extensions d'indications (liste Ville et conjointement Ville et Collectivités) doivent être déposés au CEP5 aux jours habituels de réception : les mardi et jeudi matin de 9h à 13h.

1.1) Les dossiers sont composés de la manière suivante :

- Pour les non génériques : 10 CD-ROM plus une copie complète papier. Le tout est contenu dans une chemise cartonnée de couleur (verte pour les inscriptions, rouge pour les modifications de prix et jaune pour les extensions d'indications). Cette chemise devra porter une étiquette de format A4 selon le modèle ci-joint. Les deux premières lignes de ce modèle sont à renseigner par nos soins.
- Pour les génériques : 8 CD-ROM plus une copie complète papier. Le tout est contenu dans une chemise cartonnée de couleur (verte pour les inscriptions, rouge pour les modifications de prix et jaune pour les extensions d'indications). Cette chemise devra porter une étiquette de format A4 selon le modèle ci-joint. Les deux premières lignes de ce modèle sont à renseigner par nos soins.

1.2) Le contenu des fichiers de chaque CD-ROM est organisé de la manière suivante :

- Médicaments génériques :
- Pour les inscriptions, et les extensions d'indications : lettre de demande, AMM et ses rectificatifs, fiche de demande de prix (y ajouter le dossier de transparence si saisine de la commission de transparence)
- Médicaments non génériques :
- Pour les inscriptions, et les extensions d'indications : lettre de demande, AMM et ses rectificatifs, dossier économique, dossier de transparence, annexes éventuelles et bibliographie.

***NR :** les extensions d'indications ne comportent pas de demande de modification de prix. Les modifications de prix doivent faire l'objet d'une demande et d'un dossier distinct.*

La lettre de demande et le dossier comportent pour un même médicament tous les dosages, formes pharmaceutiques et conditionnements concernés qu'il s'agisse de présentations destinées à une inscription ville ou conjointement ville et collectivités.

- Pour les demandes de modification de prix : lettre de demande, AMM et ses rectificatifs ; dossier justifiant la demande de modification de prix.

DATE D'ARRIVEE AU CEPS :
N° D'ENREGISTREMENT :

CE DOSSIER CONCERNE LA LISTE :

SECURITE SOCIALE
COLLECTIVITE

NOM DE LA (OU DES) SPECIALITE(S) :

PRESENTATION(S) ET NUMERO(S) CIP :

NOM DU LABORATOIRE :
COORDONNEES :

TYPE DE DEMANDE :

Inscription

Réinscription seule
(date de la dernière inscription : (/ /)

Modification de prix seule

Extension d'Indications (modifications substantielles du R.C.P)

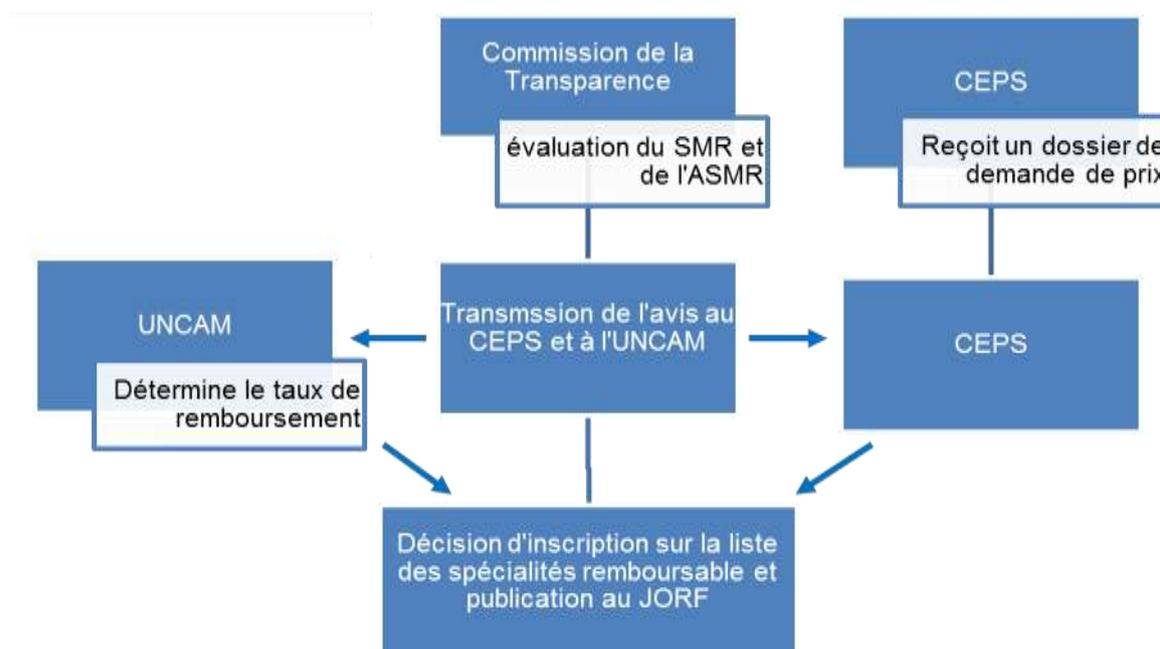
Autres

GENERIQUE :

OUI
NON

Pour les médicaments génériques, il n'est en théorie pas nécessaire de passer devant la commission de la transparence, puisque le générique disposera des mêmes SMR et ASMR que le princeps, le laboratoire va alors directement devant le CEPS. Une condition peut toutefois exiger que le génériqueur soumette un dossier à la commission de la transparence : dans le cadre où le princeps n'est pas remboursé, et où le générique souhaite l'être : dans ce cas, le princeps n'a pas dû passer devant la commission, mais le générique ira.

Résumé de la demande de la procédure d'inscription sur la liste des spécialités remboursables :



b) Procédure pour les médicaments hospitaliers

En sus de l'AMM, l'accès au marché hospitalier est, quant à lui, conditionné par l'inscription sur la liste des produits agréés aux collectivités (L5123-2 (CSP, 2013)), ainsi que sur la liste des médicaments à usage intérieur (L5126-4 (CSP, 2013)) pour les spécialités retrocédables. Comme pour les spécialités ambulatoires, l'inscription sur cette liste hospitalière est actée sous la responsabilité de la HAS (L5123-3 (CSP, 2013)). Toutefois l'inscription sur la liste des spécialités remboursables vaut pour agréments aux collectivités (L162-17-2 (CSS, 2013)), lorsque l'on vise les marchés ambulatoires et hospitaliers, il n'est donc pas nécessaire de faire une « double demande ».

Il n'existe pas de renouvellement quinquennal pour les produits de la liste des spécialités agréées aux collectivités, l'agrément est à vie, mais pourra être réévalué sous différentes conditions :

1. Réévaluation du SMR du produit (R163-21 et R163-12 (CSS, 2013))
2. Modifications des données qui ont participées à l'obtention de l'agrément (R163-12 (CSS, 2013))
3. A la demande des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ou de la HAS

Pour la majorité des médicaments, le prix des produits de santé à l'hôpital se fera au gré des négociations entre les laboratoires et l'hôpital. En effet, depuis la mise en place de la T2A, (tarification à l'activité et à l'acte), le coût des produits de santé est

englobé dans les GHS (groupe de séjour). Ainsi, l'hôpital devenant maître de son budget, a tout intérêt à faire baisser le prix des médicaments qu'il achète afin de ne pas dépasser le plafond fixé par le GHS.

L'accord cadre hospitalier prévoit que pour les spécialités retrocédables, le laboratoire communique un prix de vente au CEPS dans les 8 jours suivant l'inscription sur la liste des spécialités retrocédables. Ce prix, de même que le prix des spécialités remboursables vendues à l'hôpital, devient alors un prix plafond, qui sera par la suite négocié avec les hôpitaux (Article 8 (CEPS/LEEM, 2010)).

Une minorité de médicaments toutefois est prise en charge en sus du GHS sous présentation de la facture à l'Agence régionale de santé. Il s'agit de produits dont le prix trop important est une source d'hétérogénéité qui les empêche d'être inclus dans les GHS (L162-22-7 (CSS, 2013)). Le médicament de la liste en sus sera commercialisé au tarif de responsabilité qui est le prix de vente déclaré aux hôpitaux ; ce prix est libre, mais pourra être revu à la baisse en cas d'excès (L162-16-6 et L162-22-7 (CSS, 2013)).

En France, on remarquera alors que malgré certaines légères différences entre les milieux hospitalier et ambulatoire, la HAS et le CEPS sont les principales instances chargées de définir les valeurs thérapeutique et monétaire des médicaments arrivant sur le marché.

2. L'avis sur le YERVOY

Le YERVOY est un médicament antinéoplasique destiné à être administré par injection lente de 90 minutes sous la prescription de spécialistes, pour lequel Bristol-Myers Squibb a demandé un agrément aux collectivités. L'agrément aux collectivités permet à un médicament d'être pris en charge dans les établissements de soins comme les hôpitaux, et les cliniques spécialisées (L5123-2 CSP). La commission de la transparence a alors rendu un avis positif le 14 décembre 2011 sur l'ipilimumab, YERVOY®. En France, la molécule de BMS est alors utilisée en deuxième ligne de traitement pour les mélanomes de stade III et IV (non résecable et métastatique).

L'avis de la HAS se base principalement sur 3 études cliniques : 1 étude clinique pivot de phase III, et 2 études de phase II.

Les 2 études de phase II étudiées par la HAS, dénommée CA184022 (Wolchok, et al., 2010) et CA184004 (Hamid, et al., 2011) ont respectivement contribué à déterminer la dose optimale (entre 0,3, 3 et 10 mg/kg) et à identifier des facteurs prédictifs de la réponse au traitement (l'augmentation du taux de lymphocytes à la semaine 12, l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes à la semaine 4, l'expression de FoxP3 à l'inclusion, présence de l'enzyme immunorégulatrice indolamine 2,3 dioxygénase)

L'étude de phase III : MDX010-20 (Hodi, 2010), a été réalisée en double aveugle sur 676 patients précédemment traités pour des mélanomes avancés de stade III ou IV. L'objectif primaire initial de l'étude était d'évaluer le meilleur taux de réponse au traitement (partielle ou totale), il a été remplacé en cours d'étude (le 15 janvier 2009) par l'évaluation de la survie globale entre ipilimumab et gp100 vs gp100. Ce changement a été opéré suite à l'analyse de résultats de phase II, et par souci de cohérence avec une autre phase III conduite pour l'ipilimumab : « Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma » (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00324155*) (U.S. National Institutes of Health, 2012). Les objectifs secondaires n'ont pas été remaniés et consistaient en l'évaluation de la survie entre les groupes ipilimumab seul et gp100 et les 2 groupes ipilimumab. La survie était définie comme la durée entre la randomisation des patients et le décès du patient, et la survie sans progression de la maladie (« *progression-free survival* ») comme la durée entre la randomisation et soit le décès, soit la preuve de progression de la maladie.

Les promoteurs de l'étude ont également tenté d'en apprendre plus sur l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients. Pour cela, ils ont soumis les patients au questionnaire EORTC QLQ-C30. Il s'agit d'un questionnaire simple en 30 questions qui permet d'obtenir un score, autorisant ainsi la comparaison de la qualité de vie selon différents traitements et au court du temps de façon plus objective. Ce test a été élaboré par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) qui est un organisme de recherche indépendant (Dennis A Revicki, 2012).

Pour répondre à ces objectifs primaires et secondaires, les patients ont été répartis en 3 bras comparateurs :

- 3/5 des patients (n=403) ont reçu 3mg/kg d'ipilimumab en 4 perfusions espacées de 3 semaines ; ainsi que 4 injections également espacées de 3 semaines contenant 1mg de gp100
- 1/5 des patients (n=136) a reçu uniquement le gp100 selon le même schéma thérapeutique décrit précédemment et un placebo en remplacement de l'ipilimumab
- Le dernier cinquième des patients (n=137) a reçu uniquement l'ipilimumab selon un schéma posologique identique et un placebo à la place du gp100.

Remarque : le changement du critère primaire a induit un changement dans le nombre de patients et d'évènements nécessaires. Ainsi le nombre initial de patients était de 750 ; Il a été estimé que pour avoir 90% de probabilité de démontrer une supériorité du groupe « ipilimumab+gp100 » vs « ipilimumab seul », 500 patients suffiraient ; pour peu que l'on observe un total de 385 évènements (ici des décès). De plus pour montrer une différence significative entre les 3 groupes il a été établi un

besoin d'observer 481 évènements. Au total ce sont donc 676 patients qui auront été inclus dans l'étude (Hodi, 2010).

L'étude a duré 4 ans (de septembre 2004 à août 2008) et s'est déroulée dans 125 centres de 13 pays d'Amérique du Nord et d'Europe.

Le gp100 est un antigène non-approuvé en France que BMS espérait administrer en association avec le YERVOY®. L'antigène étant présenté par le système HLA-A0201, la sélection des patients s'est notamment faite sur ce critère. Leur statut HLA-A0201 a été déterminé par un laboratoire central et les patients éligibles ont pu rentrer dans l'étude dans un délai de 35 jours.

Pour cette étude de phase III, Bristol-Myers Squibb a réparti les patients en 5 sous-populations, afin d'identifier un éventuel groupe particulier de répondeurs. Ainsi Les patients ont été séparés selon :

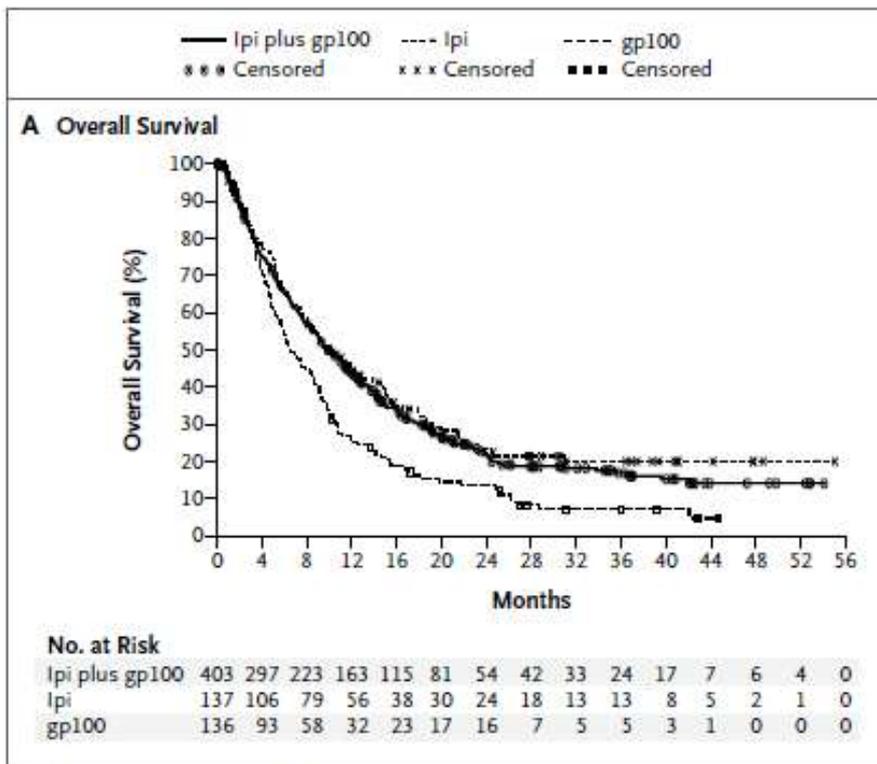
- **le statut métastatique (M0, M1a ou M1b, vs M1c)** qui était déterminé 28 jours avant le début du traitement. Pour rappel, ceci fait référence au statut TNM utilisé en oncologie. Le « T » permet de décrire la tumeur, le « N » permet de décrire le niveau propagation aux ganglions lymphatiques (« *node* » en anglais), et le « M » permet de décrire le statut métastatique (American Cancer Society, 2012). Ainsi, M0 signifie l'absence de métastases, M1a signifie la présence de métastases cutanée, sous-cutanée, nodulaire dans différentes parties du corps avec un niveau de LDH normal, M1b signifie la présence de métastase pulmonaire avec niveau de LDH normal et M1c signifie la présence de métastases au niveau des autres organes ou bien n'importe quelle localisation avec un niveau de LDH élevé.
- **Le sexe.**
- **L'âge.** On a distingué une population de moins de 65 ans et une population de plus de 65 ans.
- **l'injection préliminaire ou non d'IL-2.** Certains patients avaient reçu un traitement par IL-2 précédemment à leur inclusion dans l'étude. L'interleukine-2 est une cytokine qui contribue à la mise en place d'une réponse immunitaire ; elle leur a été administrée dans le but favoriser une réponse immunologique anti-tumorale. De plus des études tendent à montrer que l'IL-2 favorise la réponse au gp100 (Schwartzentruber, Lawson, Richards, Conry, & Miller, 2011).
- **le niveau basal de lactate déshydrogénase**, dont les valeurs normales sont inférieures à 248 UI/L pour l'homme et la femme (CNCI, 2009). Il a été décidé de séparer les patients dont ce niveau basal était inférieur ou égal à la borne supérieure des valeurs usuelles, des patients situés au-dessus de cette borne.

Une fois les sous-populations identifiées, la prise en charge thérapeutique a pu commencer. Le traitement a débuté au jour 1 de la semaine 1, et si ni aucun effet indésirable empêchant la poursuite de la prise en charge thérapeutique, ni aucune progression rapide de la maladie, ni aucune altération significative de l'état général, n'étaient observés, alors le traitement se poursuivait en semaines 4, 7 et 10.

La réponse tumorale a été évaluée d'après un score modifié de l'OMS qui permet de mesurer des lésions bidimensionnelles (James & Eisenhauer, 1999). Les effets indésirables ont été gradés selon le « *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* » version 3.0, et ont bénéficié d'un monitoring durant les 70 jours suivant l'administration de la dernière dose.

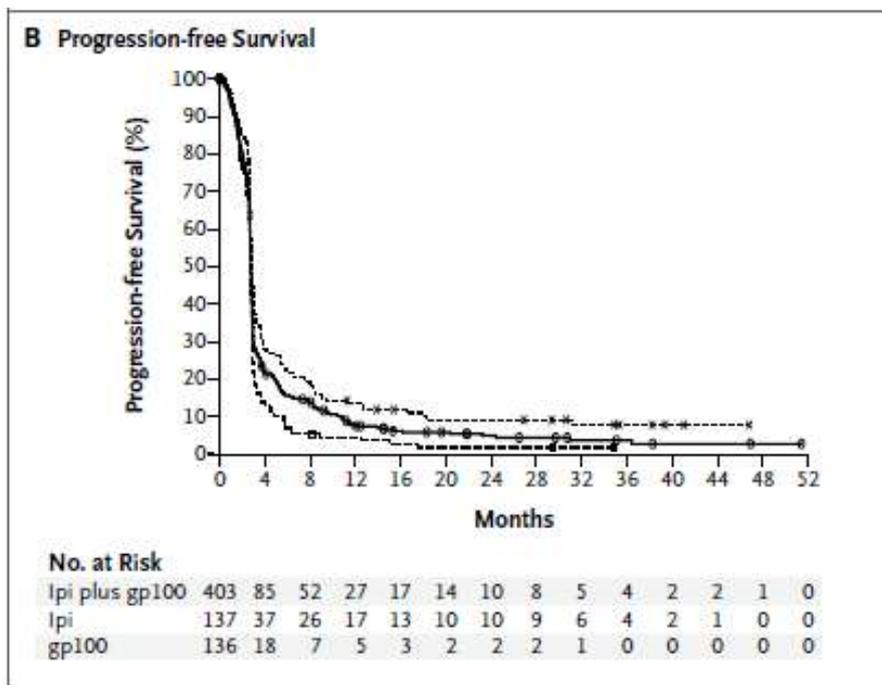
Les promoteurs ont également évalué l'impact du traitement sur la qualité de vie.

L'étude MDX010-20 a permis d'obtenir les résultats suivant en terme de survie globale et de survie sans progression de la maladie (Hodi, 2010) :



Kaplan–Meier Curve for Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

The median follow-up for overall survival in the ipilimumab (Ipi)-plus-glycoprotein 100 (gp100) group was 21.0 months, and the median overall survival was 10.0 months (95% CI, 8.5 to 11.5); in the ipilimumabalone group, the median follow-up was 27.8 months, and the median overall survival, 10.1 months (95% CI, 8.0 to 13.8); and in the gp100-alone group, the median follow-up was 17.2 months, and the median overall survival, 6.4 months (95% CI, 5.5 to 8.7).



Kaplan–Meier Curve for Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population.

The median progression-free survival was 2.76 months (95% CI, 2.73 to 2.79) in the ipilimumab-plusgp100 group, 2.86 months (95% CI, 2.76 to 3.02) in the ipilimumab-alone group, and 2.76 months (95% CI, 2.73 to 2.83) in the gp100-alone group. The rates of progression-free survival at week 12 were 49.1% (95% CI, 44.1 to 53.9) in the ipilimumab-plus-gp100 group, 57.7% (95% CI, 48.9 to 65.5) in the ipilimumab-alone group, and 48.5% (95% CI, 39.6 to 56.7) in the gp100-alone group.

Au total, 151/676 patients (22%) étaient en vie à la fin de l'étude (24 mois). La durée médiane de suivi a été de 20,99 mois dans le groupe ipilimumab+gp100, 27,83 mois dans le groupe ipilimumab et de 17,18 mois dans le groupe gp100. Seuls quelques patients ont été suivis jusqu'à 55 mois.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 56,2 ans [19 ans; 90 ans].

Tous les patients inclus avaient un mélanome métastatique de stade M1a à M1c à l'exception d'un patient du groupe ipilimumab (0,7%) et de 4 patients du groupe gp100 (2,9%).

Les patients du groupe gp100 ont été globalement plus prétraités que les patients du groupe ipilimumab :

- IL-2 : 23,4% dans le groupe ipilimumab versus 24,3% dans le groupe gp100,
- 1 ligne de traitement : 37,2% versus 29,4%,

- 2 lignes : 24,8% versus 24,3%,
- 3 lignes : 16,1% versus 19,9%,
- 4 lignes : 6,6% versus 8,8%,
- ≥ 5 lignes : 15,3% versus 17,6%.

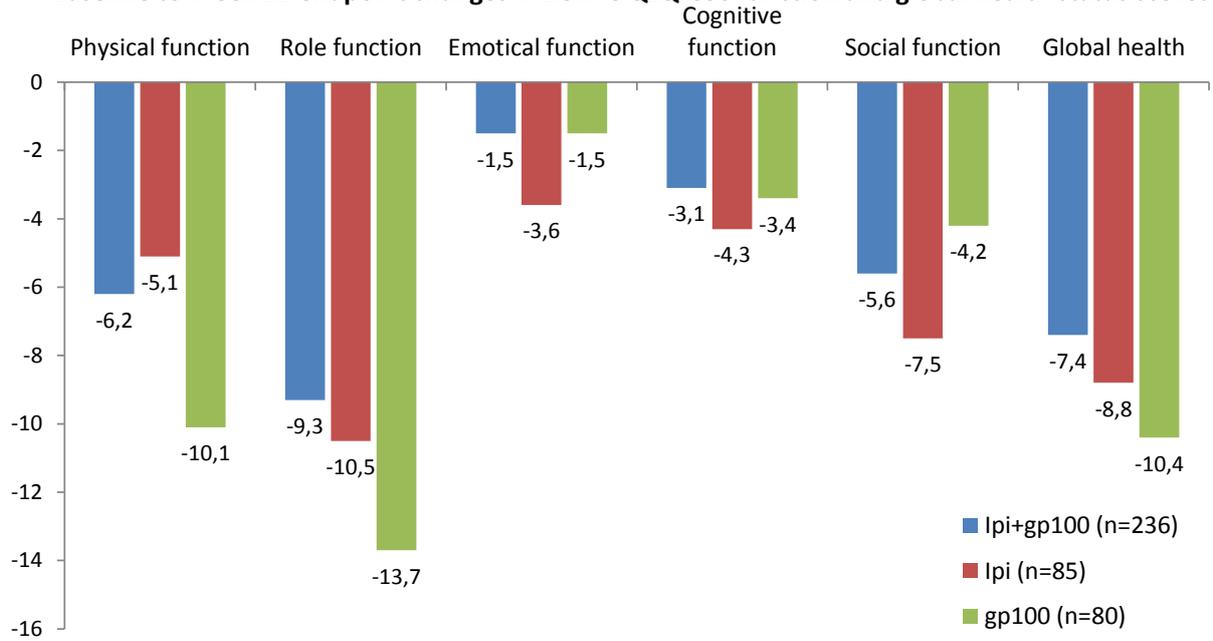
| | Ipilimumab+gp100 N=403 | Ipilimumab+ placebo N=137 | Gp100+placebo N=136 |
|-------------------------------------|---------------------------------|--|------------------------|
| Nombre de décès (%) | 306(76%) | 100 (73%) | 119 (88%) |
| Médiane de survie (mois) IC 95% | 9,95 [8,48 ; 11,50] | 10,12 [8,02 ; 13,80] | 6,44 [5,49 ; 8,71] |
| HR versus gp100 IC 95% P | 0,68 [0,55 ; 0,85] 0,0004 | 0,66 [0,51 ; 0,87] 0,0026 | |
| HR versus Ipilimumab IC 95% P | 1,04 [0,83 ; 1,30] NS | | |

En termes de survie globale, un gain médian de 3,68 mois a été observé dans le groupe ipilimumab par rapport au groupe gp100 : médiane de survie 10,12 mois versus 6,44 mois, HR 0,66 [0,51 ; 0,87], p=0,0026. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ipilimumab et ipilimumab + gp100 : HR 1,04 [0,83 ; 1,30], NS.

Compte-tenu de la méthodologie choisie dans cette étude, qui a évalué l'efficacité de l'ipilimumab par rapport et en association avec le gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, les résultats doivent être interprétés avec prudence ; d'autant que les performances du gp100 semblent du même ordre que celles du placebo (médiane de survie sans traitement : 7 mois). En effet, bien qu'une différence de survie globale ait été observée, l'apport thérapeutique de l'ipilimumab est difficilement quantifiable compte-tenu du choix du comparateur.

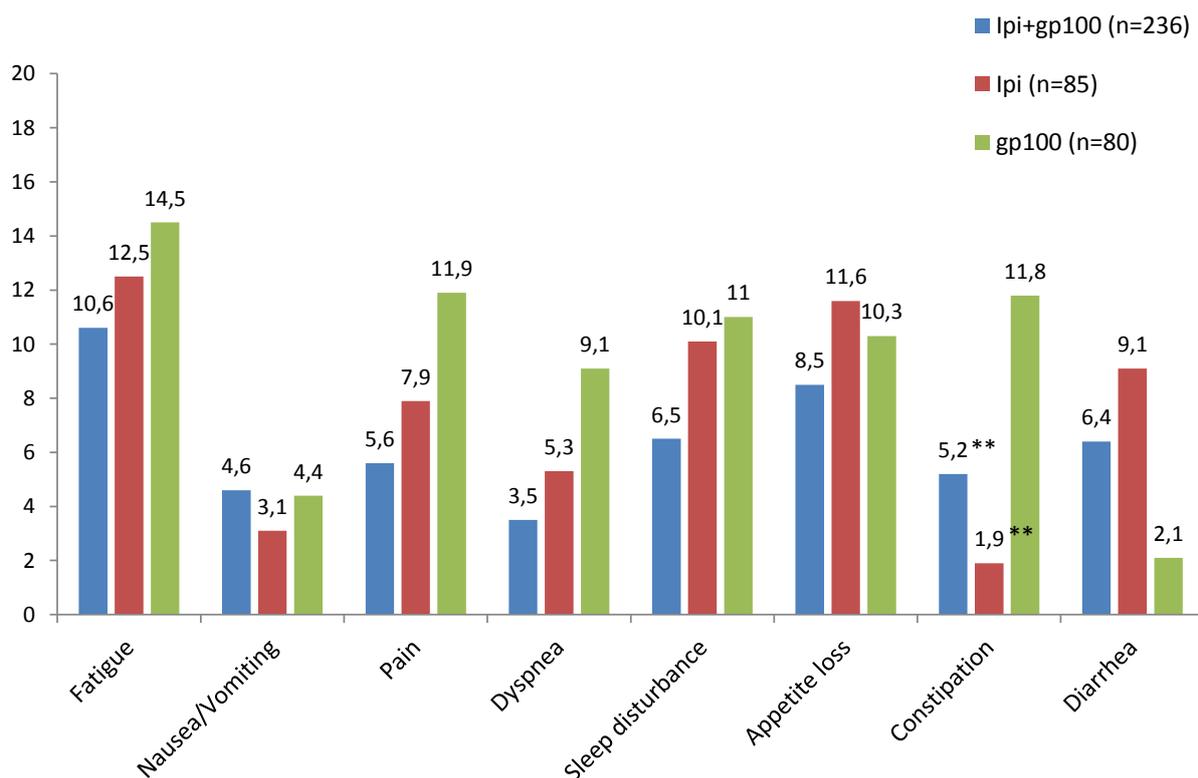
Cette étude a également évalué la qualité de vie des patients sur la base de l'échelle EORTC QLQ-C304. Par rapport à l'inclusion, une dégradation marquée de la qualité de vie des patients a été observée dans les groupes ipilimumab (-8,8 [-13,5 ; -4,1]) et gp100 (-10,4 [-15,3 ; -5 ,5] sans qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence entre les deux groupes: différence 1,6 [-5,0 ; 8,2], NS. (Dennis A Revicki, 2012)

Baseline to Week 12 endpoint changes in EORTC QLQ-C30 function and global health status scores



*For the functioning and global health scales, improvements are indicated by positive scores. ** $p > 0.05$ for all comparisons. Mean change in scores were categorized as "no change" (0–5), "a little" (5–10 points), "moderate" (10–20 points), and "very much" (>20)*

Baseline to Week 12 endpoint changes in EORTC QLQ-C30 symptom scores



For symptom scales, improvements are indicated by negative scores. ** $p < 0.05$ versus gp100 group. *** $p > 0.05$ for all comparisons (except for Constipation with $p < 0.05$). Mean change in scores were categorized as “no change” (0–5), “a little” (5–10 points), “moderate” (10–20 points), and “very much” (>20)

Le QLQ30 est un questionnaire à destination des patients atteints de cancer. On pourra toutefois remarquer que les questions posées dans ce questionnaire sont très générales et dans le cas du YERVOY® ne prennent pas en considération les effets indésirables très graves de ce médicament. C'est un des reproches qu'il est possible de faire au sur cette évaluation de la qualité de vie : le YERVOY® peut provoquer de très graves réactions au niveau de tous les organes : risques de perforation intestinale, syndrome de Stevens-Johnson, hépatite, syndrome de Guillain-Barré, anémie, pancréatite... ces réactions ont des impacts très négatifs sur la qualité de vie des patients qui en souffrent, et pourtant ils ne sont pas mis en valeurs dans le QLQ30 (même si l'on peut considérer qu'ils auront un impact sur les paramètres du questionnaire, comme par exemple la colite provoquée par le traitement a probablement diminuée le nombre de constipation et augmenté celui de diarrhées dans les groupes recevant le YERVOY®)

En conclusion, la Commission de la Transparence a attribué au YERVOY® un SMR de niveau important (niveau II) en raison de la gravité de la pathologie ciblée et de l'absence d'alternatives thérapeutiques.

*Notons que malgré ce SMR, la Haute Autorité de Santé a statué que « le fardeau induit par les mélanomes cutanés et autres cancers de la peau est modéré (environ 160 000 DALYs). Le fardeau représenté par les mélanomes avancés (non résécable ou métastatiques) peut être considéré comme faible [...] et au vu des données disponibles, l'impact de YERVOY sur la morbi-mortalité est modéré. Un impact négatif sur la qualité de vie ne peut être écarté du fait notamment des problèmes de tolérance rencontrés. Aussi, la spécialité YERVOY n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié. **En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité YERVOY dans cette indication.** » (HAS, 2011)*

L'ASMR attribuée par la commission de la transparence est mineure (IV).

La taille de la population cible est déterminée par la Haute Autorité de Santé à l'aide de la base de données FRANCIM et de l'étude MELODY. A l'inclusion de l'étude MELODY, on comptait 195 patients atteints d'un mélanome de stade IV et 23 atteints d'un stade III non résécable ; le ratio entre ces 2 catégories de patients est donc de — . L'étude FRANCIM estime à 2633 le nombre de mélanome de stade IV en France à la fin 2010. Par déduction, le nombre de stade III non résécable est de . Ainsi la population globale est de 2944 patients.

Ensuite la prise en charge varie selon la présence ou l'absence de la mutation B-RAF qui est retrouvée chez 50% des patients. Sur ces 2944 malades, on recommandera alors chez les 1472 patients B-RAF négatifs un traitement par YERVOY en 2^{ème} intention. Or grâce à l'étude MELODY on estime que 91% des patients sont sous traitement systémique et 89% sont non-répondeur à une première ligne de traitement. La population éligible à une thérapie par ipilimumab est donc de patients.

Chez les 1472 patients B-RAF positifs on recommande une prise en charge par le vémurafenib à l'époque sous ATU cohorte ; toutefois d'après les premières données de la FDA 50% sont non répondeurs et pourront être traité par YERVOY[®], soit 736 patients.

La population théorique maximale pouvant être traitée par ipilimumab en France est donc de soit à peu près 1900 patients. Le nombre d'ATU nominatives délivrées pour l'ipilimumab entre juillet 2010 et juillet 2011 fut de 650. La population estimée par la HAS est donc comprise entre 650 et 1900.

La Commission de la Transparence a donné un avis favorable sur l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. L'arrêté du 6 avril 2012 a permis d'ajouter le YERVOY[®] à la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel de la République Française, 2012). L'arrêté du 6 avril 2012 modifiant

la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, a ajouté le YERVOY[®] sur la liste des médicaments pris en charge hors GHS (Journal Officiel de la République Française, 2012).

Toutefois en raison de l'arrivée de nouvelles thérapies (dont le vémurafenib, actuellement sous ATU de cohorte depuis 2011), la Commission de la Transparence souhaitait réévaluer l'ipilimumab.

L'arrêté du 7 mars 2013 paru dans le journal officiel de la république française, donne le prix définitif de vente hors taxe aux établissements en France, du YERVOY[®] qui est de 3500 € pour le flacon de 50mg/10mL, et de 14000€ pour celui de 200mg/40mL (Journal officiel de la République Française, 7 mars 2013).

C. Non recommandé au Royaume-Unis

1. Procédure d'évaluation par le NICE

Créé le 5 Juillet 1948, le système de santé Britannique ou National Health Service (NHS) repose essentiellement sur des principes Beveridgiens: Universalité, Unité et Intégration. Ainsi, le NHS a pour but de satisfaire les besoins de chacun, en offrant des services gratuits fondés sur les besoins cliniques et non sur la capacité d'un individu à payer (NHS, About the NHS, 2013).

Le NHS est sous la tutelle du Ministère de la Santé ou Department of Health (DoH). Il est financé à 86% par l'impôt, 12% par les taxes salariales et patronales (National Insurance Contributions) et seulement 2% par les assurés sociaux (co-payments). Il existe aussi un secteur privé financé directement par les usagers, auquel environ 12% de la population Britannique a souscrit ; l'avantage étant un accès plus rapide aux soins. Le DoH alloue le budget de la santé pour 3 ans. Lorsque le NHS a été créé, il disposait d'un budget de 437 millions de livres sterling (équivalant à 9 milliards de livres sterling à la valeur actuelle). En 2012/2013, il s'élève à environ 109 milliards de livres sterling (NHS, About the NHS, 2013). Ce budget est fixe, et ne peut pas être dépassé : il ne peut pas exister de « trou de la sécu » au Royaume-Uni.

Le NHS dispose alors de 2 « outils » pour contrôler l'évolution du prix des médicaments, et espérer clore ainsi son budget :

- Le premier est le PPRS, Pharmaceutical Price Regulation Scheme, qui résulte d'un accord entre le Department of Health et l'ABPI, Association of the British Pharmaceutical Industry, qui est le syndicat de l'industrie pharmaceutique britannique (DoH & ABPI, 2009). Le PPRS permet de réguler les prix des médicaments de spécialité déjà sur le marché, en contrôlant les profits et les prix et tout en accordant un certain bénéfice au laboratoire, afin de préserver

l'industrie pharmaceutique au Royaume-Uni. Toutefois, il ne concerne pas les génériques ou les nouveaux médicaments dont le prix est libre. S'il sera automatiquement régulé à la baisse pour les génériques grâce au jeu de la concurrence, ce n'est pas le cas pour les nouveaux médicaments ; c'est à ce niveau qu'apparaît le second outil de régulation du NHS : le NICE

- Le second est donc le National Institute for Health and Clinical Excellence ou NICE. Il s'agit d'une instance britannique dont le but est de diminuer les variations dans la qualité et la disponibilité des soins (NICE, About NICE, 2013). Elle va émettre des recommandations de traitements qui vont être suivies par le NHS. Ces avis se basent sur la relation cout-efficacité du médicament. Ainsi bien que les prix soient libres au Royaume-Uni, un prix trop élevé par rapport à son bénéfice thérapeutique en comparaison d'alternatives thérapeutiques risque de ne pas être recommandé par le NICE et donc non pris en charge par le NHS. Voyons alors comment le NICE exerce donc un contrôle sur le prix de ces nouveaux médicaments.

Créé en 1999, c'est un institut indépendant d'évaluation médico-économique qui juge les nouveaux médicaments et DM du point de vue de leur efficacité et de leur impact financier, afin de produire des recommandations nationales pour améliorer la qualité des soins en Angleterre. Ainsi, 40% des nouveaux médicaments présents sur le marché au Royaume-Uni sont évalués par le NICE. L'Agence n'évalue pas toutes les nouvelles molécules, mais uniquement celles que lui soumet le DoH, après analyse des nouvelles molécules à venir sur le marché (Ford, Waugh, Sharma, Sculpher, & Walker, 2012)

Le NICE analyse donc l'intérêt thérapeutique des médicaments, publie des lignes directrices à destination des professionnels de santé travaillant au sein du NHS et supervise le développement des indicateurs utilisés dans le cadre du QOF (Quality and Outcomes Framework). Ainsi, il fournit des conseils de santé publique dans le but de promouvoir la santé et la prévention des maladies, des évaluations des pratiques cliniques afin de proposer les thérapeutiques les plus appropriées pour une maladie et cibler les causes de morbi-mortalité, et des procédures interventionnelles à visée diagnostique ou thérapeutique.

Il a seulement un pouvoir de recommandation et n'intervient pas dans la décision de mise sur le marché des médicaments, mais ses évaluations pèsent fortement sur la prise en charge des produits pharmaceutiques par le NHS.

La durée d'évaluation d'un médicament par le NICE est comprise entre 9 mois et plus de deux ans et est coûteuse pour les industriels qui dépensent entre 500 000 et 1 million de livres. La vitesse de publication des lignes directrices est donc très lente. Chaque année, il publie seulement 50 procédures interventionnelles, 30 évaluations

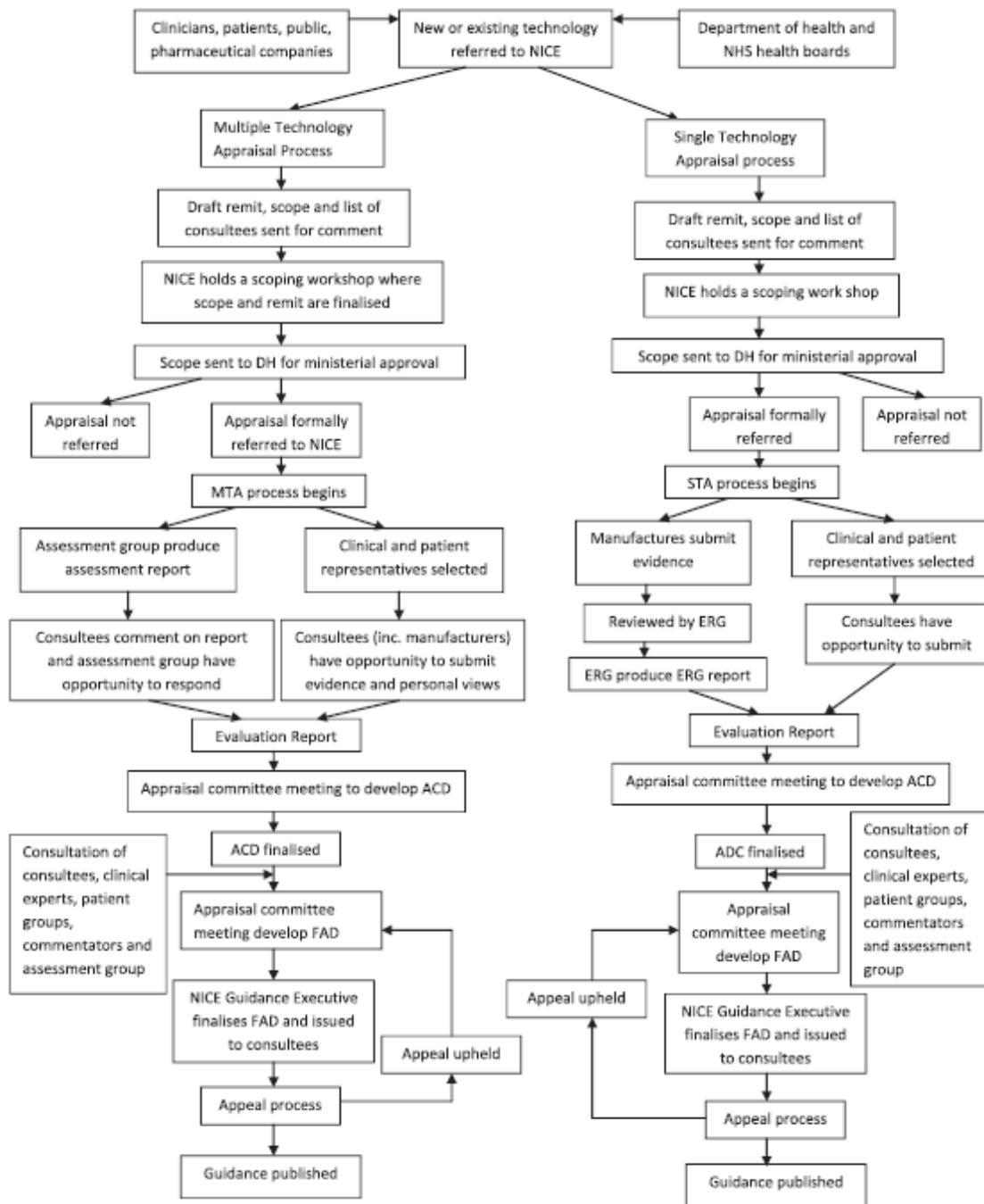
technologiques, 15 recommandations cliniques et 10 conseils de santé publique (IMS, 2011).

Depuis 2005 on différencie 2 types d'évaluation : les STA : Single Technology Appraisal et MTA : Multiple Technology Appraisal. Les STA couvrent une technologie pour une indication, tandis que les MTA vont analyser soit plusieurs technologies pour une indication ou bien une technologie pour différentes indications.

Le STA a été mis en place afin de diminuer les durées d'évaluation par le NICE qui furent critiquées : car retardant l'accès aux soins pour le patient. Ainsi auparavant l'évaluation d'une technologie de santé reposait sur les données fournies par le laboratoire et sur le TAR (Technology Assessment Report). Le TAR était un rapport rédigé par un comité indépendant qui comprenait une évaluation clinique du produit, couplée à une évaluation médico-économique. La rédaction de ce rapport en sus des informations fournies par le laboratoire était en plus grande partie responsable des délais de l'agence, et fut retiré pour la procédure de STA. Celle-ci repose donc désormais uniquement sur les données fournies par le laboratoire. Ces données seront critiquées par une commission académique indépendante au sein du NICE : l'Evidence Review Group : ERG. L'avis de l'ERG sera consigné dans un rapport qui sera ensuite publié en intégralité sur le site web du NICE (à l'exception des données confidentielles).

Pour les MTA, dont l'évaluation est plus complexe, le NICE conserve la même procédure que précédent 2005 et demande la rédaction d'un TAR (Ford, Waugh, Sharma, Sculpher, & Walker, 2012).

L'évaluation anglaise du YERVOY[®] fut faite par STA, et le produit fut évalué par l'Université de Liverpool : Liverpool Reviews and Implementation Group (LRiG). La procédure a duré 1 mois et 6 jours seulement : la molécule a reçu son AMM de la part de l'EMA le 13 juillet 2011 (EMA, 2011), et l'ERG a publié son rapport le 19 août 2011 (NICE, 2011). Dans ce cas précis, BMS avait toutefois anticipé la décision de l'EMA et soumis son dossier à l'ERG de Liverpool le 17 juin 2011, ce qui ramène la durée d'évaluation réelle à 2 mois (BMS, 2011). A titre de comparaison, l'avis de la commission de la transparence en France a été rendu le 14 décembre 2011, soit 5 mois après l'obtention de l'AMM du produit (HAS, 2011).



En 2008, le NICE a publié 11 MTAs avec une durée médiane de 36 mois (2-60) ; et 10 STAs avec une durée médiane de 12.5 mois (5-37). Les MTA font intervenir plus d'experts et demande de définir un champ d'application ce qui explique leurs durées plus longues avant publication. (Ford, Waugh, Sharma, Sculpher, & Walker, 2012)

2. L'avis sur le YERVOY

En comparaison à l'avis rendu par la HAS, il paraît premièrement intéressant de remarquer que l'utilisation et l'interprétation des études de phases II varient entre le NICE et la HAS. En effet, si les 2 institutions se sont basées sur l'étude de phase III MDX010-20 (qui ne sera donc pas redéveloppée ici), les phases II diffèrent :

| Référence étude | NICE | HAS |
|-----------------|---|---|
| CA184-022 | Le NICE reste sceptique sur l'envoi de cette étude par BMS | A permis de déterminer la dose optimale du YERVOY® entre 0.3, 3 et 10 mg/kg |
| CA184-007 | Comparaison de l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab 10mg/kg administré avec ou sans budénoside oral | Non étudiée par la HAS car l'utilisation de l'ipilimumab à 10 mg/kg est hors AMM |
| CA184-004 | Non soumise au NICE | Détermination de marqueurs prédictifs de réponse et/ou de toxicité à des doses de 3 et 10 mg/kg |

CA184-022, Le NICE émet donc des doutes sur les raisons qui ont poussé BMS à lui joindre cette étude. En effet, bien qu'en France comme au Royaume-Uni, la dose de traitement recommandée soit de 3mg/kg, le NICE considère que la dose clinique optimale reste à déterminer entre 10 et 3 mg/kg (NICE, 2011). Cette constatation résulte d'un décalage dans le temps entre les phases III (MDX010-20) Phase II (CA184-022) du YERVOY®. Ainsi, l'étude de phase III qui a servi à obtenir l'AMM a été conduite de septembre 2004 à août 2008, avec de l'ipilimumab 3mg/kg. L'étude de phase II qui conclut que la dose optimale est de 10mg/kg a été conduite d'avril 2006 à Juillet 2007. Nous pouvons alors fortement supposer que les longs délais d'interprétation de l'étude n'ont pas permis de modifier le protocole de l'étude MDX010-20 sur laquelle se base l'AMM, conduisant aujourd'hui à une différence entre la dose utilisée dans certains essais et les conclusions de BMS (10mg/kg) et l'AMM (3mg/kg).

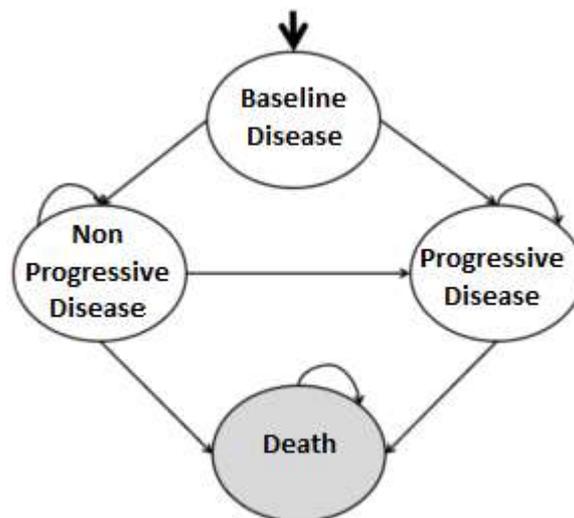
CA184-007, l'étude a été ajoutée au dossier pour démontrer le profil de tolérance de l'ipilimumab, et selon l'ERG, il s'agit d'une étude bien menée d'un point de vue méthodologique, même si les patients semblent légèrement plus jeunes et plus en forme que la population britannique observée habituellement.

Efficacité clinique, bien que les études fournies après recherche dans la littérature soient satisfaisantes, cette recherche n'incluait pas les résultats obtenus après analyse de la base de données interne de BMS. Le NICE regrette que cela n'ait pas été fait, car il aurait pu sortir de cette recherche des études non publiées

fournissant des données supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité de l'ipilimumab. Une autre limite relevée par l'autorité britannique est le fait qu'aucune des études de l'ipilimumab ne compare le produit aux standards de référence listés par le NICE (bien que BMS soutienne que l'efficacité du vaccin peptidique gp100 est comparable au BSC « *Best supportive care* » qui dans la majorité des cas est la dacarbazine)

L'avis du NICE est dans l'ensemble assez similaire à celui de la HAS, les deux institutions notent l'absence de marqueurs prédictifs de réponse, remarquent l'augmentation des effets indésirables graves chez les patients traités, et signifient le doute qui persiste quant à la dose optimale (3 ou 10 mg/kg). Bien sûr l'AMM étant centralisée et attribuée par l'EMA le 13 juillet 2011, les 2 pays n'ont d'autre choix que de l'accepter, mais il est très intéressant de noter que leurs critiques sont semblables.

Etude coût-utilité, BMS lors de la soumission de son MS (« *Manufacturer Submission* ») n'a pas identifié dans la littérature de publications traitant de la relation coût-efficacité du YERVOY® ; il a alors présenté au NICE un modèle d'évaluation pharmaco-économique propre (BMS, 2011). Celui-ci se base sur un modèle de Markov représenté sous la forme suivante :



L'étude est réalisée sous forme d'un modèle Excel, qui compare l'ipilimumab au BSC dans le cas standard, et le compare à d'autres traitements comme le carboplatine afin de réaliser une analyse de sensibilité.

La population étudiée dans le modèle est constituée de patients atteints de mélanomes de stade III ou IV, si bien qu'elle reflète la population étudiée lors de la phase de III de l'ipilimumab. La qualité de vie des patients de cette étude est évaluée à l'aide des formulaires EORTC QLQ-30 par extrapolation des résultats obtenus grâce à la phase citée précédemment. Ces formulaires ont également un autre rôle

puisqu'ils vont permettre de mesurer les coûts supplémentaires induits par le traitement notamment en termes d'effets indésirables. Par exemple, on remarque que les patients sous ipilimumab sont plus facilement victime de diarrhées. La prise en charge de cet effet secondaire à la prise de YERVOY® doit être prise en compte dans l'analyse économique du produit.

| Effets indésirables | Catégorie | Valeur |
|-----------------------|----------------------------|--------------|
| Fatigue | Patients hospitalisés et % | Confidentiel |
| | Patients ambulatoires et % | Confidentiel |
| | Coût moyen par patient | Confidentiel |
| Diarrhée | Patients hospitalisés et % | Confidentiel |
| | Patients ambulatoires et % | Confidentiel |
| | Coût moyen par patient | Confidentiel |
| Colites | Patients hospitalisés et % | Confidentiel |
| | Patients ambulatoires et % | Confidentiel |
| | Coût moyen par patient | Confidentiel |
| dyspnée | Coût moyen par patient | Confidentiel |
| Anémie | Patients hospitalisés et % | Confidentiel |
| | Patients ambulatoires et % | Confidentiel |
| | Coût moyen par patient | Confidentiel |
| troubles endocriniens | Patients hospitalisés et % | Confidentiel |
| | Coût moyen par patient | Confidentiel |

Le coût de l'administration du produit lors de l'hospitalisation de jour est calculé sur la base du GHS correspondant fourni par le NHS. En ce qui concerne le traitement en lui-même, BMS a estimé qu'en moyenne les patients prenaient 1.24 flacons de 50mg, et 0.99 flacon de 200mg. Et propose un prix de 3750£ par flacon de 50 mg et 15000£ pour un flacon de 200mg.

Des tableaux reprenant les coûts principaux du traitement sont disponibles dans le rapport du NICE, le problème étant que dans certains cas la manière dont ont été calculés ces coûts est inconnue.

| Items | Intervention (confidence interval) | Comparator 1 (confidence interval) |
|---------------------------|---|------------------------------------|
| Drug costs | £3750 for 50mg vial, £15,000 for 200mg vial | £0 - BSC assumed no drug costs |
| Treatment initiation cost | £365 (£19 to £538) | £0 - BSC assumed no drug costs |
| Drug administration costs | £271 (£67 to £474) 1 st administration, £284 (£184 to £384) subsequent administrations | £0 - BSC assumed no drug costs |

| | | |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Monthly cost of routine treatment pre progression | £162 (£92 to £231) | £378 (£244 to £511) |
| Cost on progression | £648 (£338 to £958) | £648 (£33 to £958) |
| Monthly cost of treatment post progression prior to palliative care | £378 (£244 to £511) | £378 (£244 to £511) |
| Monthly cost of palliative care (4 months) | £838 (£295 to £1642) | 838 (£295 to £1642) |
| Terminal care cost | £5401 (£0 to £13,752) | £5401 (£0 to £13,752) |

Les coûts précédemment cités sont également regroupés en fonction de leur place dans la stratégie thérapeutique et de l'état du patient, afin que le modèle reflète au mieux la place de chacune.

| Health states | Items | Value |
|--------------------------|---|--|
| Progression-free disease | Drug costs | Ipilimumab= £19,565 per dose; BSC=£0 |
| | One off treatment initiation cost | Ipilimumab=£365; BSC=£0 |
| | Drug administration | Ipilimumab= £271(1 st administration), £284 per administration thereafter BSC= £0 |
| Progressive disease | One off cost on progression | £648 |
| | Routine treatment per month | £378 |
| | Palliative care per month (4 months before death) | £838 |
| Death | One off terminal care cost | £5401 |

Ces analyses vont permettre au laboratoire de calculer les coûts totaux de traitement. Il obtient les tableaux suivant en analyse base-case :

| Technology | Total | | |
|------------|----------|-------------------|-------|
| | Costs | Life Years Gained | QALYs |
| BSC | £ 12,837 | 1.33 | 1.01 |
| Ipilimumab | £ 96,188 | 3.19 | 2.38 |

Son modèle économique permet à Bristol Myers Squibb d'estimer le coût actuel du traitement standard à 12,837£ et à 96,188£ pour le traitement avec sa molécule. Dans l'absolu le traitement par YERVOY® est donc 83,351£ plus cher que le standard actuel. Pourtant celui-ci permet de gagner en moyenne 1.86 années de vie, qui se résume à 1.37 QALYs si l'on pondère ces années de vie par la qualité de vie.

Rmq : Sous BSC 1.33 années de vie gagnées se traduisent par 1.01 QALY (soit une qualité de vie estimée à — d'un niveau normal), alors que 3.19 années de vie gagnées équivalent à 2.38 QALYs (soit une qualité de vie estimée à — d'un niveau normal). Cela signifie que sous BSC un patient va en moyenne vivre moins longtemps mais avec une meilleure qualité vie que sous un traitement par ipilimumab qui possède de nombreux effets indésirables.

L'ICER de l'ipilimumab versus le standard actuel est donc de :

Le coût moyen du traitement par QALY gagnée est donc de 60,737£.

Ces chiffres et méthodes de calcul ont été fournis par BMS et évalués par le NICE. La méthode de validation est assez intéressante et passe par plusieurs étapes :

1. La survie globale et la progression sans maladie ont été vérifiées une seconde fois dans une feuille Excel indépendante de façon à s'assurer que les résultats pouvaient être reproduits
2. Des analyses de sensibilité ont été conduites sur toutes les variables du modèle, afin d'évaluer l'impact qu'elles possédaient sur le modèle et s'assurer que celui-ci semblait justifié.
3. Des contrôles aléatoires ont été faits afin de vérifier que les données utilisées dans le modèle étaient justes (en comparaison avec les données sources fournies au NICE)
4. Le modèle a été présenté en face-à-face à 4 médecins anglais et à 6 économistes de la santé. Ceux-ci ont permis à BMS d'effectuer quelques changements dans son modèle et dans sa documentation.

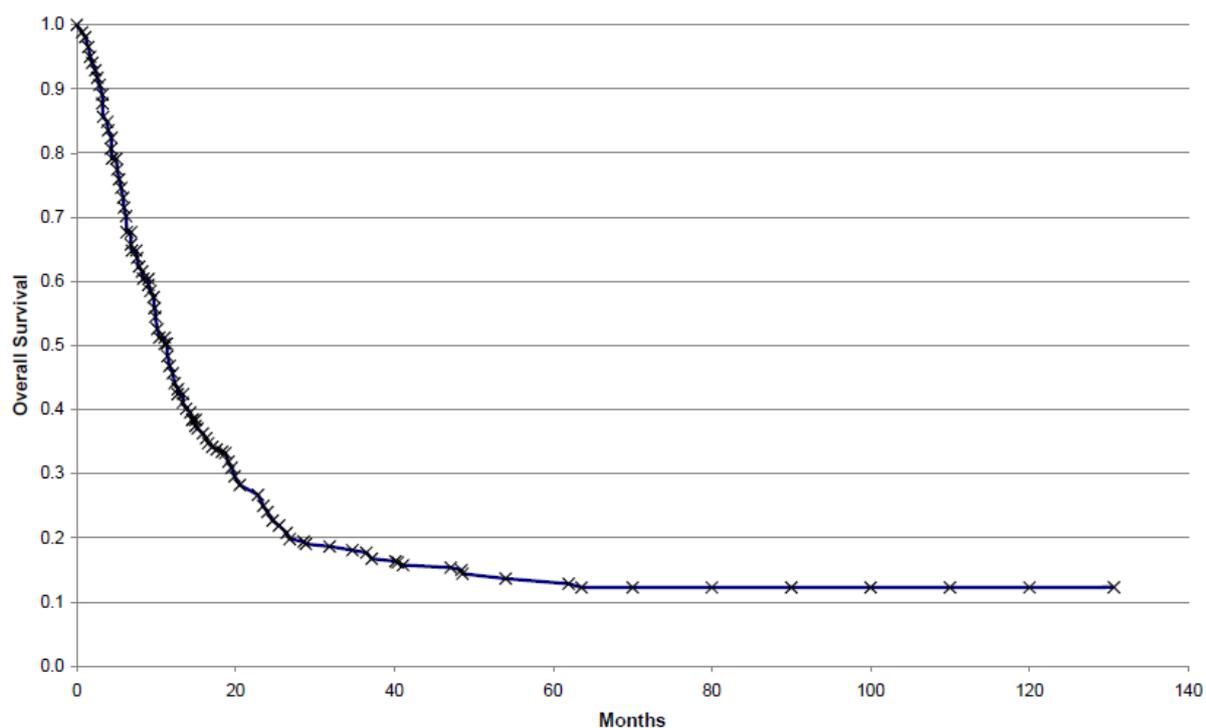
L'agence anglaise s'est prononcée sur la pharmaco-économie du YERVOY®. L'ERG, a globalement estimé que le modèle fourni par BMS était bon ; bien qu'il y ait apporté quelques petites modifications :

- BMS avait surévalué le poids moyen des patientes au Royaume-Uni conduisant à une dose de médicament administré trop importante. Le NICE propose de corriger cela conduisant alors à une diminution de l'ICER de l'ordre de 1%
- Une erreur dans la prise en charge d'un effet indésirable a également conduit le NICE à réduire le coût global de la prise en charge par ipilimumab, réduisant une nouvelle fois l'ICER d'environ £1000 par QALY.
- L'ERG reproche également à BMS de ne pas avoir fait d'analyse de sensibilité sur la variation du prix de l'ipilimumab
- Selon l'agence, il est également délicat de considérer que le traitement par gp100 est équivalent au BSC.

L'évaluation pharmaco-économique du laboratoire est donc ponctuée de petites corrections et recommandations, mais globalement validée par le NICE. En revanche ce qui pose plus de problème à l'institut c'est la survie moyenne des patients. En effet le NICE estime que les chiffres avancés par le laboratoire sont trop optimistes. Selon BMS, la survie moyenne sous BSC est estimée à 19.5 mois, contre 53.3 mois pour l'ipilimumab, ce qui implique une augmentation de la survie moyenne sous traitement de 33.8 mois. D'après ces mêmes études le NICE arrive à une conclusion moins avantageuse pour le produit puisque la survie moyenne sous gp100 est pour l'agence de 11.2 mois, et de 27.5 mois sous YERVOY®, soit une amélioration de 16.3 mois. Il y a donc un facteur 2 dans les survies moyennes incrémentales et cette différence exerce une influence directe et majeure sur l'ICER de l'ipilimumab, et donc sur l'analyse de coût efficacité du médicament.

Cette différence a deux principales raisons :

1. Elle est due à une hétérogénéité dans la survie au mélanome : il existe (sans que l'on sache si cela est lié au traitement ou non) des différences de survie très importantes selon les patients. En démontre cette étude de 1999 qui s'est intéressée à la survie des patients atteints de mélanome métastatique traité par Interleukine-2 (Atkins, 1999):



Pour observer une augmentation de la survie sous YERVOY® il faudrait observer les patients durant plusieurs années et augmenter le pool de patients, afin d'augmenter par la même occasion la puissance statistique des calculs.

2. Un autre problème réside dans la modélisation arithmétique de la courbe de survie. BMS a négligé un aspect important : en aboutissant à une équation modélisant parfaitement les résultats pratiques obtenus lors de l'essai, BMS a surestimé la survie des patients sous traitement, puisque celle-ci dépasse alors celle de la population moyenne. La laboratoire a donc surévalué alors le bénéfice thérapeutique de l'ipilimumab.

La conclusion du NICE se concentre sur deux points: les résultats cliniques d'une part et les données pharmaco-économiques d'autre part. L'agence reconnaît que la molécule permet à la population traitée de montrer une survie moyenne plus importante sous ipilimumab que sous comparateur ; mais celle-ci souffre également de plus d'effets indésirables. Le NICE regrette aussi qu'aucun des comparateurs clés listé par le NICE n'aient été utilisé pour valider les résultats ; et selon le NICE, le gp100 ne peut donc pas être considéré de façon affirmative comme équivalent au BSC. En comparant plusieurs études il semblerait également que les patients de l'étude sous ipilimumab souffrent de plus d'évènements indésirables que lors d'autres études ; et bien que ces données ne soient pas directement comparables, le NICE a préféré mentionner cette information.

Après correction, l'ICER du YERVOY® selon le l'ERG est de 96,000£ par QALY gagnée (cette augmentation est due à la très forte diminution de la durée de survie

estimée). En conséquence au 21 avril 2011, le NICE a décidé de ne pas recommander la prise en charge des patients par ipilimumab (NICE, 2011).

IV. Conclusion

Pour conclure j'aimerais développer un point particulier : la pharmaco-économie est un outil imparfait qui tente de résoudre le plus gros problème de l'industrie de la santé aujourd'hui : « la santé n'a pas de prix...et pourtant elle en a un ! »

Ce que je souhaiterais faire ressortir de cette thèse est le problème suivant : nous vivons de plus en plus vieux et en meilleure santé. Les traitements sont de plus en plus perfectionnés, et de plus en plus chers ; impactant ainsi de plus en plus fortement nos dépenses. Pourtant, de la même manière qu'il existe voitures de luxe et voitures bon marché, des vols en 1^{ère} classe et vols en seconde classe, nous ne pouvons concevoir qu'il existe une médecine à 2 vitesses. Notre morale nous force à penser que tous possèdent le droit à la vie, le droit d'accéder au meilleur traitement. Je suis absolument d'accord avec ce principe, je pense que tout le monde, quelle que soit son origine et sa richesse a le droit aux meilleurs soins. Mais je pense aussi que ce principe est incompatible avec une politique étatique qui doit satisfaire – dans notre cas- 65 millions de français. Parce qu'il me paraît aussi normal que le médecin, l'infirmier, le pharmacien, l'industriel, soit rémunéré pour le travail qu'il fait, et nous savons tous que le budget de l'Etat ou de la mutuelle n'est pas illimité. Comment justifier dès lors une politique de santé qui va rembourser certains traitements et laisser certaines personnes moins aisées dans l'incapacité de se soigner ?

Sans vouloir paraître cynique, je pense que nous devons faire face à la réalité. Notre priorité doit être de réfléchir à comment dépenser l'argent que l'on a ; avant de rêver à un monde où tout le monde aurait sa chance et ses soins.

Je préférerais de loin vivre dans un monde où nous aurions les moyens de soigner tout le monde, et où chacun pourrait être en bonne santé, mais ce n'est pas le cas. Tout n'est pas tout noir cependant : en France, les dépenses prévisionnelles de la sécurité sociale pour 2014 sont énormes : 474.5 milliard d'euros, dont 194 milliard pour la partie maladie (LOI n° 2013-1203, 2013). Comment allouer alors ces 194 milliards en sachant que tous ne seront pas satisfaits ?

C'est l'objectif des études pharmaco-économiques que de nous aider à répondre à cette question. Je pense qu'il faut être précis sur ce sujet : ces études restent des outils d'aide à la décision. Elles me paraissent indispensables, mais la décision finale n'est pas dictée par une étude mais par l'autorité responsable. Ces études sont les clés qui vont permettre de comparer différentes alternatives thérapeutiques en termes de coûts et de résultats cliniques, afin d'élaborer la prise en charge des patients.

Ces études doivent toutefois être maniées et analysées avec précautions. Chaque maladie, prise en charge, et patient étant unique, elles forcent à des

approximations. Celles-ci rendent les études particulièrement sensibles aux manipulations et aux erreurs. Je parle ici avec mon expérience de banquier d'affaires : on peut faire dire ce que l'on veut aux chiffres. Le plus bel exemple est probablement celui vu plus haut sur les coûts de traitement du mélanome : ils existent d'énormes différences dans les coûts directs de la maladie qui ont été calculés pour chaque étude. Ces différences sont justifiées par des prises en charges légèrement différentes, des populations étudiées qui ne sont pas exactement les mêmes, une approche des coûts différente. Ces études ne sont certes donc pas comparables, mais cela nous permet tout de même d'observer l'énorme variabilité que peuvent induire les paramètres de départ et l'énorme problème que vont avoir les payeurs à généraliser les coûts observés lors d'une étude à l'ensemble d'une population.

Finalement, le problème n'est peut-être pas de savoir, comment justifier un accès aux soins, mais comment le rendre juste ? Quelle pourrait être la meilleure solution pour analyser uniformément et objectivement les coûts qu'engendre un traitement et justifier son utilisation ?

Mon avis personnel sur la question est qu'il devrait exister une norme internationale ou du moins nationale qui définit la manière de réaliser et gérer une étude pharmaco-économique. Ces études devraient être réalisées par une autorité indépendante et non par les vendeurs ou acheteurs de traitement. Je pense que dans un système idéal les traitements devraient être automatiquement remboursés lorsque qu'ils arrivent sur le marché pour garantir l'accès aux soins. L'autorité compétente recevrait alors les données réelles de coûts et d'efficacité observées sur population réelle et déciderait à ce moment de l'intérêt ou non de garder un traitement dans sa liste de produits remboursés.

Dans une politique d'optimisation les études pharmaco-économiques sont indispensables. Elles vont continuer à peser de plus en plus lourd dans les décisions thérapeutiques et leur utilisation se généralisant, va aboutir à la création de normes qui vont asseoir leur légitimité auprès des instances décisionnelles.

Dans le cas particulier du YERVOY[®], je pense qu'en tant que seule thérapie promettant un espoir aux patients atteints de mélanome, il doit être remboursé quel que soit son prix. Je pense que par la suite ce prix sera amené à diminuer du fait de l'arrivée de nouveaux produits sur le marché, comme le Vémurafenib par exemple qui coûte 2300€ pour une semaine de traitement.

V. Bibliographie

American Cancer Society. (2012, October 12). *How is melanoma skin cancer staged?* Retrieved from cancer.org: <http://www.cancer.org/Cancer/SkinCancer-Melanoma/DetailedGuide/melanoma-skin-cancer-staging>

Appleby, J. (2012). Rises in healthcare spending: where will it end? *British Medical Journal*.

Atkins, M. (1999). High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *Journal of clinical oncology*.

Bernstein, D. (2008). *points de repère : Les réformes dans l'organisation des soins primaires en Angleterre*.

Bijker, M., Van den Eeden, S., Franken, K., Melief, C., Offringa, R., & Van der Burg, S. (2007, August 12). CD8+ CTL Priming by Exact Peptide Epitopes in Incomplete Freund's Adjuvant Induces a Vanishing CTL Response, whereas Long Peptides Induce Sustained CTL Reactivity. *The Journal of Immunology*.

BMS. (2011). *Manufacturer Submission: Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma*.

CDC, C. (2013). *CDC.gov*. Récupéré sur <http://www.cdc.gov/owcd/eet/costeffect2/fixe/4.html>

CEPS/LEEM. (2010). *Accord Cadre Entre Le Comité Economique Des Produits De Santé Et Les Entreprises Du Médicament*.

CHU Tourcoing. (2002). *Pharmaco-économie : définition, intérêts et limites en infectiologie*.

CNCI. (2009). *Valeurs biologiques usuelles. CONCOURS DE L'INTERNAT EN PHARMACIE*.

Cour des comptes. (2012). *Cour des comptes - Sécurité sociale 2012*.

CSP. (2013). *Code de la Santé Publique*.

CSS. (2013). *Code de la Sécurité Sociale*.

Dakin, H., & Wordsworth, S. (2011, November). Cost-Minimisation Analysis Versus Cost-Effectiveness Analysis, Revisited. *Health Economics*.

Dennis A Revicki, A. J. (2012, June 13). Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. *Health and Quality of Life Outcomes*, pp. 66-74.

DoH, & ABPI. (2009). The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2009.

EMA. (2011). *Ipilimumab, summary of products characteristics*.

Ford, J. A., Waugh, N., Sharma, P., Sculpher, M., & Walker, A. (2012). NICE guidance: a comparative study of the introduction of the single technology appraisal process and comparison with guidance from Scottish Medicines Consortium. *BMJ Open*.

Guy, G., Donatus, E., Tangka, F., & Richardson, L. (2012). Melanoma Treatment Costs. A Systematic Review of the Literature, 1990–2011. *American Journal of Preventive Medicine*.

Hamid, O., Schmidt, H., Nissan, A., Ridolfi, A., Aamdal, S., & Hansson, J. (2011, November 28). A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *Journal of Translational Medicine*, pp. 204-20.

HAS. (2011). *Avis de la commission de la transparence du 14 décembre 2011 sur la spécialité YERVOY 5mg/mL*.

HAS. (2012). *Guide ALD n°30 : Mélanome cutané*.

Hodi, F. (2010, August). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, pp. 711-723.

IMS. (2011). *IMS Market Prognosis Europe 2011-2015*.

INSEE. (2013). *Définition de l'inflation*. Récupéré sur www.insee.fr: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/inflation.htm>

JAISSON-HOT, I., SCHOTT, A.-M., CLIPPE, C., GANNE, C., HAJRI, T., & PONCET, B. (2003). Méthodes d'évaluation médico-économique : applications à la cancérologie. *Bulletin du cancer*, pp. 939-45.

James, K., & Eisenhauer, E. (1999, March 17). Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement. *Journal of the National Cancer Institute*, p. 523/528.

Johnston, K., Levy, A., Lorigan, P., Maio, M., Lebbe, C., Middleton, M., . . . van Baardewijk, M. (2012, April). Economic impact of healthcare resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom,

Italy, and France: Results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *European Journal of Cancer*.

Journal Officiel de la République Française. (2012, Avril 6). Arrêté du 6 avril 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics .

Journal Officiel de la République Française. (2012, Avril 24). n°0097 du 24 avril 2012 page 7290.

Journal officiel de la République Française. (7 mars 2013). Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés. *JORF*.

June, C., Bluestone, J., Nadler, L., & Thompson, C. (1994, July). The B7 and CD28 receptor families. *Immunology Today*.

Lavoie, F., Blais, L., Castilloux, A.-M., Scalera, A., & LeLorier, J. (2005, Juin). Effectiveness And Cost-effectiveness Of Antibiotic Treatments For Community Acquired Pneumonia (CAP) And Acute Exacerbations Of Chronic Bronchitis (AECB). *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*.

L'Express. (1997). Récupéré sur http://www.lexpress.fr/informations/metier-responsable-pharmaco-economique-convaincre-les-partenaires-du-systeme-de-sante_621491.html

Lipson, E., & Drake, C. (2011, septembre 7). Ipilimumab: An Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*.

Loi 2012-1404. (s.d.). *Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2013*.

LOI n° 2013-1203. (2013). LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. *Legifrance*.

Lonberg, N. (2008). Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Current Opinion in Immunology*.

Lu, B., & Finn, O. (2008). T-cell death and cancer immune tolerance. *Cell Death and Differentiation*.

Ly, L., Sluijter, M., Van der Burg, S., Jager, M., & Van Hall, T. (2013). Effective Cooperation of Monoclonal Antibody and Peptide Vaccine for the Treatment of Mouse Melanoma. *The Journal of Immunology*, pp. 489-496.

National Cancer Institute. (2013). *NCI drug Dictionary*. Récupéré sur cancer.gov: <http://www.cancer.gov/drugdictionary/?CdrID=476335>

NHS. (2010). *Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY*. Récupéré sur nhs.org.uk: <http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectivenessstheqaly.jsp>

NHS. (2013). *About the NHS*. Récupéré sur <http://www.nhs.uk/NHSEngland/thenhs/about/Pages/overview.aspx>

NICE. (2011). *Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma*. Liverpool: University of Liverpool.

NICE. (2011, November). Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema. *NICE technology appraisal guidance 237*.

NICE. (2013). *About NICE*. Récupéré sur <http://www.nice.org.uk>

OMS, O. (2012). *The global Burden of disease*. Récupéré sur http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html

Sanchez Trask, L. (2011). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic approach, 8e*. The McGraw-Hill Companies.

Schwartzentruber, D., Lawson, D., Richards, J., Conry, R., & Miller, D. (2011, June 2). gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, pp. 2119-2127.

U.S. National Institutes of Health. (2012, October 12). *ClinicalTrials.gov*. Récupéré sur [ClinicalTrials.gov: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155?term=dacarbazine+ipilimumab&rank=1](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155?term=dacarbazine+ipilimumab&rank=1)

Weintein, M., & Stason, W. (1977). Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England Journal of Medicine*.

Wolchok, J. D., Neyns, B., Linette, G., Negrier, S., Lutzky, J., & Thomas, L. (2010, February). Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *The Lancet*, pp. 155-64.

Woronoff, M.-C., Limat, S., & Husson, M.-C. (2000). *Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie*.

Annexe A: Capitalisation et Actualisation

Afin de mieux appréhender la notion d'investissement et de sa rentabilité, il est nécessaire de commencer par expliquer brièvement la notion de coût moyen pondéré du capital (ou WACC « Weighted Average Cost Of Capital »), de capitalisation et d'actualisation.

Le WACC est le taux moyen de rentabilité minimum que doivent dégager les investissements de l'entreprise afin que celle-ci puisse satisfaire à la fois à l'exigence de rentabilité des actionnaires (soit le coût des capitaux propres) et à l'exigence de rentabilité des créanciers (soit le coût de l'endettement net). C'est donc le coût de financement global de l'entreprise.

_____ où E , k_E , CP et k_{CP} correspondent respectivement à l'endettement net, le taux de rentabilité attendu sur ces capitaux extérieurs, les capitaux propres et le taux de rentabilité attendu sur ces capitaux propres.

Par exemple, imaginons une société pharmaceutique qui finance son activité à hauteur de 30 millions par un prêt pour lequel l'intérêt est de 5% et 20 millions via les capitaux propres pour lesquels les actionnaires attendent un retour sur investissement de 9%, alors le WACC de cette société sera de _____. Ainsi pour satisfaire son actionnariat cette société devra être rentable à hauteur de 6.6%.

La capitalisation est le fait de renoncer à un revenu pour le réinvestir dans le capital afin qu'il devienne lui-même productif pour les cycles suivant. C'est le schéma classique observé par les biotechs qui ont pour objectifs de croître. Les sociétés plus matures, comme les big pharma, capitalisent moins et reversent alors une partie de leurs bénéfices sous forme de dividendes.

Le WACC, nous permet d'actualiser, c'est-à-dire ramener à aujourd'hui la valeur qu'aura demain une entreprise. Pour comprendre le principe de l'actualisation prenons un petit exemple : supposons qu'une personne propose de nous donner 1000 euros dans 5 ans ou bien 800 euros aujourd'hui. Quelle serait la meilleure proposition sachant que nous nous attendons à un taux de rentabilité de notre entreprise de 6.6% ? Pour pouvoir comparer ces 2 offres, il faut les considérer toutes 2 dans le présent, et donc actualiser ces 1000 euros. Pour obtenir 1000 euros en 2017, il m'aura fallu investir _____ en 2016. De la même manière, pour

obtenir ces 938.1€ en 2016, je devrais investir en 2015 : ——— . Si l'on poursuit le raisonnement on obtient la formule suivante:

—————

Ainsi dans l'exemple ci-dessus, la valeur actuelle de 1000€ dans 5 ans est donc de ——— €, et on se rend compte alors que mieux vaut accepter 800€ aujourd'hui qui pourront alors être capitalisés plutôt que 1000€ dans 5 ans.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : AMBERG
Prénom : Patrick

Titre de la thèse : Méthodes d'étude en pharmaco-économie et accès au marché, l'exemple de l'ipilimumab (YERVOY®)

Mots-clés : Pharmaco-économie, évaluation économique, accès au marché

Résumé :

L'évaluation économique des produits de santé est aujourd'hui une nécessité du fait des contraintes budgétaires de plus en fortes. Il apparaît essentiel de pouvoir déterminer quelles sont les thérapies à plus forte valeur ajoutée. Les études pharmaco-économiques sont de puissants outils d'analyse qui vont permettre de comparer entre eux différents traitements sur la base des dépenses qu'ils engendrent (coûts directs, coûts indirects, coûts intangibles) et leurs bénéfices (pondérés ou non par la qualité de vie). Toutefois ces études ne restent que des outils et peuvent donc être sujet à des interprétations différentes en fonction du point de vue considéré et de la méthodologie de l'étude.

Membres du jury :

Président : M. TARTAR André, Professeur à la faculté de Pharmacie Lille 2

Assesseur : M. SERGHERAERT Éric, Professeur à la faculté de Pharmacie Lille 2

Membre extérieur : Mlle VIEU Laurine, Pricing Manager chez Sanofi