

Les anti-PCSK9 : le débat aura-t-il lieu ?

“La décence n’est pas une notion économique.”

Jean Staune, In : “Les clés du futur”,
Plon 2015, page 429

Il[s] arrivent

Ils font l’actualité des congrès de cardiologie depuis 4 à 5 ans et l’objet de nombreuses publications dans des revues médicales de premier plan et plusieurs journaux et/ou revues grand public. Ça y est, les anti-PCSK9 arrivent... du moins dans plusieurs pays.

Après les autorisations de commercialisation accordées ces derniers mois en Europe et aux États-Unis, l’alirocumab et l’évolocumab pourront être prescrits à certains patients, à des conditions et coûts qui dépendront des réglementations et systèmes de fixation des prix des divers pays concernés. Pour la France, il faudra attendre encore plusieurs mois, délai nécessaire au passage en Commission de transparence et, en cas d’avis favorable, à une prise en charge par la solidarité nationale, au passage devant le Comité économique des produits de santé et enfin à une parution dans le Journal officiel.

Les anti-PCSK9 sont l’aboutissement d’une belle histoire médicale, débutée en 2003. Cette histoire a profité de l’exploration d’une anomalie génétique et du développement progressif de la technique des anticorps monoclonaux humanisés. Elle a permis, en une dizaine d’années, de développer des molécules permettant de diminuer, toutes molécules et études confondues, en moyenne de 47 % le LDL-cholestérol et d’augmenter en moyenne de 6 % le HDL-cholestérol. Ces données sont issues d’une méta-analyse (*Ann Intern Med*, 2015 ; doi:10.7326/M15-0920), indiquant de même que les anti-PCSK 9 pourraient également réduire la mortalité totale de 55 %, la mortalité cardiovasculaire (CV) de 50 % et le risque d’infarctus du myocarde de 51 %. Ces molécules sont des anticorps monoclonaux utilisables par voie injectable sous-cutanée.

Quoi qu’il en soit de cette belle histoire, la mise à disposition de ces molécules soulève plusieurs questions aux plans individuel, médical et surtout sociétal. L’objectif de ce billet est de présenter quelques éléments de ces trois types de problèmes source de débats.

Le problème individuel

La première interrogation posé par ce type de traitement concerne son acceptabilité par les patients. En effet, il s’agit d’un traitement préventif et non curatif, administré en injection sous-cutanée tous les 15 ou 30 jours et *a priori* de façon indéfinie.



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

BILLET DU MOIS

Certes, tout a été fait pour que l'injection soit aisée et quasi indolore, mais le problème de l'acceptabilité n'est pas là. Il faut en effet que le patient accepte, psychologiquement, d'utiliser de façon régulière et prolongée un traitement injectable alors qu'il est difficile pour lui d'appréhender la réalité de son risque cardiovasculaire. Prendre un traitement injectable régulièrement, c'est accepter psychologiquement et socialement "d'être malade", et potentiellement de le montrer. De plus, le traitement doit être conservé au réfrigérateur, ne pas être oublié et transporté en déplacement avec certaines règles...

Quelle en sera donc l'acceptabilité et l'observance à long terme ?

Le problème médical

Le problème médical peut se résumer en quelques phrases : un nouveau traitement est autorisé à la prescription, à un prix obligatoirement élevé puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal dont le coût de production est élevé, et on ne connaît que ses effets sur des critères intermédiaires (paramètres lipidiques) et sa tolérance à moyen terme alors qu'il devra être prescrit de façon indéfinie, et que l'on ne sait pas encore s'il réduit la mortalité totale et le risque d'infarctus du myocarde, notamment chez les patients chez lesquels il est indiqué.

Certes, une méta-analyse montre un effet clinique favorable, mais sa puissance est limitée (ainsi les données sur la mortalité ne concernent que 40 décès sur 10 000 patients traités en moyenne pendant moins de 1 an). De même, est limitée l'extrapolation possible de son résultat à un effet aussi ample dans la réalité d'une évaluation conduite de façon appropriée. Ainsi, pour mémoire, dans le début des années 1990, les méta-analyses des premières études avec les statines indiquaient qu'elles pouvaient réduire le risque d'événements cliniques

de 50 % en moyenne, mais cela n'a jamais été vérifié dans les grands essais spécifiques ultérieurs.

Certes, si l'on croit à l'hypothèse lipidique des maladies cardiovasculaires, il y a des effets jugés favorables sur plusieurs paramètres lipidiques. Mais diverses molécules ont aussi des effets favorables sur les paramètres lipidiques sans jamais avoir démontré d'effets cliniques favorables (bézafibrate, dalcetrapib, fénofibrate), voire pour certaines (acide nicotinique, clofibrate, torcetrapib, varespladib) des effets défavorables

Certes, selon une terminologie politiquement correcte, il y a des "besoins cliniques non satisfaits", mais le premier besoin clinique n'est-il pas de disposer de traitements dont le bénéfice clinique est démontré et non uniquement plausible ?

Au centre de cette problématique, plusieurs publications récentes ont mis en évidence les tenants et aboutissants des deux approches actuellement envisagées dans la prise en charge des paramètres lipidiques :

- celle considérant qu'il faut diminuer le LDL afin d'atteindre une valeur cible corrélée au niveau du risque cardiovasculaire : dans cette optique, un traitement permettant de diminuer le LDL justifie d'être mis à disposition, notamment lorsque les patients ne sont pas à la cible sous les traitements disponibles (sous statines notamment), ou sont sans traitement car intolérants à ceux-ci ;
- celle considérant que seuls les traitements permettant de diminuer le risque cardiovasculaire, de façon démontrée, peuvent être prescrits, indépendamment d'une cible lipidique qui, en l'état actuel de la science, est purement arbitraire : dans cette optique, un traitement dont le seul effet connu est celui exercé sur les paramètres lipidiques n'aurait donc pas d'utilité.

On comprend donc les enjeux médicaux et économiques sous-jacents à la vision

de la prise en charge des paramètres lipidiques, et à ce que peuvent contenir des textes de recommandations.

Le problème sociétal

En fait, il s'agit là du problème majeur soulevé par l'arrivée sur un marché de masse d'un traitement au prix élevé financé par la solidarité nationale.

En France, en matière de santé, la solidarité nationale est assurée par les charges prélevées sur les revenus du travail (82 % du salaire net) et, depuis 1990, par la CSG (Contribution sociale généralisée) dont la part dévolue à la branche maladie de la Sécurité sociale est comprise entre 3,95 % (sur les plus petits revenus de remplacement comme le chômage par exemple) et 7,25 % (sur les revenus des jeux).

Dans le débat sociétal, plusieurs principes d'ordre moral concernent le coût des traitements : d'une part, pour lutter efficacement contre les maladies, il ne faut pas limiter les possibilités de recherche et de développement de l'industrie pharmaceutique sous prétexte qu'un traitement coûte cher et, d'autre part, la santé ne devrait pas "avoir de prix", et il semble logique de "payer" pour diminuer un risque et/ou guérir une maladie.

Si ces deux principes sont admis en tant que tels, il convient de les nuancer. En effet, si l'apport de la thérapeutique est indéniable, les traitements ne sont pas les seuls ou toujours les moyens les plus importants dans la lutte contre les maladies. Ainsi, par exemple, l'essentiel de la diminution de mortalité par la tuberculose est survenu avant le développement du BCG et des antibiotiques spécifiques. Par ailleurs, l'adage selon lequel "*La santé n'a pas de prix mais a un coût*" rend compte que ce coût doit être financé et l'argent mis au service de ce coût doit être efficient : est-ce le meilleur soin parmi les possibles et au meilleur coût ?

Alors, quel est le coût des anti-PCSK9 ? Il est connu pour divers pays depuis début septembre 2015, notamment pour l'évolocumab :

- 14 100 dollars par an aux États-Unis (soit 12 500 euros) ;
- 6 870 dollars par an au Royaume-Uni (soit 6 000 euros) ;
- 8 220 dollars par an en Autriche et Finlande (soit 7 300 euros).

On notera un paradoxe dans un pays donné, un traitement peut avoir un prix de base supérieur de 20 % voire de 100 % à celui du prix de base dans un autre pays. Qu'est-ce qui peut justifier qu'un système de santé paie double d'un autre pour un même service médical rendu ? Quoi qu'il en soit, ces niveaux de prix enfin fixés vont permettre de mieux évaluer l'enjeu sociétal.

● **Quel sera le coût de l'infarctus évité ? Coût brut**

Une façon d'appréhender le problème sociétal est de calculer le prix d'un infarctus évité, puisque l'objectif de ces traitements est de diminuer le risque d'infarctus. Face à cette question, il y a actuellement une inconnue : quel sera l'effet des anti-PCSK9 sur l'incidence des infarctus du myocarde, en d'autres termes quelle réduction relative du risque vont-ils permettre ?

À ce niveau, faisons deux projections/hypothèses pour appréhender ce problème :

- un coût moyen d'un traitement par anti-PCSK9 de 10 000 euros par an par pays ;
- une réduction du risque d'infarctus de 30 % en valeur relative.

Ces chiffres estimés seront à corriger lorsque l'effet relatif des anti-PCSK9 sera connu et à adapter en fonction du coût réel du traitement par pays.

En posant les deux hypothèses précédentes, il devient possible de calculer le

prix à payer pour éviter un infarctus avec cette classe thérapeutique. Pour cela, il suffit de connaître le risque absolu d'infarctus d'une population traitée. Deux exemples seront analysés :

>>> Considérons une population dont le risque absolu d'infarctus est de 20 % à 10 ans, c'est-à-dire un risque CV élevé, voire très élevé, selon toutes les recommandations. Cette population semble être la cible raisonnable de ces médicaments. Si le traitement réduit, en valeur relative, le risque d'IDM de 30 % à 10 ans, le nouveau risque absolu de ces patients diminue à 14 %, avec une réduction absolue du risque (RAR) de 6 %. Le nombre de patients à traiter pendant 10 ans pour éviter un IDM serait égal à $1/RAR$, soit 16,66 patients, chiffre arrondi à 17 par commodité. Si le traitement coûte 10 000 euros par an et par patient, en 10 ans, il coûtera 100 000 euros par patient ; comme il faut traiter 17 patients pour éviter un IDM, le coût de l'IDM évité sera de 1 700 000 euros en 10 ans ou de 170 000 euros par an. Si le traitement coûte 12 700 euros (fourchette haute), le coût annuel de l'infarctus évité sera de 215 900 euros par an, et s'il coûte 6 000 euros (fourchette basse), ce coût annuel sera de 102 000 euros.

>>> Considérons ensuite une population dont le risque absolu est faible : 3 % de risque à 10 ans. Avec le même calcul, traiter cette population avec ces traitements porte le coût de l'IDM évité à 10 000 000 d'euros en 10 ans et à 1 000 000 d'euros par an en moyenne. Ce prix variera selon le pays de 600 000 (fourchette basse) à 1 250 000 euros (fourchette haute) par an pour éviter un infarctus du myocarde.

Le débat sociétal est donc clair : est-ce qu'une société, un système de santé est prêt à dépenser des sommes de ce niveau pour éviter un infarctus ? Est-ce une utilisation adaptée de ses ressources ?

Il y a encore une autre façon de calculer l'impact coût/efficacité du traitement : celui du coût d'une année de vie gagnée ajustée par sa qualité (QALY). Un QALY correspond à une année de vie en bonne santé. À titre indicatif, en Angleterre, le NICE considère qu'un traitement qui coûte plus de 30 000 £ (soit 40 900 euros ou 46 000 dollars) par QALY gagné n'est pas coût/utile, ce qui conduit généralement à ne pas proposer sa prise en charge par le système de santé britannique. Ce coût a été fixé parce qu'il correspond au coût annuel d'une dialyse rénale. Dans une étude publiée en septembre 2015, le coût d'un QALY sous anti-PCSK9, selon le prix fixé aux États-Unis, serait de 681 000 dollars (602 000 euros) dans l'hypercholestérolémie familiale, de 506 000 dollars (447 000 euros) en cas de maladie CV et d'intolérance aux statines et de 557 000 dollars (492 000 euros) pour les patients qui ne sont pas à la cible de LDL. Ces coûts de QALY reposent encore sur des hypothèses et une modélisation, ce d'autant que l'effet clinique de ces molécules n'est pas connu, mais ce travail fixe l'ordre de grandeur médico-économique de ces traitements.

On peut encore estimer le coût pour un système de santé par le coût financier brut immédiat, c'est-à-dire le nombre de patients traités multiplié par le coût annuel du traitement. Ainsi, un rapport nord-américain, lui aussi publié début septembre 2015, estimait que le coût en 5 ans, en prenant en compte l'AMM et le nombre de patients cibles, serait de 19 milliards de dollars pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale, de 15 milliards de dollars pour la prise en charge des patients ayant une maladie CV et une intolérance aux statines, et de 74 milliards de dollars pour les patients ayant une maladie CV et n'étant pas à la cible de LDL, soit un coût de 22 milliards de dollars par an pour le système de santé nord-américain.

BILLET DU MOIS

● **Quel sera le coût de l'infarctus évité? Coût comparatif**

Il y a une façon complémentaire de considérer le problème sociétal posé : comparer différents types de variables économiques en France en posant comme hypothèse que le coût des anti-PCSK9 sera de 6 000 euros par an, soit 500 euros par mois.

Sachant qu'en 2015, la pension moyenne de retraite s'élève à 1 306 euros bruts mensuels et la pension nette à 1 216 euros, il est possible de conclure que, pour chaque patient retraité et traité par un anti-PCSK9, c'est presque une retraite et demie qui sera versée à ce patient... Certes, ces variables ne sont pas assimilables car ce ne sont pas les mêmes "caisses dévolues à la solidarité nationale" qui remboursent les médicaments et paient les retraites, mais les deux sont issues de charges sur les salaires et de la CSG, elle-même, prélevable sur les retraites et les cotisations chômage...

Qu'en est-il du coût des charges sur les salaires ? En 2012, le salaire brut moyen s'élevait à 2 874 euros par mois en France et le salaire net mensuel moyen à 2 157 euros. L'ensemble des charges afférentes à ce salaire moyen (cotisations patronales et salariales, soit 64 % du brut ou 82 % du net) peut être calculé à 1 768 euros par mois. Combien d'emplois seront nécessaires pour financer le coût d'un seul traitement mensuel, sachant que les charges sur les salaires ne sont dévolues que pour partie à la branche maladie de la Sécurité sociale ? Il est évident qu'il faudra plusieurs emplois pour financer un seul traitement.

Or, il y avait en France 49 945 448 personnes âgées de plus de 20 ans au 1^{er} janvier 2015, et s'il y a officiellement 23 millions d'emplois dans le secteur salarié et 2,7 millions dans le secteur non salarié, une grande partie des adultes ne sont pas assujettis aux

charges salariales, notamment 5 412 500 demandeurs d'emploi des catégories A, B et C en métropole (soit 5 717 800 DOM compris fin juillet 2015) et, tous régimes confondus, 15,6 millions de retraités au 31 décembre 2013.

Enfin, un autre élément dans ce débat sociétal est de prendre en compte le fait que le traitement par anti-PCSK9 n'est pas un traitement curatif de durée déterminée mais un traitement préventif de durée indéfinie, de sorte que chaque nouveau patient s'additionne aux autres patients traités et qu'il devrait donc y avoir une augmentation progressive (asymptotique toutefois) du nombre de patients traités, et donc un coût total difficilement prévisible.

Comme on le voit, il existe un vrai problème sociétal : un système de santé peut-il se permettre de financer de tels traitements ? Qui en débattrait ? Qui prendra les décisions ? Qui influera sur ces décisions ? Mais, le débat aura-t-il lieu ?

La synthèse de ces données : le problème de l'indication

Si ce traitement a un prix élevé et qu'il apporte un progrès mais que ce progrès est financièrement non ou mal supportable pour un système de santé, faut-il ne pas autoriser le remboursement de ce traitement ? Ne faut-il l'autoriser qu'en dessous d'un certain prix ? Mais, dans ce cas, son promoteur peut-il accepter une marge bénéficiaire réduite, voire inexistante ? Est-il en droit de faire valoir qu'il a œuvré à un progrès de santé et que cela doit être pris en compte, sinon les sources du progrès se tariront ? Comment juger de ce qu'est un progrès si son coût n'est pas supportable ? On entrevoit donc les nombreuses questions éthiques et sociétales.

Quelle solution trouver ? Faut-il définir avec précision les patients qui pourront justifier d'un tel traitement et ne le rem-

boursier que si des critères définis sont respectés. Par exemple : patient ayant une hypercholestérolémie familiale définie selon certains critères très stricts, intolérance aux statines répondant à des critères aussi stricts et associée à un niveau de risque cardiovasculaire supérieur à une certaine valeur ?

Ces éléments ne sont pas précisés dans l'AMM européenne de ces molécules, AMM qui reste assez vague puisqu'elle fixe comme indication à ces traitements : hypercholestérolémies primaires de l'adulte (familiale hétérozygote ou non familiale) ou dyslipidémie mixte en complément d'un régime alimentaire et en association avec une statine ou une statine et d'autres hypolipémiants ; chez les patients n'atteignant pas la cible de LDL à la dose maximale de statine tolérée ; ou seul ou en association avec d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants, ou ayant une contre-indication aux statines. Dès lors, par exemple, que l'intolérance aux statines n'est pas strictement définie, la cible potentielle de ce traitement peut être très variable.

En France, le fait que, depuis fin 2014, les autorisations de remboursement de la rosuvastatine et de l'ézétimibe aient été soumises par décret à certains critères stricts, laisse envisager que le système de soins français pourrait s'orienter vers une solution de ce type : un remboursement des anti-PCSK9 uniquement en cas de respect strict de certains critères prédéfinis par des agences et/ou administrations. C'est-à-dire qu'il serait proposé une solution technique consistant à traiter le symptôme d'un problème dont on ne sait ou ne peut pas traiter la cause. Un refus du débat de société en quelque sorte.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.