



Le retour sur investissement des dépenses engagées dans la lutte contre le cancer et l'impact sur l'outil productif du pays

R. Launois

Directeur, Réseau d'évaluation en économie de la santé (REES), Paris
Correspondance : launois.reesfrance@wanadoo.fr

Mots-clés: efficacité comparative, évaluation des technologies de santé, médecine fondée sur les preuves, analyse coûts-bénéfices, cancer.

Résumé

Les autorités réglementaires européennes qui délivraient les autorisations de mise sur le marché et les organismes nationaux de protection sociale poursuivaient, dans le passé, des objectifs différents. Les premières s'efforçaient d'évaluer le rapport bénéfice/risque des nouveaux traitements au regard d'un placebo, les secondes cherchaient à déterminer l'amélioration du service médical rendu par rapport à des comparateurs actifs. Aujourd'hui cette distinction tend à s'atténuer par la mise en place d'études d'efficacité comparatives susceptibles de répondre à la fois aux besoins du régulateur et du payeur dans le cadre des plans européens de gestion de risques (PGR) et d'évaluation des technologies de santé (ETS). Dans ce cadre rénové, le retour sur investissement (RSI) des dépenses engagées en faveur de la lutte contre le cancer pourrait trouver sa légitime place.

L'analyse du retour sur investissement des dépenses de santé appelle d'une part, une clarification de la vocation respective des divers instruments d'évaluation qui permettent d'étudier les retombées des actions de santé, et implique d'autre part, que des propositions concrètes puissent être avancées pour que la santé cesse d'être appréhendée exclusivement en termes de coûts et que soit intégrée dans les calculs, la valeur du retour sur investissements des efforts déployés par la collectivité nationale.

Les grandes manœuvres

Évaluer, c'est être capable de répondre à trois questions : est-ce que cela peut marcher ? Est-ce que cela marche effectivement dans la vraie vie ? Est-ce que cela vaut le coût ? Pour répondre à ces questions, il est nécessaire de produire des données et d'en faire la synthèse afin d'aider les décideurs qui ont besoin d'informations pour éclairer leurs choix, à mobiliser au mieux les résultats de ces travaux.

Il n'y pas en ce domaine d'étude passe-partout. Les études exigées par le responsable des affaires réglementaires pour une autorisation de mise sur le marché ou pour l'admission du médicament au remboursement, ne sont pas les mêmes que celles qui permettent d'éclairer la décision médicale au lit du malade ou de répondre aux attentes des différentes directions ministérielles.

Dans le premier cas, il s'agit d'essais explicatifs randomisés conduits contre placebo dont la vocation essentielle est de permettre l'établissement du rapport bénéfices risques (AMM).

Dans le second cas, c'est la valeur ajoutée thérapeutique relative (1) (VAR) qu'il convient d'isoler à l'aide d'essais pragmatiques conduits contre des traitements actifs ou de méta-analyses bayésiennes (2) multitraitements (MCT) (3,4).

Dans le cadre de la médecine factuelle (EBM), les recommandations de pratiques cliniques prennent appui sur l'ensemble des travaux précédents, mais leurs résultats sont synthétisés et simplifiés pour en faciliter l'assimilation par les professionnels concernés (Figure 1).

Enfin lorsqu'il y a évaluation d'une technologie de santé (ETS, une élégante traduction canadienne de l'acronyme anglo-saxon HTA pour *health technology assessment*), un volet économique vient s'ajouter à la synthèse médicale des données probantes sous la forme d'une analyse coût efficacité. L'ETS/HTA peut ainsi se définir comme une médecine fondée sur les preuves, combinée à des analyses médico-économiques.

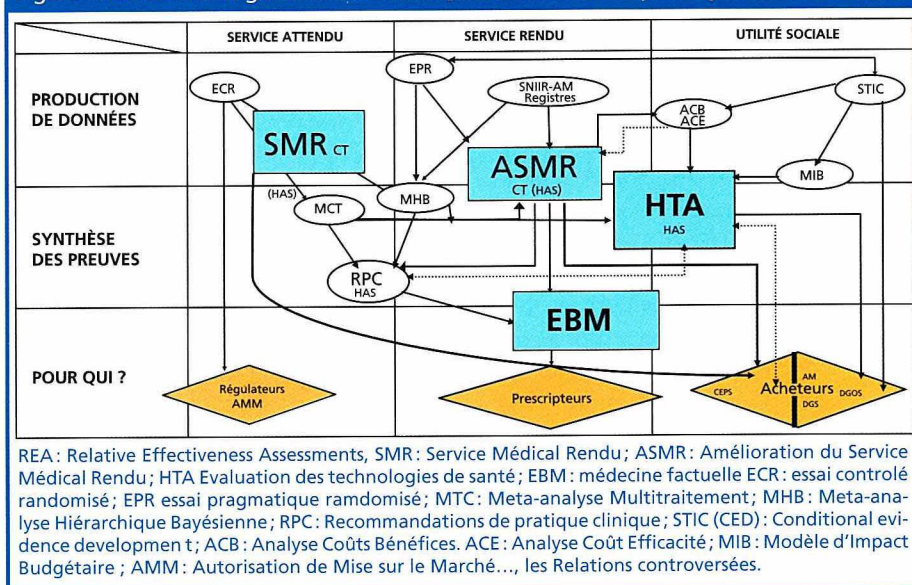
Force est de constater que le retard de la France est, en ce domaine, considérable. Un rapport de l'OCDE sur l'évaluation de ces technologies (6) montre que sur les 29 pays étudiés, 28 pratiquent l'HTA et que seule la France fait exception.

L'enrichissement de la palette des études avec la création d'une catégorie *sui generis* « la valeur thérapeutique ajoutée relative » est très loin d'être neutre. En principe il ne s'agit que de mettre en commun au niveau européen (cf. le programme EUnetHTA) le fruit des recherches sur l'efficacité comparative théorique ou en situation réelle d'usage des nouveaux médicaments, dont les résultats pourraient être mis simultanément à la disposition des autorités européennes de régulation (EMA) et des acheteurs de soins nationaux, en respectant le principe de subsidiarité et sans mettre de frein à un accès rapide au marché (7).

En réalité et quel que soit le nom que l'on lui donne de part et d'autre de l'Atlantique : « comparative effectiveness research » aux USA* (CER) ou évaluation(s) de l'efficacité relative en Europe (7) (REA), il s'agit dans l'un ou l'autre cas de démanteler le « motif » de l'efficacité. Les coûts cessent d'être rapportés à l'efficacité. Les composantes du raisonnement sont dissociées les unes des autres et étudiées séparément. Les coûts,

* L'American Recovery and Reinvestment Act (ARRA) voté en 2009 a affecté plus d'un milliard de dollars au financement des recherches sur l'efficacité comparative. Les coûts de la recherche sont très différents selon le type d'étude. Le prix de revient d'un essai clinique réalisé par le NIH en 2007 s'élevait en moyenne à \$77.8 millions avec des valeurs extrêmes allant de 12 à \$176 millions de dollars. Une revue systématique des données probantes revient nettement moins chère entre \$50,000 à \$300,000

Figure 1 : Déchiffrer le génome des études [Robert Launois d'après Bryan Luce et al (5)]



désormais appréhendés pour eux-mêmes, sont entendus dans leur acception comptable la plus étroite. Un simple exercice de tableur Excel sans aucune donnée médicale validée, effectué par rapport à des situations hypothétiques dans le cadre de modèles d'impact budgétaire. L'évaluation des résultats sanitaires relève à nouveau du domaine exclusif des professionnels de santé. Tout se joue très en amont dans le système au niveau de l'autorisation de mise sur le marché, de la commission de la transparence et du comité économique des produits de santé, sans que les décisions prises puissent être d'emblée évaluées en termes d'efficience.

Les conséquences cliniques sont analysées au regard des indices thérapeutiques disponibles. Variables de durée : survie globale ou durée médiane de survie sans progression, mesurées en rapport de risques instantanés ; variables dichotomiques : taux de réponse et risques relatifs de toxicités mesurées en rapport de cotes. Certains paramètres sont spécifiques à chaque ligne de traitement, d'autres recouvrent toutes les chimiothérapies mises en œuvre.

Les conséquences humaines, quant à elles, sont appréhendées à travers l'usage d'échelles psychométriques de qualité de vie balkanisées dont la nature ordinale, interdit tout rapprochement avec les coûts, quelle qu'en soit la nature : génériques ou spécifiques.

Au USA, l'usage des Qaly's dans le cadre des activités de l'institut de recherches mis

en place pour promouvoir les études d'efficacité comparative dans l'intérêt du patient (*Patient Centered Outcomes Research Institute : PCORI*), a été explicitement interdit par l'Affordable Care Act adopté par la chambre des représentants à une faible majorité en mars 2010. La pondération du nombre d'années de vie gagnées par la qualité de la survie, exprimée par un coefficient de qualité de vie (QoL) et le calcul du coût par Qaly (*Quality Adjusted Life Years*) gagné, aurait rendu commensurables les résultats obtenus dans les diverses indications. Ce que d'aucuns considèrent comme l'horreur absolue.

En Grande Bretagne, le débat est engagé et la réforme du NICE est en cours. Tout indique que l'existence du seuil « unique » sera remise en question. Le système sera appelé à graviter autour d'un taux moyen de retour sur investissement des dépenses engagées défini sur des bases économétriques, assorti d'une multitude de prix différenciés (*value based pricing*) qui seront négociés dans le cadre d'accords prix volume (8). Le triomphe d'un modèle à la française ! Pas tout à fait, puisque l'invariant fondamental du multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte budgétaire subsistera, mais au moins, l'arrogance des économistes aura disparu.

Se placer du côté des assurés et des aidants

L'introduction des coûts tant aux niveaux des études d'efficacité comparative, des

recommandations de pratique clinique, voire même des études d'évaluation des technologies de santé reste un sujet de controverses ou tend à se diluer dans des projets sociologiques ou éthiques plus vastes dont les dimensions pharaoniques sont la meilleure garantie que leurs résultats ne verront jamais le jour. La valorisation monétaire des bénéfices de santé est un thème qui a été tout autant déserté par la majorité des chercheurs.

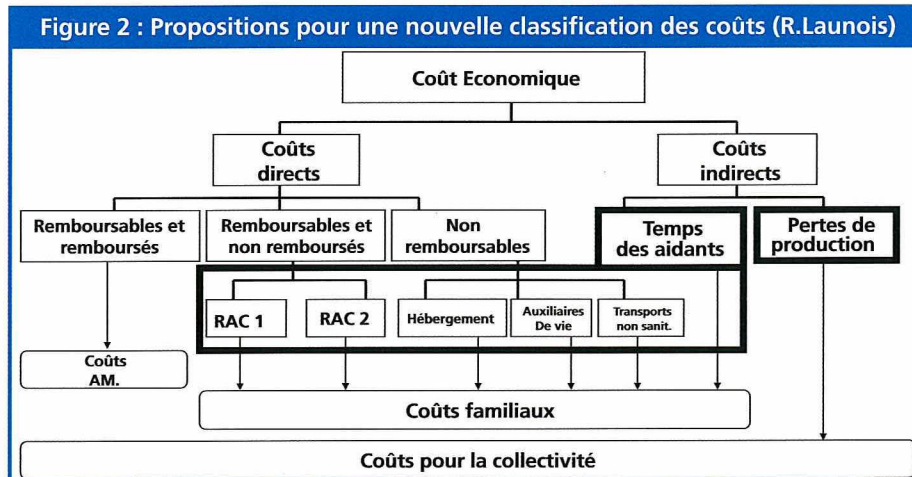
Du côté des dépenses, on devrait s'intéresser, bien sûr au premier chef, aux dépenses reconnues et remboursées par l'assurance maladie. Selon certains, la France devrait, au nom des principes de la solidarité et de l'égalité d'accès aux soins, s'affranchir dans le domaine de la santé, de toute contrainte budgétaire et pourrait le faire dès lors qu'il existerait une volonté politique suffisamment forte. Un vrai nirvana économique où l'optimum serait toujours un maximum. Pour réguler le système, il suffirait de prodiguer exclusivement des soins apportant un bénéfice thérapeutique positif, aussi modeste soit il, et quel que puisse en être le coût. Or dans le cadre de l'ONDAM la bonne santé des uns fait la mauvaise santé des autres. Il n'y a rien qui ressemble de près ou de loin à un repas gratuit ; inévitablement quelqu'un paie la facture. Le plan de lutte contre le cancer n'est pas abondé par la Banque de France, les dépenses correspondantes sont inscrites au PLFSS (projet de loi de financement de la Sécurité sociale), puisqu'elles sont financées par le MIGACs (Missions d'intérêt général et accords de contractualisation).

Le système est semblable à une couette : tout gonflement d'un de ses coins entraîne le dégonflement ou le moindre remplissage des trois autres. Dans le cadre du PLFSS, l'argent qui finance les molécules onéreuses ne peut à l'évidence pas contribuer à la revalorisation annuelle des GHS (Groupes homogènes de séjour). Un problème d'allocation optimale des ressources se pose dans le cadre de cette contrainte. Sanctuariser globalement des dépenses au nom de priorités de santé publique, n'interdit pas d'étudier, par indication, le retour sur investissements des plans mis en œuvre. Les différences cliniquement significatives obtenues et l'ampleur relative des moyens mobilisés font inévitablement l'objet d'une confrontation face à face.



Les modalités de prise en charge du cancer colorectal métastatique posent de ce fait un vrai problème. Entre les traitements à base de 5FU mis en œuvre dans les années 90 et l'essai d'Hurtwitz de 2004, il existe un différentiel de survie de dix à quinze mois au profit des biochimiothérapies. Sur dix ans, 50 % des patients ont gagné quinze mois de survie. Mais simultanément, entre le protocole 5-FU simplifié dont le coût ne dépassait pas 400 euros par semestre et un traitement Cetuximab à 30 000 euros par semestre, le coût de la chimiothérapie a été multiplié par 75. D'un côté la survie est multipliée par deux ou deux et demi – passant de dix à vingt mois ou 25 mois – et de l'autre, le coût de traitement a été multiplié par 75. Ces chiffres sont certes simplistes, puisqu'il s'agit d'une valorisation qui repose sur un décompte des dosages recommandés, mais il convient de ne pas perdre de vue, qu'à ce stade de la maladie ce sont bien souvent trois biothérapies qui sont administrées consécutivement en séquence après les échappements successifs aux traitements.

Pour éviter tout transfert de charges de la sécurité sociale, vers les familles, il convient également de garder constamment à l'esprit l'importance des dépenses sanitaires ou médico-sociales qui ne sont pas reconnues par la sécurité sociale, tout en prenant en compte les fardeaux non monétaires de la maladie que représentent pour les aidants familiaux les temps de garde et de soins. Il est nécessaire en ce domaine de clarifier la sémantique (9,10). Les distinctions coûts directs et coûts indirects ; coûts directs médicaux, coûts directs non médicaux qui sont très couramment utilisées dans les publications françaises, ne correspondent à aucune de nos nomenclatures administratives. Directs par rapport à quoi ? Quel est l'objet de coût auquel on tente d'associer les dépenses ? Certains seraient tentés de croire qu'il s'agit des prestations en nature de l'assurance maladie c.a.d., des dépenses reconnues et remboursées par les différents régimes sociaux ; auquel cas les coûts indirects recouvriraient les dépenses actuellement non reconnues (par ex les soins esthétiques) voire les dépenses reconnues mais non remboursées (le reste à charge). On a du mal à se comprendre faute de parler la même langue. Pour les analystes, les coûts directs désignent la dépense effec-



tive qui est consacrée à l'acquisition des biens et services mobilisés par les traitements tandis que les coûts indirects désignent la valeur potentielle des biens et services qui ne pourront pas être produits du fait de la maladie. L'élégance superficielle du contraste entre coûts directs médicaux et coûts directs non médicaux ne saurait faire oublier l'origine américaine de ce vocabulaire, dont l'équivalent français devrait être dépenses reconnues et remboursées d'une part et dépenses non reconnues d'autre part, ce qui permettrait d'intégrer les dépenses de transport sanitaires dans les dépenses médicales.

En définitive nous proposons d'abandonner ces classifications et de regrouper les 5 perspectives identifiées à la fin des années 90 (10) en trois grandes catégories de coûts qui nous semble aujourd'hui mieux refléter la réalité des contraintes budgétaires (Figure 2) :

les coûts pour LAMO (en se plaçant du point des politiques cad en adoptant la perspective ONDAM), les coûts pour les familles et les aidants familiaux : restes à charge et coûts en nature du temps consacrés par l'aidant principal aux soins d'entretien de la personne aidée, à sa surveillance et aux aides qui lui sont apportées dans les actes de la vie quotidienne, les coûts socio-économiques** pour la collectivité qui intégreraient la contre valeur des pertes de production.

Valoriser l'innovation

Quelle que soit l'ampleur des sommes en jeu, il convient pour apprécier le bien fondé

des dépenses de les rapprocher des bénéfices qui en sont la contrepartie : allongement de la longévité, amélioration de la survie dans le cancer, impact sur la santé publique, économies réalisées sur la consommation médicale obtenues grâce à la mise en œuvre du traitement, allègement des dépenses annexes qui en résultent pour le budget familial, nombre de journées d'activité professionnelle ou domestiques gagnées, grâce à la reconstitution plus précoce de la force de travail et années potentielles de vie active épargnées à la suite de l'élimination des décès prématurés.

L'estimation de la valeur de ces retombées de la lutte contre le cancer procède selon les systèmes de logiques différentes. L'école anglaise (11) cherche à maximiser l'état de santé de la population sous contrainte de rareté. L'intérêt de santé publique est poursuivi indépendamment des préférences individuelles. Le décideur public effectue ses choix sur la base d'un indicateur de performance technique dans le cadre d'une analyse coût efficacité pour servir au mieux l'intérêt général et éviter la « cannibalisation » des priorités de santé publique. L'école américaine (12) en revanche met, au centre de sa démarche la souveraineté du consommateur et s'appuie sur des analyses coûts bénéfiques qui prennent rarement en compte, le poids des contraintes budgétaires. Aussi longtemps qu'il existe une différence positive entre les bénéfices et les coûts, la rentabilité sociale du projet paraît être assu-

** Une appellation, qui dans la terminologie française, semble recouvrir à la fois les termes de coûts directs et de coûts indirects utilisés dans les classifications internationales. Est qualifié de socio-économique, tout bilan qui au-delà du coût du traitement médical proprement dit, prend en compte dans le cadre d'une analyse coût bénéfique : son retentissement humain, ses conséquences sur l'entourage du patient, et ses répercussions économiques pour la collectivité.

rée bien qu'en toute rigueur une vraie politique de santé ne saurait se contenter de fournir des réponses efficaces aux attentes individuelles. L'optimum social ne se réduit pas à la somme des intérêts individuels (13). Entre les deux visions, la spécificité française consiste à ne rien faire comme les autres. Alors que 28 pays de l'OCDE ont mis en place des évaluations médico-économiques, le village gaulois résiste vaillamment à la mise en œuvre de toute démarche scientifique en ce domaine sous prétexte que celle-ci serait par essence étrangère à sa culture.

Cette différence de philosophie se double de débats méthodologiques quand aux techniques à utiliser pour valoriser les bénéfices indirects.

La méthode la plus répandue s'appuie sur la théorie du capital humain (14). Le calcul s'effectue en déterminant, année par année, selon l'âge et le sexe, le nombre des survivants, le nombre d'actifs, la valeur moyenne des productions futures actualisées. Les services rendus par les femmes au foyer sont valorisés par analogie, soit en se référant au salaire d'une employée de maison, soit en évaluant la rémunération qu'aurait pu obtenir la mère de famille si elle avait travaillé à l'extérieur. Les limites de cette technique sont connues. Elle sous-estime les coûts et les bénéfices des traitements, dans la mesure où elle ne prend en compte, ni la souffrance, ni l'inconfort. La valorisation de la vie des individus reflète plus les inégalités sociales que des différences de productivité et pose au médecin des problèmes éthiques inacceptables. Comment valoriser la vie des retraités? En définitive, l'économiste risque de s'engager ici sur un terrain miné. En réduisant la valeur de l'homme à sa seule force productive, la théorie du capital humain est éthiquement insupportable.

La valorisation monétaire des préférences individuelles, soit par l'observation des comportements [méthode des préférences révélées (15)], soit par interrogation directe des individus [méthode des préférences déclarées (16)] ouvre une voie autrement prometteuse pour mesurer démocratiquement la valeur de la santé. Dans le premier cas, on mesure le montant des sommes que les individus consacrent, ex : pour mesurer la valeur de l'environnement, le surcoût des

chambres avec vue sur mer, ou celui qu'ils demandent pour sauvegarder le bien le plus précieux qu'ils ont ici bas : la vie (500 euros par mois de prime de salaires pour un métier à risque mensuel d'accident de la main de 0,01 %, soit une valeur implicite d'une action de prévention égale à 5 millions d'euros). Dans le second, on demande aux individus enquêtés ce à quoi ils sont prêts à renoncer en termes d'autres opportunités de consommation pour réduire le risque de survenue d'une fatalité. Les réponses, formulées en contre valeur monétaire, reflètent la Volonté Individuelle de Contribuer à la Réduction du Risque [VIC2R] et l'intensité des attentes de la population.

Si la prolongation de la vie était monétairement valorisée en fonction de l'effort jugé socialement acceptable par la collectivité, le test de l'analyse coût-bénéfice, serait favorable à l'emploi des moyens les plus modernes dans la lutte contre le cancer colorectal métastatique. Avec 37 000 nouveaux cas/an dont 48 % au stade métastatique, ce sont 18 000 patients qui sont chaque année, concernés par l'administration de thérapies ciblées onéreuses en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement, pour un coût qui pourrait avoisiner, sur la base des doses recommandées théoriques 720 millions d'euros/an. Mais puisque ces biothérapies ont permis d'obtenir en 10 ans, un bénéfice médian de survie de 15 mois, sont 22 500 années de vie qui ont été épargnées. Leur contre valeur monétaire peut être estimée à 2 milliards d'euros, si l'on utilise le chiffre retenu à la fois par l'OMS et Yabroff (17) dans le journal NCI pour déclarer efficace, une dépense dès lors qu'elle n'excéderait pas 3 fois le PIB/habitant par année de vie gagnée. L'un dans l'autre, le traitement dégagerait pour la collectivité un bénéfice net de 1,3 milliards d'euros.

En conclusion, il ne sert à rien de nier l'évidence des faits, en affirmant qu'il n'existe pas de contrainte budgétaire dans le système de santé français. Cette absurdité, ce déni de réalité perdure, alors que l'existence d'une contrainte de ressource est, et sera toujours une réalité incontournable. Il est toujours légitime de tenter de la déplacer, mais elle ne pourra jamais être niée. Il serait bien préférable de rechercher, à l'aide de techniques quantitatives rigoureuses, quelle est la valeur attribuée par nos concitoyens

au service médical rendu et quelle pourrait être l'importance des sommes qu'ils seraient prêts à payer pour éviter la survenue d'une perte de chance. ■

Références

- 1 - Le Jeunne C, Woronoff-Lemsi MC, David N, De Sahb R et al, La valeur ajoutée relative : quels outils pour l'évaluer? *Thérapie*, 2008,63 (2) : 107-111.
- 2 - Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. *Bayesian Approaches to Clinical and Health Care Evaluation*. John Wiley. Chichester 2004.
- 3 - Lu G, Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistic in Medicine* 2004; 23: 3105-3124.
- 4 - Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O., Bru I., Fautrel B., Joubert J.-M., Sibilia J, Combe B., Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment bayesian meta-analysis, *The Journal of Rheumatology* 2011, Jan 20. [Epub ahead of print].
- 5 - Luce B, Drummond M, Jonsson B et al, EBM, HTA and CER : Clearing the Confusion, *The Milbank Quarterly*, 2010, 88 (2) : 256-276.
- 6 - Paris V, Devaux M, Wei L, Health systems institutional characteristics : a survey of 29 OECD countries. *OECD Health Working Papers*, N° 50, OECD Publishing, Paris 2010.
- 7 - Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, Barnett D et al, Relative efficacy of drugs : an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers, *Drug Discovery*, 2010, 9 : 277-291.
- 8 - Claxton KP, Sculpher MJ, Carroll S, Value-based pricing for pharmaceuticals : its role, specification and prospects in a newly devolved NHS, *Center for Health Economics, CHE Research Paper* 60, February 2011. The University of York.
- 9 - Launois R, « Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie » in *Guide méthodologique pour l'évaluation des actions de santé, recommandations méthodologiques – CES Paris 2003. Annexe I. repris dans R Launois. Vergnenègre A., Garrigues B. Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie. Bull Cancer* 2003; 90 (11) : 946-54.
- 10 - Launois R « Un coût, des coûts, quels coûts ? » *Journal d'Economie Médicale* 1999; 17, (1) : 77-82.
- 11 - Brouwer, W.B.F., Culyer, A.J., van Excel, N.J.A., Rutten. F.F.H. *Welfarism versus extra-welfarism*, *Journal of Health Economics* 2008; volume XXVII (2) : 325-338.
- 12 - *Valuing Health Outcomes: Policy Choices and Technical Issues*. Alan J. Krupnick Ed. Resources For Future. Washington, D.C. 2004
- 13 - Maresca B, Ranvier M, Dujin A, Valoriser l'action publique : Le "consentement à payer", un outil au service de la LOLF, CREDOC, Cahier de recherche 124, Paris, 2006.
- 14 - Bradley C, Yabroff R, Dahman B et al, Productivity Costs of Cancer Mortality in the United States: 2000-2020, *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1763 – 1770.
- 15 - Viscusi K, Aldy J, The value of a statistical life : a critical review of market estimates throughout the world, *The Journal of Risk and Uncertainty*, 2003; 1 : 5-76.
- 16 - Fleurbaey M, Luchini S, Schokkaert E, Evaluation économique en santé : qui a peur de l'étalon monétaire? *Revue de philosophie économique*, 2010; 10 (1) : 19-34.
- 17 - Yabroff R, Bradley C, Mariotto A et al, Estimates and Projections of Value of Life Lost From Cancer Deaths in the United States, *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1755 – 1762.