

SOMMAIRE

- ▶ **Place de l'évaluation médico-économique** ..... Lire la suite  
L'introduction de l'évaluation médico-économique en France ..... Lire la suite  
Jean-Luc HAROUSSEAU
- La participation des acteurs au processus d'évaluation médico-économique ..... Lire la suite  
Jean-Luc HAROUSSEAU
- ▶ **Bilan et perspectives de la CEESP** ..... Lire la suite  
Avis d'efficience : aspects réglementaires, organisation et contenu ..... Lire la suite  
Catherine RUMEAU-PICHON
- Les avis d'efficience : quels enseignements pour les responsables d'études ? ..... Lire la suite  
Robert LAUNOIS
- Avis d'efficience : bilan et perspectives ..... Lire la suite  
Catherine LE GALES
- ▶ **Impact budgétaire** ..... Lire la suite  
Principe des modèles d'impact budgétaire ..... Lire la suite  
Robert LAUNOIS
- Les analyses d'impact budgétaire ..... Lire la suite  
Catherine RUMEAU-PICHON
- L'évaluation médico-économique des innovations à l'hôpital ..... Lire la suite  
Pascal PAUBEL
- ▶ **Impact des avis d'efficience sur la fixation du prix** ..... Lire la suite  
Jean-Yves FAGON

MARDI 1<sup>ER</sup> DÉCEMBRE 2015

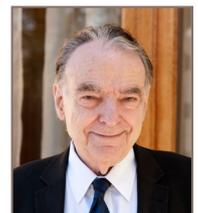
# L'évaluation médico-économique et les décisions de prise en charge



Jean-Luc HAROUSSEAU



Catherine LE GALES



Robert LAUNOIS



Jean-Yves FAGON



Catherine RUMEAU-PICHON



Pascal PAUBEL

FORMATIONS DU 1<sup>ER</sup> SEMESTRE 2016

- ▶ **Mardi 19 janvier 2016 :**  
**PRODUITS DE SANTÉ À L'HEURE DES COMPTES RÉGULATION "VILLE - HÔPITAL"**  
LFSS 2016 - Impact sur les prix
- ▶ **Mardi 8 mars 2016 :**  
**A.R.S. ILE-DE-FRANCE**  
Gouvernance territoriale - Enjeux opérationnels de l'organisation des territoires - Produits de santé en région





## Place de l'évaluation médico-économique

Jean-Luc HAROUSSEAU  
Président de la HAS, Président de la CEESP

### ■ L'introduction de l'évaluation médico-économique en France

► Le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) pour 2012 a confié à la Haute Autorité de Santé la mission de réaliser une évaluation médico-économique des médicaments et des dispositifs de santé les plus innovants, qui présentent le plus d'impact sur les dépenses de santé. Ces deux critères s'avèrent nécessaires pour l'éligibilité à l'avis d'efficience que nous évoquerons tout à l'heure. Le texte a été voté à la fin de l'année 2011 et le décret qui a fixé le cadre de cet avis d'efficience date d'octobre 2012. Pendant un an, la HAS, en lien avec le CEPS, et les représentants des industriels, a défini les modalités de ces avis d'efficience. Nous étions donc prêts à procéder à cette évaluation en octobre 2013. La commission économique a discuté des premiers avis d'efficience dès le début de l'année 2014. Nous disposons ainsi de deux années de recul aujourd'hui, ce qui nous permet d'appréhender la façon dont cette évaluation s'opère et dont elle est utilisée par le CEPS. Aujourd'hui, plus personne ne discute les avis d'efficience, ce qui me paraît constituer un grand succès. En parallèle, nous avons démontré leur faisabilité. Ces avis sont désormais inscrits dans les règles d'évaluation médicale en France et je doute que nous revenions en arrière à l'avenir.

Pourquoi nous est-il apparu nécessaire de procéder à une évaluation médico-économique fin 2011 ? Je dois rappeler qu'il s'agissait d'une demande de ma part, faite au premier ministre de l'époque, comme l'une des missions qu'il convenait de confier à la Haute Autorité de Santé. Nous en parlions déjà beaucoup, y compris dans les milieux médicaux, en raison de l'existence de médicaments très chers et de l'arrivée programmée d'autres médicaments tout aussi coûteux. Nous pourrions nous demander s'il était véritablement nécessaire de changer le système qui permet à la HAS d'évaluer les produits de santé pour en fixer le taux de remboursement et pour donner au CEPS les indications pour procéder aux négociations de prix avec les industriels. A l'époque, en effet, le système ne fonctionnait pas trop mal. Telle était notamment la position des industriels. Dans les économies réalisées par l'assurance maladie au cours des quatre ou cinq dernières années pour respecter l'ONDAM, c'est d'ailleurs sur le médicament que beaucoup ont porté année

après année, environ 1 milliard par an d'euros d'économies ont ainsi été réalisés sur le médicament par le biais de réductions de prix ou de remboursements. Le système permettait alors une bonne évaluation et les quelques adaptations qui lui avaient été apportées permettaient de faire en sorte que le prix des médicaments facilite les efforts de l'assurance maladie.

Ce changement est devenu nécessaire fin 2011, parce que des médicaments extrêmement chers et faisant craindre des impacts budgétaires probablement très élevés allaient arriver, s'ajoutant à ceux qui existaient déjà, dont les prix choquaient mes collègues médecins. Nous nous sommes demandé alors comment nous pourrions procéder pour ces nouveaux médicaments. L'évaluation médico-économique résulte donc d'abord de notre volonté de donner au CEPS des éléments scientifiques pour lui permettre de définir avec les industriels ce que nous appelons aujourd'hui le "juste prix". La suite a montré qu'il s'agissait d'une question majeure. En 2014 est arrivé le Sovaldi, suivi très rapidement des autres médicaments antiviraux d'action directe dans l'hépatite C. Arrivent aujourd'hui d'autres molécules qui pourraient se révéler très coûteuses, avec un impact budgétaire important, notamment dans le domaine de l'oncologie et peut-être aussi dans le domaine des maladies métaboliques, notamment de l'hypercholestérolémie.

Comme vous le savez, les médecins, en particulier les oncologues, se sont longtemps montrés réfractaires à l'évaluation médico-économique. A la HAS, le dogme consistait à chercher à évaluer l'intérêt médical d'un traitement, les questions économiques et financières n'étant pas du ressort de la Haute autorité. Les oncologues n'hésitaient pas à prescrire des médicaments extrêmement chers dès lors qu'ils considéraient qu'ils étaient indispensables à leurs patients. Pour ma part, je m'intéressais aux maladies malignes de la moelle osseuse et du sang, en particulier le myélome, qui a bénéficié de progrès thérapeutiques majeurs. Or, les traitements modernes du myélome se révèlent très coûteux, de l'ordre de 100 000 à 200 000 euros par an. De tels coûts sont couramment observés en France et dans d'autres pays. Certes, le myélome ne constitue pas une maladie très

fréquente, mais avec l'amélioration du pronostic, la prévalence augmente et le nombre de patients recevant ces traitements croît, tout ceci entraînant un impact budgétaire important, à tel point que les oncologues, notamment les oncologues américains, ont considéré que tous les efforts pour fixer le juste prix devenaient une urgence. En juin dernier, au Congrès américain d'oncologie clinique de Chicago, pour la première fois, la session plénière a ainsi été consacrée au prix des médicaments innovants. Les médecins estiment aujourd'hui que ce sujet représente un vrai problème et une campagne de signatures est en cours, orchestrée par des collègues qui attirent l'attention sur le prix de certains médicaments dans ma discipline l'hématologie. Il me semble que cette démarche suscite un grand intérêt.

Dès lors que l'on considère que la recherche du juste prix constitue une urgence, nous devons nous demander quels sont les acteurs qui peuvent concourir à la fixation de ce juste prix. Au cours de ce congrès de cancérologie, l'un des orateurs de la session plénière a présenté une diapositive montrant la progression des coûts annuels de dépenses sur les anticancéreux, qui sont passés de 10 000 dollars par an voilà dix ans à près de 200 000 dollars aujourd'hui. Une publication parue en 2015 fait également remarquer que tous les médicaments anticancéreux autorisés par la FDA en 2014 affichaient un coût annuel supérieur à 100 000 dollars, plutôt de l'ordre de 150 000 dollars. Les cancers ne représentant pas une maladie rare, nous pouvons penser que les dépenses de santé liées à des médicaments aussi coûteux vont devenir astronomiques.

Nous sommes en train d'étudier des produits anticancéreux qui devraient marquer une révolution intellectuelle dans le traitement du mélanome et du cancer bronchique non à petites cellules. Ils sont déjà développés dans d'autres indications et nous pouvons considérer qu'une grande partie des patients atteints de cancers métastatiques pourront être traités par ces médicaments très coûteux, ce qui générera des dépenses de santé très importantes. D'ores et déjà, plusieurs études cliniques ont montré que l'association de deux médicaments innovants en immunocancérologie présente de meilleurs résultats que l'administration d'un

seul dans le traitement du mélanome métastatique, avec des dépenses chiffrées aux Etats-Unis à près de 300 000 dollars par an.

Partant de ces considérations, je pense qu'il y a effectivement urgence. Ces prix très élevés et ces coûts croissants posent deux problèmes. Ils posent tout d'abord un problème d'accès des patients aux traitements innovants, en particulier dans les pays en développement ou dans les pays émergents, dans lesquels la couverture sociale n'est pas généralisée et dans lesquels les patients doivent prendre toute ou partie de ces traitements très chers à leur charge. Je reviens d'un voyage en Chine. Dans ce pays, la majorité des patients doit payer une grande partie des traitements. Pour ce qui concerne le myélome, l'une des molécules actives est payée pendant trois mois par le patient et pendant neuf mois par la firme, faute de quoi les patients ne peuvent pas avoir accès au traitement. Je n'évoquerai pas les pays dont

les ressources économiques se révèlent plus faibles, dans lesquels ces médicaments n'existent pas. Même dans les pays développés, l'accès au traitement devient inégal, à commencer aux Etats-Unis, le pays le plus riche du monde. Au regard du reste à charge de nombreux patients, les oncologues américains considèrent que 10, voire 20 % des patients ne prennent pas le traitement qui leur est prescrit.

A ce problème d'accessibilité s'ajoute un problème de soutenabilité des systèmes de santé dont nous n'avons pris conscience que récemment, à la faveur de l'arrivée de Sovaldi. Nous avons constaté que traiter tous les malades affectés par le virus de l'hépatite C au prix de Sovaldi engendrerait des dépenses supérieures à un milliard d'euros, voire beaucoup plus, compte tenu des 150 à 200 000 patients infectés par le virus en France. Ainsi, avec un seul médicament, nous pouvions en un an annihiler

tous les efforts consentis pour maîtriser les dépenses, ce qui posait un réel problème de soutenabilité du système sanitaire français, même si nous savons bien que le prix des médicaments remboursables n'entre que pour une partie relativement faible, de l'ordre de 15 à 16 % peut-être, dans les dépenses de l'assurance maladie. En Angleterre, le NHS a pris la décision en septembre dernier de ne plus prendre en charge 17 molécules anticancéreuses. Des accords locaux permettent certes de rendre ces médicaments accessibles malgré tout, mais pour autant, le principe d'un rationnement a été posé. Or, certaines de ces molécules me semblent indispensables pour les patients. Cette décision a été prise au nom de la soutenabilité du National Cancer Fund. Elle pose néanmoins de graves problèmes d'égalité dans l'accès aux soins. La recherche du juste prix s'avère nécessaire. Il est donc bon que nous ayons un peu anticipé et mis en place ces avis d'efficience dès 2012-2013.



## ■ La participation des acteurs au processus d'évaluation médico-économique

### L'INTERVENTION DES INDUSTRIELS DANS LA FIXATION DU JUSTE PRIX

Les industriels constituent les premiers acteurs. Ils doivent prendre conscience que nous ne pouvons pas aller trop loin. Nous savons tous que les coûts de recherche et développement mis en avant pour expliquer les coûts élevés des médicaments n'entrent que pour partie dans la composition du prix. Nous savons aussi que ces coûts de recherche et développement s'avèrent très élevés, de l'ordre d'un milliard d'euros en moyenne selon l'industrie pharmaceutique. Ce montant ne justifie toutefois pas toujours des rentrées financières de 11 milliards d'euros en un an comme cela fut le cas pour Sovaldi. Les coûts de recherche et développement se révèlent très importants, notamment en amont pour démontrer l'efficacité des drogues, mais surtout au moment des essais cliniques nécessaires. Un grand essai de phase trois randomisé, avec les contrôles de qualité désormais indispensables, coûte effectivement très cher.

Nous convenons tous aussi de la nécessité pour l'industrie pharmaceutique de dégager des bénéfices qui lui permettent d'investir de nouveau dans sa propre recherche et de soutenir la recherche des médecins et des groupes cliniques. Il n'existerait pas en France de recherche médicale sans le soutien de l'industrie pharmaceutique. Nous savons tous aussi que cette industrie constitue un important pourvoyeur d'emplois, en France comme dans de nombreux pays, et s'avère indispensable pour le développement économique.

Les industriels peuvent réaliser des bénéfices, mais ils doivent les justifier. Or, je reste persuadé que les efforts de recherche et développement pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'une molécule n'expliquent pas tout. Je suis intimement convaincu, comme d'autres, que les efforts de recherche consentis sur d'autres molécules en amont entrent pour partie dans le calcul de ce prix. Nous payons d'une certaine façon pour les échecs antérieurs et je suis intimement persuadé que les développements futurs des molécules entrent également pour partie dans ce prix un peu prospectif. Il faudrait faire plus de transparence sur la détermination d'un prix par les industriels. Certes, il faut respecter le secret industriel et tenir compte de la concurrence entre les firmes, mais nous ne pouvons plus accepter n'importe quel prix sans obtenir au moins des justifications partielles du coût réel des efforts de recherche et développement.

Nous savons également que le coût de fabrication lui-même influe en très faible partie sur le prix du médicament. Cette situation pourrait ne pas durer éternellement, car les progrès thérapeutiques pourraient générer des coûts de production très élevés. Nous connaissons déjà les anticorps bispécifiques, qui font appel à des processus de fabrication relativement compliqués et de nouvelles molécules d'immunothérapie vont apparaître. Spécifiques à chaque patient, prélevées et travaillées génétiquement ex vivo, elles pourraient coûter très cher.

Un autre argument est souvent mis en avant par les industriels, est que le prix est

déterminé en fonction de l'intérêt thérapeutique. Cela est vrai, mais il n'est pas facile de définir le prix en relation avec le bénéfice. Cette mission est dévolue aux institutions comme la HAS. Dans ma discipline, il existe un exemple aujourd'hui très classique, le Glivec, traitement miracle de la leucémie myéloïde chronique. Son prix initial a été déterminé par comparaison au traitement de l'époque, qui consistait en une greffe de moelle osseuse. Le prix a donc été établi à un niveau très élevé. Or, ce médicament affiche un bien meilleur résultat que celui que nous espérons. Les malades qui continuent de prendre le traitement, et sans être totalement guéris, ne présentent plus aucune trace de la maladie. Ce traitement très long, qui s'additionne au traitement donné aux nouveaux malades, génère in fine des dépenses bien supérieures à celles envisagées initialement. A l'opposé, le prix de Sovaldi aurait été fixé par comparaison à la greffe de foie. Le nombre de patients qui ont besoin d'une greffe de foie représente une toute petite partie de la totalité des patients affectés par le virus. Certains n'auront d'ailleurs jamais besoin d'une telle greffe. La comparaison reste valable, mais il faudrait se fixer un horizon temporel pour déterminer le bénéfice d'un nouveau traitement par rapport aux thérapeutiques existantes.

Les industriels devraient garder cet argument défendant la fixation du prix en fonction de l'intérêt thérapeutique en mémoire lorsqu'ils revendiquent des prix identiques pour toutes les indications de leurs médicaments. Certains médicaments sont développés dans une indication initiale, sur un nombre assez limité de patients. Affichant

d'excellents résultats, ils peuvent obtenir un prix élevé. Mais ils sont parfois développés dans d'autres indications pour des résultats bien moindres. Or leur prix ne va guère diminuer alors que le bénéfice reste très largement inférieur. Si nous voulons fixer le prix en fonction de l'intérêt, il faudrait logiquement pratiquer des prix différents en fonction de l'intérêt du médicament dans chacune de ses indications.

### L'INTERVENTION DES AGENCES D'ÉVALUATION

Des efforts doivent également être consentis par les institutions comme la nôtre pour essayer d'améliorer leur évaluation afin de donner des éléments clairs pour la fixation du juste prix. En Europe, certains pays n'ont pas introduit l'évaluation médico-économique. C'est le cas de l'Allemagne qui procède à une évaluation du bénéfice thérapeutique uniquement au plan médical. L'évaluation médico-économique intervient très peu, seulement si aucun accord n'est possible avec les firmes. Depuis la mise en place de cette réforme législative, l'évaluation médico-économique ne s'est jamais révélée nécessaire. A l'opposé, les Anglais ont élevé le dogme de l'évaluation médico-économique en principe fondateur depuis 15 ans maintenant. Nous nous trouvons entre ces deux extrêmes et je reste persuadé que nous avons besoin d'améliorer notre évaluation clinique pour faire en sorte que l'amélioration du service médical rendu devienne plus prévisible, reproductible et comparable à celle réalisée dans les autres pays. Des efforts doivent donc être consentis pour simplifier et clarifier les critères d'évaluation et veiller à ce que ces critères se rapprochent autant que possible de ceux des autres pays européens. Cette démarche permettrait d'aboutir à une évaluation commune aux différents pays européens.

L'évaluation médico-économique est devenue maintenant indispensable, mais il faut encore réfléchir à l'amélioration de l'utilisation par le CEPS des avis d'efficacité. Ceci pose un certain nombre de questions qui feront l'objet des débats de ce matin. En tous les cas, je pense que les agences d'évaluation doivent davantage travailler ensemble à l'échelle européenne pour dégager des moyens communs. Sans parvenir à des décisions communes, tant les systèmes de santé et les ressources économiques de chacun se révèlent différents, nous pourrions ainsi aboutir à un classement comparable d'un pays à l'autre.

### L'INTERVENTION DU COMITÉ ÉCONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTÉ (CEPS)

Le CEPS représente le troisième acteur qui peut concourir au juste prix, puisqu'il définit le prix qui sera validé par le ministre et remboursé par l'assurance maladie. Je pense que dans ce domaine il existe plusieurs possibilités pour améliorer les décisions de prix. La première consisterait à développer le paiement à la performance. Le CEPS a commencé à engager cette démarche avec quelques firmes pour certains médicaments. Nous ne sommes cependant pas très outillés en France pour cela, puisqu'il nous faudrait plus d'informations sur l'efficacité d'un médicament chez les patients en vie réelle. Cette démarche nous obligerait à mettre en place des registres. Certains pays le font. L'Italie a ainsi développé le principe de la constitution de registres permettant de connaître l'utilisation et l'efficacité des médicaments en vie réelle pour aboutir à des paiements à la performance.

Une deuxième piste pour améliorer les décisions de prix pourrait consister à prévoir des prix différents en fonction des indications et faire en sorte de réduire les dépenses lorsque le bénéfice pour une population se révèle moins important. La troisième possibilité reviendrait à ne plus payer un médicament, mais à payer un traitement à une étape donnée de la maladie du patient. Personnellement, comme je l'ai indiqué à plusieurs reprises, je pense que le mélanome métastatique constituerait un bon terrain d'expertise pour tester des paiements mutualisés de prise en charge thérapeutique avec les molécules présentes actuellement sur le marché ou qui vont arriver. Je sais que certaines firmes sont d'accord sur le principe. La démarche s'avère difficile à mettre en place, mais nous devrons un jour nous engager dans cette voie.

Si nous ne recourons pas à ces modalités de paiement alternatives et innovantes, nous agissons au plus simple, en prenant des décisions macroéconomiques lors du vote de la loi de financement de la sécurité sociale. C'est ainsi qu'en 2014, il a été décidé de ne pas dépasser 450 millions d'euros, puis 700 millions d'euros pour les médicaments contre l'hépatite C. Les industriels sont opposés à cette technique consistant à fixer un plafond, mais celle-ci reste le moyen le plus simple pour obtenir une maîtrise comptable des dépenses de santé. Je pense que nous pouvons toutefois faire mieux, car cette technique crée des problèmes, en particulier pour des maladies pour lesquelles il est urgent de mettre en place un traitement.

L'autre possibilité consiste à définir, comme nous l'avons fait au niveau de la HAS pour le traitement de l'hépatite C, une hiérarchisation dans les indications. Nous avons

défini les malades pour lesquels il paraissait urgent de lancer le traitement, réservant les traitements les années suivantes aux malades qui présentent moins une situation d'urgence. Cette démarche s'est révélée possible pour l'hépatite C compte tenu de la gradation du pronostic moins difficile à faire. La HAS a donc recommandé de traiter la première année les patients atteints de fibrose de grade 3 et 4 et de réserver les traitements pour les fibroses de grade 2, voire 1 aux années suivantes. J'ignore en revanche si un tel procédé peut être envisagé pour le cancer métastatique. Ce pourrait être le cas si nous trouvions des marqueurs prédictifs, mais je ne suis pas sûr qu'il se révèle très éthique de priver des malades qui ne présentent pas un marqueur pronostique d'un traitement qui pourrait rester efficace. Il me paraît difficile de hiérarchiser les urgences thérapeutiques dans certaines indications, mais il faudra réfléchir à ces méthodes innovantes. A défaut, nous serons amenés à fixer année après année des plafonds de dépenses que votera le Parlement.

### L'INTERVENTION DES MÉDECINS

Les médecins eux-mêmes constituent le dernier acteur. Ils doivent être de plus en plus conscients du coût des médicaments et se montrer raisonnables dans leur prescription. Dans le domaine de la cancérologie, nous éprouvons toujours des difficultés à arrêter les traitements, pensant qu'il est toujours possible de prolonger la vie même dans les phases les plus ultimes de la maladie. Or il a été démontré que lorsque l'on traite par chimiothérapie un malade à une phase terminale, on fait plus de mal que si on le traite par des soins palliatifs. Prescrire un traitement très coûteux dans une phase où l'espérance de vie est inférieure à deux mois reste sans intérêt pour le patient et se révèle nocif pour la société.

Les médecins doivent se montrer responsables. Bien sûr, je suis conscient que les dépenses de médicaments ne représentent qu'une partie du budget de l'assurance maladie et que bien d'autres efforts doivent être consentis pour sauver les systèmes de santé. Ces efforts doivent notamment porter sur l'organisation des soins pour éviter les hospitalisations inutiles ou les traitements et examens redondants, ce qui fait d'ailleurs partie des missions de la HAS. Néanmoins, tous les acteurs doivent travailler de concert pour définir le juste prix qui permettra de générer des dépenses de santé raisonnables.

Il me paraissait important de replacer la discussion de ce matin dans le contexte. L'évaluation médico-économique constitue en effet l'un des éléments de la définition du juste prix.

Discussion

**Bruno de PAZ**

Merci pour cette introduction. Vous évoquez une maîtrise comptable, mais il n'existe pas de seuil aujourd'hui au-delà duquel la prise en charge s'arrêterait. Vous avez également mentionné une possible hiérarchisation. Le rapport Polton recommande que se mette en place un véritable jugement d'efficience à plusieurs niveaux ("très efficient", "efficient", "peu efficient"). Pourriez-vous nous éclairer sur ces deux points ?

**Jean-Luc HAROUSSEAU**

Je laisserai à mes collègues le soin d'expliquer la façon dont nous pouvons rendre les avis d'efficience plus clairs et les quantifier en partie. A ce jour, nous considérons en France qu'il s'avère impossible de fixer un seuil pour un médicament. Nous pensons néanmoins que certains ratios différentiels coût-résultat sont excessivement élevés et que nous souhaiterions nous montrer plus directifs vis-à-vis du CEPS en lui expliquant qu'à ce prix, le ratio différentiel

n'est pas admissible. Une réflexion est en cours pour définir des zones de valeur d'efficience et des critères qui pourraient permettre d'aboutir à ces zones. L'évaluation médico-économique ne poursuit pas, en France, un objectif d'accès au remboursement. Elle n'a pas donné lieu à une décision binaire qui viendrait fixer une limite au-delà de laquelle nous ne rembourserions plus. Une telle démarche se heurterait à l'avis des malades, mais aussi très certainement à l'avis des médecins. Pour l'instant, l'avis d'efficience ne constitue pas un seuil d'accès au remboursement ; il représente une aide à la décision apportée au CEPS pour lui permettre de fixer le prix.

Le rapport Polton, venant à la suite du rapport de l'IGAS sur l'évaluation médico-économique, considère qu'il faut renforcer cette évaluation. La lettre de mission de la ministre à Dominique Polton visait d'ailleurs spécifiquement ce renforcement. Nous avons pour rôle de renforcer, mais surtout de rendre plus claire l'évaluation médico-économique pour qu'elle devienne plus utile dans la définition du juste prix.



## Bilan et perspectives de la CEESP

Catherine RUMEAU-PICHON

Chef du Service Evaluation Économique et Santé Publique, DEMESP

### ■ Avis d'efficience : aspects réglementaires, organisation et contenu

► Vous connaissez tous le processus d'accès au marché avec, en plus de l'évaluation du service attendu ou du service médical rendu, l'évaluation d'efficience dans un certain nombre de cas. Aujourd'hui, cet avis est destiné à aider à la fixation du prix, comme vient de l'évoquer le Président.

C'est la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012 qui a renforcé les missions d'évaluation médico-économique de la HAS qu'elle exerçait déjà depuis 2008 dans une logique de stratégie de santé. Elle devait en effet identifier les stratégies les plus efficaces. Nous l'avons fait dans des recommandations de santé publique, mais ces recommandations incluant une évaluation de l'efficience sont passées relativement inaperçues. Cette nouvelle mission, en touchant le médicament, est devenue extrêmement visible. Nous avons donc mis en place une commission spécialisée, la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP), qui exerce plusieurs missions au-delà des avis d'efficience, notamment des évaluations organisationnelles et des recommandations de santé publique. Sa composition est adaptée à la pluralité de ses missions.

#### LE CHAMP DE L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

Il me paraît important de revenir sur le décret d'application. Les médicaments et dispositifs médicaux ne sont pas tous visés aujourd'hui par ce décret. Il faut une revendication d'ASMR (ou d'ASA) 1, 2 ou 3 et il faut que le produit soit "susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie, compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles, les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix". Cette définition reste assez délicate à mettre en œuvre. Nous avons donc choisi de l'opérationnaliser.

J'attire votre attention sur un élément majeur. Je n'imagine pas qu'un produit puisse raisonnablement être en situation de revendiquer une ASMR (ou ASA) de niveau 1 à 3 sans avoir aucun impact ni sur l'organisation des soins, ni sur les pratiques professionnelles, ni sur les conditions de prise

en charge des malades. Même si le Collège de la HAS a choisi d'opérationnaliser la définition du décret en fixant une valeur pivot à 20 millions d'euros de chiffre d'affaires, il est extrêmement important de justifier l'absence d'impact, quel que soit le niveau de chiffre d'affaires, a fortiori lorsque ce chiffre d'affaires excède 20 millions d'euros. Dans un certain nombre de cas, les produits présentent un chiffre d'affaires inférieur, mais feront l'objet d'un avis d'efficience. A contrario, certains produits affichent un chiffre d'affaires supérieur à 20 millions d'euros, mais ne font pas l'objet d'une évaluation. Ces exceptions nécessitent une argumentation très importante que le Collège peut entendre. Il ne suffit pas d'affirmer que le produit ne présente aucun impact.

#### Bruno de PAZ

La lecture des décisions ne permet pas toujours d'appréhender l'impact sur l'organisation du système de soins.

#### Catherine RUMEAU-PICHON

Dans les décisions d'éligibilité que le Collège de la HAS prend l'argumentation de l'industriel n'est pas détaillée. Nous indiquons simplement s'il a revendiqué ou non un impact sur l'organisation des soins.

Il existe quelques exceptions, si le produit connaît une baisse de prix conventionnelle d'ores et déjà amorcée ou prévue de manière réglementaire. Le Collège de la HAS considère le chiffre d'affaires toutes indications confondues. Ceci constitue un point fondamental. Les médicaments d'immuno-oncologie qu'évoquait le Président constituent des exemples très parlants de cette stratégie qui consiste à sortir le produit sur une indication avant de l'étendre sur d'autres. Dans ce cas, il est bien entendu que le chiffre d'affaires est considéré toutes indications confondues, même si réglementairement l'évaluation ne peut être effectuée sur l'intégralité des indications, mais seulement sur celles revendiquant une ASMR de 1 à 3. Nous pourrions évoluer à terme et considérer qu'un produit qui entre dans le champ de l'évaluation médico-économique sur une indication, en raison de son ASMR, doit être examiné pour l'ensemble de ses indications. Il faut d'ailleurs préciser que même s'il a plusieurs indications, un seul prix sera fixé, quand bien même ses efficacités thérapeu-

tiques et ses efficacités se révèlent extrêmement différentes selon les indications.

Les conditions d'éligibilité sont définies par le Collège sur la base exclusive des écrits de l'industriel dans le bordereau de dépôt. Nous avons la volonté de ne pas retarder l'accès au marché, ce qui place parfois le Collège devant une difficulté, l'incitant à opérer un suivi particulier d'un certain nombre de produits qui n'entreraient pas *stricto sensu* dans le champ de l'évaluation économique, notamment en raison du chiffre d'affaires, et qui n'auraient pas déposé un dossier d'évaluation médico-économique. Si le Collège décide que ce produit est éligible et demande à l'industriel de fournir une évaluation d'efficience, son accès au marché est retardé d'un an. Sans nous inscrire dans une telle démarche, nous avons souhaité suivre ces produits qui ont éveillé la curiosité du Collège de la HAS. S'ils obtiennent une ASMR comprise entre 1 et 3, nous leur demanderons, éventuellement dans le cadre d'une procédure de réinscription raccourcie, de revenir avec un dossier d'efficience.

#### LES AVIS D'EFFICIENCE

Le destinataire de ces avis d'efficience est double. L'avis est bien entendu destiné au comité économique des produits de santé, qu'il doit aider à négocier et trouver le juste prix, mais il est également publié sur le site internet de la HAS.

Je vais revenir sur l'accord-cadre et la lettre de mission des ministres au Président du CEPS pour montrer que, depuis 2012, nous avons réalisé un saut extrêmement important. Avant 2012, l'évaluation médico-économique était presque taboue dans le champ de la santé. Elle est désormais ancrée dans le cadre institutionnel et pourrait se développer, avec les moyens dont nous disposons ; car ce critère est pris en compte aujourd'hui par le décideur public dans la fixation du prix.

Anticipant sur cette mission, nous avons publié les méthodes d'évaluation dès novembre 2011. J'insiste sur les contacts précoces. J'avais indiqué que j'accepterais, des contacts précoces "tardifs". Or, je continue de les accepter la deuxième année!

Néanmoins, il ne sert à rien de venir nous voir deux mois avant le dépôt. Les questions débattues qui posent problème quand les contacts précoces sont engagés à deux mois du dépôt constituent très souvent des sujets de réserve. Ces contacts précoces ont pour objectif d'anticiper et donc de limiter les réserves qui seront émises sur les dossiers.

Dans son contenu, l'avis constitue un document assez technique. On nous reproche son manque de lisibilité. Je pense que les avis se sont sensiblement améliorés, mais vous ne connaissez que les avis publiés, qui correspondent aux débuts de l'activité. La recevabilité méthodologique constitue un préalable absolument indispensable. Si l'argumentaire est développé sur des bases instables, nous ne pouvons pas accorder la moindre confiance au résultat présenté. Nous discutons ensuite de l'efficience attendue et nous identifions les données cruciales manquantes nécessaires pour un éventuel renouvellement. Cette troisième partie représente un point d'ancrage pour le CEPS pour envisager des conditionnalités ou des modalités de contractualisation entre les industriels et les autorités publiques peut-être plus imaginatives qui pourraient être ancrées sur des données dont il faut absolument obtenir la confirmation en vie réelle.

Nous avons pour objectif de bâtir une frontière d'efficience. Toutes les alternatives doivent donc être comparées en même temps. Cela nous permet non seulement de déterminer cette frontière d'efficience, mais surtout les produits qui n'y sont pas. La capacité à prendre en compte et quantifier l'incertitude constitue un autre élément important de l'évaluation. Lorsque

cette mission nous a été confiée, il a parfois été estimé que nous ne pouvions pas réaliser cette évaluation en primo inscription, car il restait beaucoup trop d'inconnues, que les données n'étaient pas réelles. Or il en est de même pour l'évaluation médico-technique. Néanmoins, lorsque l'on modélise, on peut tester la robustesse des hypothèses. Une analyse de sensibilité déterministe et probabiliste est conduite systématiquement. Ces points sont souvent soulignés lors des échanges techniques. Je dois signaler aussi que ces échanges techniques, systématiques à ce stade, représentent des éléments importants qui conduisent, lorsque les parties font preuve de bonne volonté, à réduire considérablement le nombre de réserves. Lorsque nous posons une question lors des échanges techniques, l'absence de réponse sans justification donne très souvent lieu à une réserve.

Les analyses de sensibilité représentent également un point d'ancrage pour permettre au CEPS de négocier des contrats avec des conditionnalités, puisqu'elles identifient le paramètre le plus susceptible de faire évoluer le résultat et en font, le cas échéant, une clause spécifique. Nous présentons également la courbe d'acceptabilité. Nous pouvons parfaitement travailler en évaluation médico-économique, même en l'absence de seuil d'acceptabilité. Il suffit d'envisager tout l'univers des possibles. Le CEPS se positionne en fonction du niveau de risque qu'il est prêt à accepter par rapport à la disposition à payer. Cette courbe offre un grand nombre d'informations. Par exemple, sur certains produits, nous voyons apparaître des asymptotes à 60 %, démontrant la grande incertitude du résultat.

Pour bâtir ces avis d'efficience, 12 étapes plus une s'avèrent nécessaires. Les contacts précoces représentent la plus importante de ces étapes. Ils doivent être engagés de manière véritablement précoce. A défaut, ils ne servent à rien, sauf à constater ensemble que le modèle proposé par la maison mère n'est pas adaptable. Cette organisation comporte une spécificité par rapport à d'autres commissions. Nous avons en effet imaginé une sixième étape de questions techniques et d'échanges complémentaires à l'issue des phases expérimentales pour lever toute incompréhension entre nous. C'est souvent à l'occasion de cette phase que nous pouvons faire tomber les réserves. Même si elle reste optionnelle, elle a été systématiquement conduite sur les 38 avis que nous avons rendus. Elle nous paraît donc extrêmement utile, tant pour la HAS que pour les industriels.

La CEESP et la CT ou la CNEDIMTS rendent deux avis dissociés, qui sont envoyés conjointement au CEPS. Le Président du CEPS s'est d'ailleurs engagé à ne pas démarrer de négociations dès lors qu'il ne dispose pas des deux avis. Les commissions sont disjointes, mais des échanges se nouent entre les services. Nous pourrions même envisager, sur un certain nombre de sujets, d'engager des réflexions communes, notamment sur des points de méthode qui peuvent intéresser autant la CEESP, que la CT ou la CNEDIMTS.

En pratique, vous disposez d'une boîte mail dédiée. Vous devez absolument déposer le bordereau significatif et il faut l'argumenter. Il n'est pas très long, 1500 caractères au maximum, mais doit permettre de présenter l'impact. Ce point se révèle très important.

 Programmes de toutes les réunions disponibles sur le site [www.apiccs.com](http://www.apiccs.com)

#### Principaux thèmes abordés

- ▶ Actualité "Equilibre des comptes"
- ▶ Orientation du comité économique des produits de santé
- ▶ Perspectives sur la fixation du prix des produits de santé
- ▶ Marché des génériques et des biosimilaires
- ▶ Perspectives d'évolution de la politique de fixation des prix et du financement de l'innovation
- ▶ Etudes médico-économiques et études post-inscription

Mardi 19 janvier 2016, 8h00 - 15h00



 **PRODUITS DE SANTÉ À L'HEURE DES COMPTES**  
Régulation "Ville - Hôpital"

*LFSS 2016 - Impact sur les prix*

Cliquez ici pour vous inscrire ou connectez-vous sur [www.apiccs.com](http://www.apiccs.com)



## Bilan et perspectives de la CEESP

**Robert LAUNOIS**

Directeur scientifique du Réseau d'Évaluation Économie Santé (REES)

### ■ Les avis d'efficience : quels enseignements pour les responsables d'études ?

► Je me suis livré à un exercice que certains d'entre vous ont sans doute déjà réalisé. J'ai parcouru les avis d'efficience publiés. A ce jour, 12 avis ont été publiés alors que 30 avis, me semble-t-il ont été rendus à ce jour.

**Jean-Luc HAROUSSEAU**

Catherine Le Gales pourra revenir sur ce sujet de la publication. Depuis l'origine, nous demandons que les avis soient publiés dès la fin de l'éventuelle période contradictoire comme le sont les avis médico-techniques de la commission de la transparence. Jusqu'à présent, le LEEM et le CEPS s'y sont opposés, pour des raisons finalement assez mystérieuses. Lorsqu'ils sont publiés, le prix est occulté. J'invitais tout à l'heure l'industrie à faire preuve de transparence. Il me semble indispensable que cette transparence existe pour la commission d'évaluation économique comme pour la commission dite de transparence d'évaluation médico-technique. Nous nous en sommes émus depuis longtemps déjà. Nous avons, après discussion avec Dominique Giorgi, posé le principe de repousser jusqu'au printemps dernier la publication des avis d'efficience. Le rapport Polton étant annoncé, nous n'avons pas souhaité entrer en conflit avec le LEEM et nous n'avons pas encore publié en temps réel. Cependant, comme nous allons être amenés à publier sur le site de la HAS les sténotypies des avis de la commission de la transparence et de la commission des dispositifs médicaux, nous avons pris la décision de le faire de manière synchrone pour les avis de la commission d'évaluation médico-économique. Désormais, nous publierons donc les avis d'efficience en temps réel, c'est-à-dire après une éventuelle discussion avec les firmes durant la période dite contradictoire.

**Robert LAUNOIS**

Sur les 11 avis publiés, un grand nombre d'indications différentes ont été étudiées. 5 avis concernent malgré tout l'hépatite C. Il est aujourd'hui difficile de tirer des conclusions sur la base de cet échantillon restreint. Nous souhaiterions pouvoir disposer d'un éventail d'avis plus diversifié. Nous constatons que les méthodes mises en œuvre sont très diverses. Quatre types de modèles ont été utilisés, des modèles de Markov agrégé, des microsimulations, des modèles

à compartiment et des modèles de survie partitionnée. Or il ne s'agit pas de modèles simples. Ce sont néanmoins des modèles couramment utilisés, qui correspondent aux standards actuels de l'état de l'art dans le monde, qu'ils soient mis en œuvre au Chili, en Italie ou dans les différents pays européens ou d'Amérique du Nord.

Les travaux qui sont présentés marquent la fin de l'ère des "gourous solitaires". Pendant ces années d'obscurantisme qui ont caractérisé la première décennie du nouveau millénaire, quelques prophètes prédisaient l'avenir en procédant à des synthèses narratives de l'état de l'art qui cachaient mal les choix politiques qui sous-tendaient leurs discours. Il est désormais impossible de travailler de cette manière. Le travail en équipe est devenu indispensable. Pour montrer tout le parti que l'on peut tirer d'un médicament, il est nécessaire de raisonner à long terme. Ces projections abaissent mécaniquement le coût par unité de résultat obtenu, puisque ceux-ci cessent d'être évalués sur un horizon temporel contraint comme ils l'étaient dans le cadre des essais randomisés, mais sur la vie entière. Pour mettre en œuvre ces modèles, il faut maîtriser le maniement et la programmation de multiples logiciels. Il est nécessaire dans un premier temps de reconstituer les données individuelles à partir des courbes de Kaplan Meier publiées ensuite, il convient de trouver les fonctions paramétriques qui s'adaptent au mieux aux données disponibles sachant qu'aucun logiciel ne dispose de toutes celles qui nous seraient nécessaires ce qui explique pourquoi il faut en utiliser plusieurs. Tout ceci est d'une extrême complexité.

C'est en cela que le market access est une spécialité qui appartient au passé. Il repose très largement sur des connaissances institutionnelles et recoupe en partie les affaires réglementaires. Je précise souvent à mes étudiants qu'ils doivent savoir où se trouvent leurs lignes de force. Soit ils se montrent capables de gérer ces logiciels et ils peuvent se lancer dans des recherches HEOR, soit ils ont des difficultés à les maîtriser et ils doivent, dès lors se spécialiser dans l'étude des réglementations qui commandent l'accès au marché.

Sur les onze avis, nous pouvons relever quand même six réserves majeures. Le ton employé dans ces avis me paraît un peu sévère, voire arrogant et donneur de leçons.

Dans le même temps, les commentaires faits soulèvent de vraies questions et se révèlent structurants. Ce n'est pas parce que les modèles ont été commandés par le global à des CRO internationales, qu'ils ne sont pas susceptibles de comporter des erreurs grossières et inadmissibles.

Les CRO ne sont pas toujours identifiés. Leur nom est très peu cité. Une d'entre elles a été ainsi mentionnée à deux reprises. Elle a été une fois sanctionnée avec raison, parce que l'innovation était confronté à deux comparateurs dont l'un, était dominé en termes d'efficience productive par l'autre. Le premier était plus cher et moins efficace que le second. En toute rigueur, étant strictement dominé, il aurait dû être éliminé de l'espace des choix possibles. Lorsque vous comparez un protocole innovant à un protocole plus cher et moins efficace, vous êtes forcément gagnant. La HAS a qualifié avec raison cette erreur, d'erreur majeure. Nous enseignons à nos étudiants, dès la première année, qu'il faut se placer sur la frontière d'efficience et non à l'intérieur de celle-ci, quelle que soit la forme de sa représentation graphique, qu'elle se présente sous la forme d'une fonction de production ou sous la forme d'une fonction de coût, comme celle qui vient d'être présentée par Catherine Rumeau-Pichon. Produire autant, en dépensant moins ou produire plus en dépensant autant, ne sera jamais contesté par personne.

Pour réaliser ces études, du temps est nécessaire. Les industriels et les institutionnels français n'ont pas assez la notion du temps. Il faut 24 mois hommes pour documenter un modèle, uniquement pour faire la revue systématique de la littérature et les méta-analyses en réseau (en anglais MCT Mixed Treatment Comparisons) qui constituent maintenant l'outil incontournable de l'évaluation médico-économique. Elles permettent de réaliser, ce mélange des comparaisons directes et indirectes, qui permet de comparer l'ensemble des traitements disponibles dans une indication sur un critère de jugement principal commun. Neuf mois sont en outre nécessaires pour développer le modèle cout-efficacité proprement dit et 3 mois pour construire un modèle d'impact budgétaire. La construction d'un argumentaire médico-économique sérieux exige au moins deux années de travail.

Ce laps de temps nécessaire démontre qu'il faut prendre des initiatives très en amont de la mise sur le marché du produit. Pour l'instant, ce n'est pas un sujet de préoccupation pour vous, puisque ces contacts sont pris à l'échelle mondiale. Le global introduit d'emblée dans son plan de développement industriel la mise en œuvre d'un modèle médico-économique. Lorsque celui-

ci est livré en France, il est très largement prédéterminé, avec toutes les difficultés que cela pose. Il faut revérifier le contenu de ce modèle global, et ce, pour une raison très simple qui tient au fait que vous serez obligés de répondre à des questions, lorsqu'il viendra à être examiné par la CEESP. Vous devez donc, *a minima*, maîtriser le modèle dont vous serez appelé à être l'avocat. Cer-

tains avis pointent d'ailleurs le manque d'argumentation et d'explicitation. Surtout, ne traduisez jamais le rapport technique du global, car les correspondances de vocabulaire se révèlent extrêmement difficiles à établir. En fait il faut totalement le réécrire ou le faire réécrire dans sa version française.



## Bilan et perspectives de la CEESP

**Catherine LE GALES**  
Vice-présidente de la CEESP

### ■ Avis d'efficience : bilan et perspectives

► D'une certaine manière, je vais compléter la vision de Robert Launois du point de vue de ceux qui ont essayé de construire ces avis d'efficience. Je dresserai un bilan qui ne s'appuiera pas seulement sur les avis qui ont été publiés, mais sur tous les avis qui ont été produits.

Nous avons déjà réalisé cet exercice dans d'autres circonstances. Il consiste à tirer un bilan des avis d'efficience après presque deux ans de fonctionnement. Ce bilan ne vise pas à porter un jugement sur le passé, mais à construire le futur, apprendre à faire mieux à l'avenir, de manière raisonnée, en s'appuyant sur ce que nous a appris chacun de ces dossiers.

Une réflexion importante doit notamment être menée dans le champ méthodologique. J'entends que la rédaction est parfois perçue comme arrogante. Ce n'est pas du tout la volonté de la commission de faire preuve d'arrogance. Nous avons vécu un temps d'apprentissage et nous nous sommes attachés à faire en sorte, en particulier du point de vue méthodologique, que les messages que nous envoyions à l'occasion de ce travail d'évaluation médico-économique nourrissent la réflexion. Nous partageons l'idée qu'une réserve majeure ne constitue pas une situation satisfaisante, ni pour l'industriel, ni pour la CEESP qui ne peut alors remplir l'intégralité de sa mission, ni pour le CEPS qui reçoit nos avis. Nous avons pour ambition commune de faire disparaître ces réserves majeures et je pense que nous pouvons réfléchir aux différentes manières d'y parvenir.

Nous avons également commencé à aborder la question du rôle des avis pour les décisions de fixation des prix des produits et leur place éventuelle par rapport aux décisions de remboursement. J'y reviendrai en conclusion.

Pour dresser ce bilan, nous sommes partis des avis clos. Les avis rendus aux industriels et au CEPS étaient au nombre de 30 au 31 juillet 2015. Tous n'ont pas été publiés. S'agissant de la remarque sur l'efficience de la commission d'évaluation, si nous calculons cette efficience au regard des négociations de prix qui ont été permises, rapportées au coût de production de ces avis, elle apparaîtrait très satisfaisante. Outre les avis rendus, nous avons adossé ce bilan aux comptes rendus des réunions qui ont pu avoir lieu à différents moments de la vie du dossier et à la liste des questions posées aux industriels figurant en annexe des avis. En termes de méthode, nous avons procédé à une analyse transversale. Il ne s'agissait pas de raisonner dossier par dossier, mais de tirer les enseignements principaux. J'insisterai tout particulièrement sur la question des réserves méthodologiques, qui constituent un élément important et un préalable pour vous, et sur la construction des décisions de la commission.

#### LA PROCÉDURE DES AVIS D'EFFICIENCE

37 dossiers avaient été déposés au 31 juillet 2015. 34 dossiers concernaient un médicament et 3 dossiers portaient sur un dispositif médical, que ce soit un dispositif médical en particulier ou une gamme de dispositifs. L'essentiel de notre activité touche donc au médicament. 30 avis ont été validés et transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS). Pour 19 de ces dossiers ont eu lieu des rencontres "précoces". Le terme nous semble néanmoins peu adapté. Ces rencontres ont été qualifiées ainsi simplement parce qu'elles

ont eu lieu avant la remise du dossier d'efficience par l'industriel. Elles n'ont cependant pas été engagées de manière précoce au regard du développement du produit. Nous devons veiller à ce que cette précocité soit réelle, car plus la rencontre avec les services de la Haute autorité de santé interviendra en amont, plus le dossier pourra se révéler approprié et adapté à nos attentes de la Commission d'évaluation économique et de santé publique. Aujourd'hui, nous ne pouvons donc que vous inciter à établir ces rencontres le plus tôt possible afin notamment de discuter des choix méthodologiques. Cette étape se révèle extrêmement importante, car elle nous permet de nous familiariser avec vos problématiques et les produits qui vont arriver sur le marché. Elle vous permet aussi d'engager un échange avec les services.

L'échange technique a lieu lorsque le dossier a été remis et que les services de la Haute autorité de santé ont commencé à l'analyser. Très souvent, un échange se noue. Il prend généralement le format d'une lettre adressée à l'industriel comportant une série de questions qui appellent des réponses. Nous essayons de rester aussi raisonnables que possible en termes de questionnement. Si nous posons une question, c'est que l'information nous manque pour pouvoir comprendre, instruire, analyser le dossier de manière satisfaisante. Nous ne posons pas des questions pour en savoir plus, mais pour améliorer notre compréhension du dossier. Parfois, la liste des questions peut se révéler longue, voire très longue et nous sommes bien conscients que chaque réponse peut appeler un travail supplémentaire de votre part. Nous avons donc pris l'habitude de rédiger en gras les questions auxquelles il est extrêmement important d'apporter une

réponse. Cet échange technique s'effectue donc au cours de l'instruction du dossier. Il est arrivé que les réponses écrites fassent l'objet d'une présentation en sous-commission économique. Il s'agit alors de venir présenter les réponses en tout ou partie pour échanger avec cette sous-commission. Il ne s'agit pas alors d'apporter des éléments qui n'auraient pas été présentés dans le dossier ou au cours de l'échange technique. Cette présentation constitue un temps d'échange et d'explicitation.

Lorsque le dossier passe en CEESP, un temps d'échange peut encore s'engager avec l'industriel. L'avis est envoyé à l'industriel et dans 27 dossiers sur 30, il fait l'objet d'observations techniques qui peuvent entraîner des modifications plus ou moins marginales du projet d'avis. Là encore, il est possible pour vous de rencontrer la Commission d'évaluation. Sur ces 30 dossiers, nous avons mené 14 auditions au cours desquelles l'industriel est venu présenter un certain nombre d'éléments faisant partie de son dossier.

## LES RÉSERVES

Le premier préalable consiste pour nous à juger la qualité méthodologique des dossiers qui nous sont soumis suivant une idée simple : si la méthode n'est pas satisfaisante, il va s'avérer très difficile pour nous de formuler une conclusion méthodologiquement fondée. Nous avons donc mis en place une gradation qui va de l'absence de réserve – ce qui n'a jamais été le cas jusqu'à présent – jusqu'à la réserve majeure globale, qui constitue une situation insatisfaisante tant pour la CEESP que le CEPS. Nous devons absolument résoudre cette problématique qui a touché 10 dossiers parmi les 30 que nous avons analysés. Nous avons connu une très mauvaise période durant laquelle nous avons reçu de nombreux dossiers donnant lieu à la formulation de réserves majeures. Dans ces cas, nous considérons que le dossier ne nous permet pas d'aller plus loin dans l'analyse et que l'efficacité n'est pas démontrée. Cette décision présente des conséquences extrêmement lourdes. Nous avons également pu rencontrer des cas de réserves majeures partielles, sur une indication ou une sous-population par exemple. Cette situation s'est produite dans 4 cas sur 30. Pour la moitié des dossiers, cependant, nous avons seulement émis des réserves importantes. Dans les autres, enfin, nous avons formulé des réserves mineures. Cela signifie que dans 20 cas sur 30, y compris dans les premiers mois suivant l'introduction de ces avis d'efficacité, nous sommes parvenus à documenter le ratio d'efficacité différentielle.

### Les principales sources de réserves

Il existe trois axes principaux pour les réserves. Des réserves peuvent tout d'abord être formulées sur les données cliniques. 5 dossiers ont ainsi fait l'objet de réserves majeures pour des raisons associées à la

qualité ou à la quantité de données cliniques qui étaient mises à disposition et utilisées dans le dossier remis par les industriels. J'attire votre attention sur la nécessité d'opérer un bon dosage. Il faut trouver le bon équilibre. Vous pouvez utiliser de très bonnes technologies de modélisation, si les données se révèlent insuffisantes en qualité ou en quantité, la sophistication de la modélisation ne permettra pas de pallier cette insuffisance. Un équilibre doit donc être recherché pour faire le meilleur usage possible des données disponibles. On ne peut pas faire dire à un modèle ce qu'aucune donnée ne permet de soutenir. L'existence de données cliniques me paraît fondamentale. Ce point est d'autant plus important que nous voyons aujourd'hui arriver des produits très tôt, qui s'appuient parfois, sur certaines indications, sur des données cliniques peu matures ou sur un nombre de patients très, voire extrêmement limité. Même si l'on recourt aux meilleures équipes, la modélisation peut se révéler insuffisante.

Nous sommes aussi souvent amenés à formuler des réserves sur les comparateurs. Il s'agit véritablement d'une question difficile. Nous n'avons jamais émis de réserve majeure sur le nombre insuffisant de comparateurs retenu dans les dossiers. Pour autant, dans la moitié des dossiers, nous avons posé une réserve importante, parce que le choix du comparateur ne nous satisfaisait pas. Nous sommes conscients du fait que vous ne pouvez pas prendre tous les comparateurs correspondant à la pratique la plus fréquente en France, notamment lorsque les évaluations économiques partent du global. Pour autant, nous veillons très attentivement à ce que votre dossier comporte autant de comparateurs que possible et que ces comparateurs puissent être raisonnablement documentés. Une fois que vous avez choisi vos comparateurs, vous devez les comparer aux autres options qui figurent dans l'évaluation économique.

N'attendez pas de ma part que je vous donne la formule magique. Là encore, la question de la rencontre précoce me paraît importante pour le choix des comparateurs, car nous serons amenés dans la conclusion à évoquer les options qui auraient pu être introduites pour approfondir la comparaison. Je sais que pour un certain nombre de produits, en particulier les produits très innovants, cette démarche peut soulever des difficultés. Je ne suis pas sûre que nous pourrions le résoudre uniquement par ce dossier, mais nous devons réfléchir tous ensemble à la manière de fournir aux décideurs l'information la plus utile possible.

Le troisième domaine dans lequel nous avons été amenés à poser des réserves concerne la prise en compte de l'horizon temporel. Cette question se pose en des termes assez différents au niveau de la CEESP et de la commission de la transparence et je peux comprendre que la logique de la Commission d'évaluation économique et de santé publique ait suscité quelques difficultés. Nous avons veillé à faire autant de

clarté que possible sur le sujet dans notre guide méthodologique. Nous avons besoin d'aller le plus loin possible vers une réflexion en vie entière et non à 15 ou 30 jours. Nous ne cessons de souligner combien cette perspective de vie entière se révèle importante, d'autant qu'elle renvoie à la question des données cliniques et au choix de la bonne modélisation.

Nous n'avons aucune préférence pour un type de modélisation plutôt qu'un autre. C'est la pathologie et l'information disponible qui vont dicter le choix de modélisation. Ce choix présente une grande importance, car il affecte la valeur finale du ratio coût-efficacité. C'est aussi à ce niveau que se pose très souvent la question de l'incertitude, de la confiance que l'on peut accorder au résultat et de l'intervalle dans lequel ce résultat peut varier.

### Les défis

J'ai déjà largement évoqué les défis lorsque je vous faisais part de mes réflexions sur les sources de réserves. Nous devons en relever plusieurs. Nous faisons face aujourd'hui à des inscriptions de plus en plus précoces, qui s'appuient sur des données parfois peu robustes. Je ne pense pas que l'avis d'efficacité que nous rendons en primo inscription puisse, à lui seul, résoudre cette question. Très clairement, la question de la revoyure à un moment approprié va se poser. Nous ne pouvons pas fixer un délai de manière rigide, mais cette revoyure pourrait représenter une solution pour résoudre la question des données peu robustes.

Sur les comparateurs, nous avons besoin de comprendre. Tous les moments de rencontre et d'échange qui peuvent être dégagés avec les industriels constituent autant de moments durant lesquels ceux-ci peuvent expliciter leurs choix. Nous ne pouvons pas demander de faire plus qu'il n'est possible de faire. Encore faut-il expliquer les raisons pour lesquelles il s'avère impossible de faire plus. Il est tout aussi important d'argumenter ce que vous faites que d'expliquer ce que vous ne faites pas, et pourquoi vous ne le faites pas. En France, nous avons plutôt tendance à nous concentrer sur les actions que nous menons. Or les deux aspects revêtent une grande importance. Nous avons rencontré des exemples récents avec un certain nombre d'entre vous. Nous sommes capables de comprendre qu'il existe des situations dans lesquelles, pour des raisons objectives, certains éléments ne vous permettent pas de réaliser tout ce que nous souhaiterions. Or si vous ne nous l'expliquez pas, nous ne pouvons pas le savoir. Il n'y a pas de honte à ne pas pouvoir faire, mais il faut nous le préciser et nous présenter les arguments.

Il en est de même sur la question de la dimension temporelle. Il paraît très important, là encore, de trouver le bon équilibre entre les données dont vous disposez et celles que vous pouvez espérer des techniques d'extrapolation. Enfin, dans la transposition des résultats à l'évaluation en vie

réelle, il me semble également essentiel de trouver le bon équilibre entre ce que vous pouvez faire et ce que vous ne pouvez pas faire. Il est préférable de nous expliquer que la transposition en vie réelle se révélera impossible sur certains aspects, mais que sur d'autres aspects, vous vous trouvez dans une zone de confort. Mieux vaut nous l'indiquer d'emblée, car nos investigations nous permettront de le trouver nous-mêmes. L'analyse en sera facilitée pour vous comme pour nous.

### LES CONCLUSIONS

S'agissant des conclusions, je partage entièrement l'avis de Robert Launois. Nous devons en effet évoluer tant sur la forme que sur le fond. La lisibilité de ces avis doit être améliorée d'autant plus que s'ils sont rendus publics suffisamment tôt, il faut qu'ils puissent être utilisés et compris par des audiences larges, moins accoutumées à la démarche que les industriels qu'ils concernent. Cet effort se révèle important pour la crédibilité de ces avis. Il doit permettre aussi que l'information que ces avis contiennent soit utilisée le plus largement possible.

Les réserves majeures ne permettent pas de rendre de résultat en termes de RDCR, puisque nous considérons que la méthode n'est pas fiable. Néanmoins, elles peuvent donner lieu à des commentaires. Nous allons alors rendre des résultats chiffrés à partir d'autres éléments. Il nous est arrivé de faire le choix d'une autre analyse de référence que celle que l'industriel avait proposée. Dans ce

cas, c'est sur cette analyse que nous considérons comme une analyse de référence que nous rendons notre avis.

Nous présentons le RDCR tel qu'il est estimé dans le dossier. Ces RDCR peuvent s'avérer extrêmement variables. Ils peuvent en effet être "dominants" ou atteindre une valeur jusqu'à 200 000 euros par produit. Dans 50 % des cas, le RDCR dépasse au moins 50 000 euros. Au-delà du chiffre, nous communiquons des éléments sur la confiance que nous pouvons accorder au RDCR, sur la transposabilité en vie réelle. Lorsque nous pouvons penser que des différences peuvent apparaître dans ce domaine, nous les précisons.

Dans l'avis, nous présentons l'impact de la variation du prix du médicament sur le RDCR. Dans certains cas, cette évolution est proportionnelle. Dans d'autres, elle ne s'avère pas aussi simple que cela. Nous communiquons aussi un certain nombre d'éléments de contexte qui entourent ce ratio coût-efficacité incrémental, notamment sur l'hétérogénéité. Pour Sovaldi, par exemple, nous n'avons pas communiqué un ratio unique ; nous avons décomposé ce ratio par sous-population et dans certaines situations nous n'avons pas pu présenter de chiffres.

Jusqu'à présent, dans les avis les plus anciens surtout, nous étions concentrés sur la méthodologie et la qualité de l'information produite. Depuis, nous avons étudié un certain nombre de dossiers et la commission s'est forgé une certaine expérience qui l'amène à utiliser des qualificatifs sur le niveau de RDCR ("élevé", "très élevé",

"excessivement élevé", etc.). Nous nous soucions de plus en plus d'apporter des éléments de positionnement. Nous n'avons pas pour mission de décider de quoi que ce soit ; nous devons simplement fournir des compléments d'information au Comité économique des produits de santé, en gardant à l'esprit qu'il n'existe pas de valeur de référence.

Pour conclure en faisant un peu de prospective, je crois que les questions que nous nous posons tournent autour des notions de seuil et de la place des avis d'efficacité. Aujourd'hui, nous rendons des avis produit par produit, voire, pour un produit, indication par indication. Ce raisonnement par silo présente certes un intérêt, mais il possède aussi de nombreuses limites, car il n'éclaire pas la situation dans son intégralité. Nous devons nous interroger sur la manière de prendre en compte le fait qu'un produit peut avoir presque simultanément plusieurs indications. Dans le cadre réglementaire qui est le nôtre actuellement, cette question reste difficile à résoudre. La prise en compte du fait que nous sommes amenés à raisonner produit par produit, surtout lorsque plusieurs innovations sont susceptibles d'arriver dans un horizon temporel assez réduit, constitue une autre question délicate, même si des situations de réévaluation peuvent représenter une opportunité. Avec ce cadre réglementaire, face à des AMM qui arrivent de plus en plus tôt, nous pourrions éprouver quelques difficultés pour rendre des avis d'efficacité comme nous les rendons aujourd'hui. La question du remboursement et de la relation entre seuil et remboursement, quant à elle, a été tranchée provisoirement.

 **Programmes de toutes les réunions disponibles sur le site [www.apiccs.com](http://www.apiccs.com)**

#### Principaux thèmes abordés

- ▶ Loi de modernisation de la santé et ARS
- ▶ L'ARS Île-de-France
- ▶ Les agences régionales de santé
- ▶ Perspectives pour une politique régionale des produits de santé

**Mardi 8 mars 2016, 8h00 - 15h00**



#### **A.R.S. ILE-DE-FRANCE**

*Gouvernance territoriale - Enjeux opérationnels de l'organisation des territoires - Produits de santé en région*

**Cliquez ici pour vous inscrire ou connectez-vous sur [www.apiccs.com](http://www.apiccs.com)**

## Impact budgétaire

Robert LAUNOIS

Directeur scientifique du Réseau d'Évaluation Économie Santé (REES)

### ■ Principe des modèles d'impact budgétaire

► Les modèles d'impact budgétaire ont été inventés par Joséphine Mauskopf, en 1998. Ils ne constituent donc pas des nouveautés. Ils ont donné lieu à des publications récentes dans le cadre des groupes de travail de l'IS-POR qui ont formulé des recommandations précises. Un point paraît fondamental. Les modèles d'impact budgétaire sont fondamentalement différents des modèles d'analyse coût-efficacité ; ils prennent en compte à la fois les cas prévalents et les cas incidents c'est-à-dire l'ensemble des malades dans une indication dont le système de santé doit assumer la prise en charge d'où le nom de modèles populationnels qui est souvent utilisé pour les désigner. Il s'agit de modèles multigénérationnels alors que les analyses coût-efficacité restent des modèles unigénérationnels ou monogénérationnels qui se contentent de suivre le devenir d'une seule cohorte et non celui de plusieurs cohortes à la fois.

Dans un modèle d'impact budgétaire, il faut s'intéresser à la fois aux nouveaux utilisateurs et aux anciens cas, c'est-à-dire à toute la population des personnes malades.

Cette démarche consiste à suivre des cohortes successives. Dans l'exemple que vous voyez sur plaque projetée à l'écran, nous allons suivre la cohorte 2015 et les survivants de cette cohorte jusqu'en 2020. Chaque année, s'ajouteront les cohortes de l'année et les survivants des cohortes des années précédentes, et ce, jusqu'en 2020. Nous allons sommer les consommations de ressources verticalement par année, sur l'ensemble des cohortes dont nous assurerons le suivi et des cas incidents de l'année, en retirant les décès. Nous voyons bien que les survivants d'une période deviennent des patients à traiter de la période suivante, auxquels se surajoutent les nouveaux utilisateurs de la période. C'est la raison pour laquelle nous parlons de modèles multigénérationnels. Nous raisonnons donc avec un modèle ouvert, dans lequel nous constatons des entrées (nouveaux patients) et des sorties (décès).

J'ignore quelle est la philosophie de la HAS en la matière, mais il faut prendre conscience qu'un modèle d'impact budgétaire exige la construction d'un modèle spé-

cifique et la fixation de nouvelles modalités pour calculer les coûts. Nous ne pouvons pas simplement reprendre les coûts mesurés à partir de l'analyse coût-efficacité. La différence majeure entre ces deux modèles tient au fait que l'analyse d'impact budgétaire raisonne en termes de prévalence quand l'analyse coût-efficacité raisonne en termes d'incidence. Ces modèles reposent sur une dynamique populationnelle.

Les modèles d'impact budgétaire comparent le coût de l'arsenal thérapeutique ancien et le coût de l'arsenal thérapeutique nouveau, enrichi par l'arrivée du traitement innovant. On raisonne par rapport à des agrégats de dépenses, toutes stratégies confondues. La différence entre les deux agrégats permet d'identifier l'impact budgétaire de l'innovation. Il devient dès lors très difficile de raisonner traitement par traitement, car le modèle d'impact budgétaire n'est pas construit de la sorte. Le modèle d'impact budgétaire est un modèle agrégé, toutes stratégies confondues, qui adopte le point de vue de l'assurance maladie.



## Impact budgétaire

Catherine RUMEAU-PICHON

Chef du Service Évaluation Économique et Santé Publique, DEMESP

### ■ Les analyses d'impact budgétaire

#### LES ANALYSES D'IMPACT BUDGÉTAIRE ET LA HAS

► Comme vous venez effectivement de le souligner, tous les acteurs, qu'il s'agisse du CEPS, de la HAS ou des représentants des industriels, s'accordent à penser qu'il faut ajouter les modèles d'impact budgétaire. Nous devrions donc rendre obligatoire la soumission, en complément du dossier d'efficacité, d'un modèle d'impact budgétaire.

Nous avons à l'origine fait le choix de limiter les dossiers que nous vous demandions de soumettre à l'efficacité. Il s'agissait d'un choix raisonné, qui avait fait l'objet de discussions au sein de la HAS à l'époque. Il importait pour nous de mettre en œuvre cette dimension d'efficacité, et exclusivement celle-ci, et de ne pas travailler sur des

modèles d'impact budgétaire. Aujourd'hui, nous disposons de deux ans de maturité et le contexte a évolué. En 2014-2015, nous avons vu le marché pharmaceutique se modifier. Des innovations se font jour et des médicaments nouveaux arrivent, soulevant certaines questions. Surtout, nous nous retrouvons face à des populations extrêmement larges avec l'hépatite C. Une innovation majeure dans une maladie rare se révèle assez différente d'une innovation majeure sur une population très importante. C'est la première fois que se pose ouvertement la question de la soutenabilité de la dépense.

Il apparaît évident que les analyses d'impact budgétaire doivent être ajoutées dans l'aide que nous pourrions apporter aux décideurs publics dans le cadre de l'évaluation des produits de santé. Nous pourrions peut-

être les utiliser pour parvenir à une forme de qualification plus forte de l'efficacité. Nous pourrions en effet envisager des matrices ou discuter de l'efficacité en fonction de l'impact budgétaire. Nous sommes en train de réfléchir assez activement à ces évolutions. Bien entendu, elles ne passeront pas sans l'élaboration d'un guide méthodologique qui identifiera, parmi les méthodes éprouvées dans la littérature internationale, les préconisations requises par la HAS. Ce guide s'accompagnera très probablement d'un format technique proposé aux industriels pour qu'ils puissent soumettre leur dossier. Nous travaillons à cet exercice selon nos méthodes de travail habituelles, avec une revue de la littérature, une analyse rétrospective des analyses d'impact budgétaire qui ont d'ores et déjà été déposées à la CEESP. Même si

ces analyses restent facultatives, nous en avons en effet recueilli quelques-unes. Ceux d'entre vous qui ont reçu un avis d'efficacité et qui avaient également déposé une AIB auront remarqué que nous ne qualifions pas les réserves sur l'AIB. Nous les mentionnons, mais nous ne les cotons pas.

Ce travail est conduit en collaboration étroite avec les membres de la sous-commission économique. Il sera validé par la CEESP et fera l'objet d'une consultation externe comme pour chacune de nos productions sur le champ de l'efficacité, probablement vers la fin du premier semestre

2016. Ce travail fournira la base du processus qui pourra être rendu obligatoire et les points clés à identifier dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire feront l'objet d'une discussion au sein de la commission, pour formuler les préconisations de la HAS.



## Impact budgétaire

Jean-Yves FAGON

Vice-président du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)

### ■ Les analyses d'impact budgétaire

#### LES ATTENTES DU CEPS EN MATIÈRE D'IMPACT BUDGÉTAIRE

► Le CEPS réclame des analyses d'impact budgétaire, même s'il ne sait pas encore très bien de quelle manière il s'en servira. Le Comité économique fixe des tarifs et des prix. Or ces éléments vont jouer un rôle dans ces analyses d'impact budgétaire. Pour autant, j'ignore à ce stade si le reste de l'analyse d'impact budgétaire peut influencer sur la fixation du prix et du tarif. Je ne dispose pas d'une visibilité réelle sur cette question aujourd'hui.

De fait, les industriels ne présentent pas seulement un médicament isolé ; ils l'accompagnent d'une présentation des modifications que ce médicament peut

potentiellement engendrer. Or nous avons réellement besoin d'une analyse sur cette partie. J'éprouve quelques difficultés à définir le périmètre exact de l'impact budgétaire. Les conséquences directes de l'arrivée d'un nouveau produit sur un marché, qui génère des bascules et modifie les organisations ou les modes de prise en charge mériteraient d'être analysées au plan médical. Le terme d'impact budgétaire me semble de ce point de vue un peu trop générique et très large pour pouvoir en tirer des avantages considérables. Aujourd'hui, un certain nombre d'industriels nous proposent un prix très élevé, avançant que leur médicament nous permettra de réaliser des économies très importantes, car il nécessitera moins de personnel, moins de temps, moins de matériel, etc. Or il nous est difficile d'évaluer la réalité et surtout l'impact sur le prix.

Dans cette version de l'analyse médico-économique au sens large, nous devrions connaître une période de mise en place et d'appropriation de ces nouvelles données tant au sein de la HAS que chez les industriels. Pour l'instant, notre démarche reste plus limitée, centrée sur les avantages potentiels d'un nouveau produit en termes d'organisation de l'économie ou, à l'inverse, de coûts supplémentaires, avec néanmoins un avantage thérapeutique considérable. La situation n'est pas encore totalement clarifiée, mais nous avons le sentiment qu'il se révélera de plus en plus difficile pour le Comité économique des produits de santé de traiter la molécule isolée.

Voilà ainsi résumées nos premières attentes sur l'analyse d'impact budgétaire.

### Discussion

Robert LAUNOIS

Les premières publications effectuées sur l'analyse coût-efficacité intégraient d'emblée la notion d'impact budgétaire. Dans l'article de Weinstein et Stason publié dans le *New England* en 1976 trois composantes figuraient déjà au numérateur du rapport différentiel coût résultat "le  $\Delta$  du coût du traitement +/- le  $\Delta$  du coût des complications thérapeutiques +/- le  $\Delta$  coût des complications pathologiques". Le delta du coût du traitement médicamenteux par rapport à celui de son comparateur ne peut suffire à effectuer une analyse de l'impact budgétaire. Il faut pouvoir intégrer les variations en plus ou en moins des coûts liés aux complications thérapeutiques (effets indésirables) et les variations en plus ou en moins des coûts liés aux complications pathologiques ; cela veut dire que d'emblée, la définition du périmètre doit être globale. Il faut raisonner dans une perspective systémique en se plaçant du point de vue de l'assurance maladie ou d'un point de vue collectif (en s'intéressant au

fardeau de la maladie pour les aidants familiaux) et de ne pas s'intéresser simplement au coût du médicament.

Devons-nous réaliser les évaluations à partir du coût du fabricant ou par rapport au coût du prix public, toutes taxes comprises ? Jusqu'à présent, les évaluations devaient être effectuées au coût fabricant. Devons-nous désormais inclure les marges des grossistes et du pharmacien pour les produits vendus en ambulatoire, ainsi que la TVA ? C'est une question qui ne semble pas avoir été clairement tranchée.

Jean-Yves FAGON

Cette question porte sur la fixation du prix lui-même et non sur l'analyse d'impact budgétaire. Aujourd'hui, dans les déterminants de la fixation du prix figure un certain nombre d'éléments, dont ne fait pas partie le coût de production. Cela n'a pas varié, à ma connaissance, depuis que le CEPS existe.

**Robert LAUNOIS**

*Il faut donc prendre le prix public.*

**Jean-Yves FAGON**

*Cette remarque me paraît constituer une belle illustration de la complexité de ces analyses d'impact budgétaire. Face à la complexité des thérapeutiques dans différentes disciplines, face à des associations thérapeutiques variables dans le temps et dans l'espace, nous avons besoin d'obtenir une aide dans l'évaluation d'une séquence thérapeutique ou d'une période de prise en charge. Si nous sommes capables d'appréhender une séquence thérapeutique comportant un certain nombre de médicaments différents, utilisés de façon séquentielle, et d'identifier si un type de séquence thérapeutique peut générer des économies ou des dépenses en fonction*

*de l'avantage qu'elle peut procurer au patient, nous réaliserions une avancée majeure. Nous pourrions ainsi commencer à conduire une réflexion qui dépasserait le simple prix de la molécule du produit lui-même pour évaluer plutôt le prix d'une séquence thérapeutique.*

*Actuellement, ce point n'est pas un élément de clarification, mais de confusion. Je doute en effet que vous ayez tous la même définition de chaque ligne. Je comprends qu'il s'agit aussi d'une stratégie industrielle, mais nous avons besoin de clarifier ce point et de définir une séquence thérapeutique claire pour mesurer le financement des pouvoirs publics et identifier la place du médicament dans ce financement plus global. Cette vision pourrait représenter une véritable avancée dans la prise en charge et le financement des thérapeutiques. J'attends que l'analyse d'impact budgétaire engendre des évolutions de ce type.*



## Impact budgétaire

### Pascal PAUBEL

*Pr Associé, Pôle PH-HP, Chef du Service Evaluations Pharmaceutiques et Bon Usage (AGEPS)*

## ■ L'évaluation médico-économique des innovations à l'hôpital

► Je suis chef de service à l'agence générale des équipements et des produits de santé (AGEPS), dans le service "Evaluations pharmaceutiques et bon usage" (EPBU), qui comprend cinq unités fonctionnelles qui travaillent pour l'ensemble des établissements de l'AP-HP. Une de ces unités assure le secrétariat scientifique de la commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS). Ce service comprend également l'unité qui gère à la fois le référentiel SAP de l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et les études médico-économiques réalisées pour le compte de notre établissement. Au sein de l'AP-HP, d'autres structures participent à l'analyse médico-économique, notamment Hospinnomics dirigée par Lise Rochaix, et une structure au niveau de la recherche clinique avec l'équipe d'Isabelle Durand-Zaleski. Depuis deux ans, nous essayons de travailler conjointement sur certains projets médico-économiques.

Souvent, à l'hôpital, l'évaluation médico-économique est confondue avec les analyses de consommation. Dans de nombreux établissements de santé, l'analyse médico-économique se borne à mesurer la consommation de médicaments et de dispositifs médicaux et à appréhender les évolutions de cette consommation. Nous essayons aujourd'hui de pousser un peu plus loin nos analyses. Je retrouve à l'hôpital tout ce que nous avons pu évoquer au cours de la mati-

née. Le corps pharmaceutique s'est depuis longtemps engagé dans cette voie, en lien avec les directions économiques et financières des hôpitaux. Le corps médical, que ce soit en cancérologie ou dans d'autres disciplines, commence lui aussi à se rendre compte de cette évolution. L'arrivée des médicaments biosimilaires a fait apparaître des changements d'attitude du corps médical qui ne se focalise plus que sur les aspects médicaux, mais prend désormais en compte la composante économique. Il faudra cependant développer un certain nombre de formations. Cette tâche pourrait revenir à la Haute autorité de santé (HAS) ou aux universités, mais l'évaluation médico-économique, telle qu'elle est présentée aujourd'hui, n'est pas une notion simple.

Les hôpitaux utilisent actuellement très peu les avis d'efficacité pour une raison simple, tenant au fait que ces avis sortent des mois, voir un an, après la commercialisation du produit ou de la publication de l'avis de la commission de transparence de la HAS. Or, dans le cadre du référencement des produits à l'hôpital, nous devons agir vite. Souvent, nous recourons à l'hôpital à des médicaments qui ont reçu précédemment une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) qui, dans la stratégie des laboratoires, correspond à un pré-positionnement sur le prix final. Nous avons engagé des travaux qui montrent que le prix de l'ATU reste souvent

relativement proche, à 10 % près, du prix facial que le CEPS obtiendra ensuite dans la négociation avec le laboratoire. Je ne traite pas du cas des nouveaux antiviraux actifs dans le traitement de l'hépatite C pour lesquels la situation s'est révélée quelque peu différente. A l'hôpital, lorsque l'ATU nominative ou de cohorte est déjà utilisée pour traiter des patients de nos établissements, il paraît difficile de considérer au niveau de la COMEDIMS que nous n'avons pas besoin de ce médicament. L'innovation arrive prioritairement par l'hôpital. Nous allons donc retenir le médicament concerné et étudier l'avis de la commission de la transparence de HAS, comme nous le faisons depuis de nombreuses années. L'évaluation médico-économique et les avis d'efficacité nous parviennent plus tard. Lors de notre analyse, nous connaissons le coût de traitement journalier prévisionnel, mais nous ne disposons pas aujourd'hui d'une analyse plus globale. Pour les produits à fort impact économique, il est clair que nous décidons de bâtir des études d'impact budgétaire, en adoptant évidemment le point de vue de notre hôpital. Cette position ne correspond peut-être pas à celle qu'adopterait un hôpital général qui ne disposera pas forcément du produit innovant dès la première année de commercialisation, mais assurera peut-être ensuite la prise en charge du patient à la sortie du centre de référence de l'hôpital universitaire.

Nous essayons de bâtir ces études pour identifier les impacts d'un certain niveau de prix pour notre établissement au plan financier, mais nous devons également appréhender l'impact en termes d'organisation des activités médicales, car nous sommes confrontés à des enjeux liés à la tarification à l'activité. Un tarif qui augmente dans une activité sera peut-être compensé dans une autre activité. Le prix du médicament n'est pas, bien sûr, le seul paramètre à prendre en compte. Il convient aussi de mesurer le coût de l'ensemble de la thérapeutique au niveau hospitalier. Une thérapeutique jugée peu efficace au niveau global peut, du point de vue hospitalier et non du point de vue de l'assurance maladie, se révéler intéressante, car elle va "faire tourner l'hôpital", augmenter son activité.

Aujourd'hui, ce cas reste relativement peu fréquent. C'est plutôt l'inverse qui se produit, compte tenu du coût des nouveaux médicaments. La problématique du financement pérenne des médicaments innovants et coûteux est posée. Dans le cadre de la tarification à l'activité, nous voyons évoluer le système qui avait été mis en place en 2004, avec un ciblage de plus en plus précis sur les produits les plus innovants. Nous entendons même parler de l'inscription en mars 2016 sur la liste "hors GHS", c'est-à-dire des spécialités remboursables en sus des prestations d'hospitalisation, non pas de toutes les indications pour une spécialité, mais uniquement dans certaines indications thérapeutiques. En termes de gestion, la situation pour les hôpitaux va devenir très compliquée, car nos systèmes d'information ne sont pas structurés pour suivre les thérapeutiques utilisées, indication par indication. Une revue de tous les dossiers, un par un, pour l'ensemble des établissements risque de compliquer sérieusement le remboursement de ces médicaments, d'autant qu'un seul prix est négocié avec le laboratoire pour chaque présentation. Actuellement, nous ne pouvons pas négocier un prix par indication thérapeutique. Dans l'avenir, il paraît important de réaliser nos analyses pour chaque indication thérapeutique. Si ces nouvelles modalités de financement ne sont pas mises en œuvre en 2016, elles le seront sans doute mises en place en 2017-2018.

L'une des propositions que j'adresserais à la HAS pour faire en sorte que les études médico-économiques se développent à l'hôpital, consisterait à simplifier l'avis d'efficacité qui est publié sur le site Internet de l'HAS. Nous avons travaillé sur le sujet dans le cadre universitaire avec nos étudiants. Lorsque nous les formons, nous leur communiquons les avis d'efficacité en leur demandant d'analyser le document et d'essayer de retrouver le prix du médicament. En outre, à l'hôpital, nous avons besoin que ces avis d'efficacité prennent la forme d'une fiche simple à lire. Lorsque la commission

de transparence s'est mise en place, les avis ont pu apparaître assez compliqués à analyser pour certains acteurs, puis nous avons vu apparaître des fiches recto-verso qui synthétisent l'avis de la Commission. Les médecins n'ont pas le temps de lire tous les documents qui paraissent. Une fiche synthétique expliquant clairement l'étude, l'horizon temporel, le résultat et la sensibilité me semblerait constituer une bonne idée pour présenter un produit qui se révèle coûteux efficace ou qui ne l'est pas, et expliciter également les réserves majeures.

En termes de transparence, il me semble aberrant de ne pas pouvoir prendre connaissance dans les avis d'efficacité des prix sollicités par les laboratoires. Parfois, nous les obtenons par les laboratoires, parfois non. Il conviendrait d'assurer la transparence sur le prix demandé initialement pour pouvoir ensuite l'analyser par rapport au prix réellement obtenu suite à la négociation avec le CEPS, en tout cas le prix facial. J'ai cru comprendre que de nombreux laboratoires se montraient plutôt réticents en ce domaine, mais cette transparence me paraît essentielle, compte tenu du coût de ces nouveaux médicaments. On ne peut pas affirmer que le produit présente un réel apport sans faire preuve de transparence totale. Nous risquons de ne plus être capables d'agir et prendre en charge tous nos patients si la soutenabilité du système est remise en cause par des prix exorbitants.

Un autre point soulève des difficultés à l'hôpital. Pour un médicament avec une ASMR 1 à 3, la marge de manœuvre de l'hôpital est assez faible, voire nulle. Pour un médicament avec une ASMR 5, comme le prévoit le code de la sécurité sociale, un produit équivalent devrait engendrer des économies pour la collectivité. Il s'agit essentiellement ici de minimiser les coûts. En revanche, la question se pose fréquemment sur les spécialités avec une ASMR 4, car c'est à ce niveau qu'apparaissent les véritables difficultés. Les médicaments qui "sauvent des vies", et ne coûtent pas trop chers, sont sans doute intéressants pour la collectivité, par exemple pour le traitement des maladies dites orphelines. Pour les spécialités avec ASMR 4, le débat se noue autour des apports du médicament en termes d'innovation incrémentale par rapport à ses concurrents. Il me semblerait pertinent qu'une prochaine loi de financement de la sécurité sociale s'intéresse à ce champ des ASMR 4. Il est parfois compliqué d'expliquer aux médecins les raisons pour lesquelles un laboratoire qui a demandé une ASMR 3 pour un médicament, a obtenu une ASMR 5 et a un coût qui dépasse des dizaines de milliers d'euros, et n'est pas inscrit sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation et un avis d'efficacité pas encore publié.

A l'hôpital, nous disposons des médicaments avant la parution des avis d'effi-

cience. Aujourd'hui, certains laboratoires viennent nous voir et nous expliquent que les modèles médico-économiques déposés auprès de la HAS ont évolué, ne sont plus valables et d'une certaine façon, peuvent essayer de contourner l'évaluation réalisée par la HAS. Je pense qu'il faudrait, là encore, faire preuve de transparence. Si nous connaissons le contenu du modèle utilisé, nous pouvons faire tourner nous-mêmes des modèles avec nos patients et nos coûts pour déterminer les apports des produits.

## CONCLUSION

En conclusion, je souhaiterais soumettre deux points au débat. Le premier concerne le site Internet de la HAS. J'espère très sincèrement que le site de la HAS évoluera notablement. De façon très surprenante, il s'avère plus facile de trouver les avis d'efficacité en procédant à une recherche directement par un moteur de recherche mondialement utilisé. J'ai cru par ailleurs comprendre que la loi de modernisation du système de santé attribuerait à la HAS une nouvelle mission consistant à établir des listes de médicaments à utiliser préférentiellement. Je me demande dans ce cadre si les médicaments de ces listes seront choisis en fonction de leur apport sur le plan médical ou s'il sera tenu compte de l'efficacité économique, nécessitant non plus une analyse produit par produit comme aujourd'hui, mais une analyse classe par classe. A terme, nous souhaiterions dans les hôpitaux que la démarche s'oriente vers cette seconde hypothèse.

### Catherine RUMEAU-PICHON

Je pense que nous pourrions, ne serait-ce que par une amélioration graphique, répondre un peu à cette demande. En fait, l'avis de la HAS qui vous intéresse plus particulièrement tient sur deux pages, quand les avis publiés comportent 45 pages de développements. Généralement, la conclusion est donnée sur une dizaine de lignes. Nous pourrions essayer de détacher cette conclusion du reste de l'analyse critique.

Je tenais également à répondre à la question des ASMR 4. Il convient de garder à l'esprit la différence entre le revendiqué et l'obtenu. Vous souhaitez une analyse de l'efficacité des ASMR 4 obtenus. C'est souvent le cas pour les avis d'efficacité concernant les ASMR 1 à 3 revendiqués. Nous avons fait le calcul et constaté qu'observer toutes les ASMR 4 revendiquées par rapport au niveau d'ASMR obtenu occasionnerait une charge de travail énorme pour un nombre de produits très réduit. Je ne dispose pas des chiffres, mais je peux vous confirmer que les ASMR 1 à 3 revendiqués que nous avons analysés dans les 30 avis définitifs alimentent très largement le réservoir des ASMR 4.

## Impact des avis d'efficacité sur la fixation du prix

### Bruno de PAZ

► Nous abordons maintenant le dernier sujet de notre matinée, concernant l'impact des avis d'efficacité sur la fixation du prix. Nous avons effleuré ce sujet avec le président Jean-Luc Harousseau, qui évoquait des techniques nouvelles, innovantes, alternatives de paiement, le paiement à la performance, la mise en place de registres comme cela peut se faire en Italie. Il a également évoqué les problématiques qui peuvent se poser en France, la possibilité de fixer des prix différents selon les indications, l'idée de ne plus forcément payer un médicament, mais un traitement pour une séquence. Nous souhaiterions connaître votre avis sur ces différents sujets.

Nous aimerions également vous entendre sur le projet d'accord-cadre qui a été voilé un mois maintenant. Ce projet soulève des questions, notamment sur l'impact budgétaire, le coût par QALY ou les garanties de prix européen.

### LE PROJET D'ACCORD-CADRE

#### Jean-Yves FAGON

Le Président devait également aborder dans son exposé l'impact des avis d'efficacité sur la fixation du prix par le CEPS. Ceci témoigne du fait que notre système repose sur un certain nombre de partenaires. Ce système a fait ses preuves et j'espère qu'il n'est pas remis en cause dans son fondement même, c'est-à-dire la succession d'une autorisation de mise sur le marché, le travail élargi de la HAS et la décision tarifaire prise par le CEPS.

Si nous nous concentrons sur l'impact sur nos fixations de prix de ces avis d'efficacité, cela fait deux ans maintenant que nous travaillons ensemble. La première année, nous avons éprouvé de nombreuses difficultés, car il nous fallait nous comprendre. Ce premier pas est en bonne partie franchi aujourd'hui. Les membres du CEPS, qui ne sont pas tous des économistes, commencent à comprendre le contenu des avis d'efficacité. Après cette phase d'initiation et d'appropriation de cette nouvelle donnée, nous avons cherché à appréhender l'usage que nous pourrions en faire dans le cadre de notre mission de fixation du prix. Nous engageons désormais une deuxième période avec de nouvelles exigences. Nous devons notamment identifier les contours et les limites de ces avis d'efficacité.

La première limite a été évoquée à de nombreuses reprises. Elle tient au champ de ces avis d'efficacité. En 2014, 25 ASMR 1, 2 ou 3 ont été revendiquées. 13 ont été obtenues. Il paraît donc très facile d'obtenir

des ASMR 1, avec ou sans avis d'efficacité, mais plus nous descendons dans la qualification et l'évaluation médicale et scientifique de ces dossiers, plus nous avons le sentiment que les avis d'efficacité s'avèrent nécessaires. Or c'est la décision inverse qui a été prise. Les négociations les plus vives portent sur certaines ASMR 3, 4 voire 5. La première limite à notre fonctionnement tient donc au type de produits qui bénéficient de cette évaluation.

Dans l'évaluation elle-même, d'autres problèmes se posent, en particulier sur les comparateurs. Ceux-ci constituent un élément majeur de l'évaluation. Or nous voyons bien que la HAS n'est pas toujours satisfaite du choix des comparateurs opérés par l'industriel. Nous non plus, car ils ne correspondent pas forcément à l'évaluation que nous pourrions réaliser dans la pratique. Nous devons pourtant tenir compte des comparateurs dans le mode de fixation du prix. J'ignore s'il existe une solution tout à fait satisfaisante à ce problème. Dans des exemples récents, nous avons pu nous heurter à des difficultés si un comparateur vous apparaît inutile ou si le comparateur de l'évaluation médico-économique est différent du comparateur de la Commission de transparence. Pour l'instant, les lettres de mission que nous ont envoyées les ministres précisent que l'avis de la Commission de la transparence prime. Nous devons continuer de progresser sur cette première difficulté.

La deuxième difficulté concerne les associations thérapeutiques. Elles figurent parmi les sujets qui vont nous poser problème dans les cinq ans à venir, en particulier l'immunologie, la cancérologie, les maladies cardiovasculaires, la neurologie. Dans ces domaines, à des degrés variables, les associations thérapeutiques vont devenir le standard de traitement. Prendre en compte une molécule avec un partenaire est une chose, mais souvent il existe plusieurs partenaires. Or ces associations peuvent générer des différences importantes sur l'évaluation d'efficacité. Là encore, nous devons commencer à observer en détail la question des associations thérapeutiques.

La troisième difficulté porte sur les indications. Généralement, un médicament arrive avec deux indications, dans deux pathologies proches, mais pas similaires, sur des populations, voire des sous-populations qui peuvent entraîner des efficacités différentes. La Commission de la transparence considère le produit plus pertinent pour l'une des deux pathologies. Or in fine nous ne fixons qu'un seul prix. Peut-être devons-nous envisager un jour ce changement dans le mode de fixation du prix, mais pour l'instant, un seul prix est associé à chaque produit. Nous devons donc parfois intégrer des éva-

luations d'efficacité très contrastées dans l'utilisation du même produit pour chaque indication. Nous devons réaliser des progrès sur le sujet.

La question des sous-populations peut également se poser. Nous l'avons d'ailleurs abordée très récemment avec la HAS. Dans de grandes populations, les petites sous-populations peuvent tout de même regrouper un nombre de personnes relativement élevé. Dans de petites indications, les petites sous-populations recouvrent en revanche un nombre limité de patients. Or je comprends la volonté de couvrir l'ensemble du champ, mais notre travail reste assez grossier, puisque nous ne fixons qu'un seul prix pour ces sous-populations différentes qui peuvent bénéficier d'un même produit de façon différente. L'évaluation d'efficacité nécessite d'opérer des distinctions, mais nous ne fixons qu'un seul prix in fine et le lien entre les deux se révèle très difficile à articuler.

Une autre difficulté tient au fait que le prix correspond à celui de la primo-inscription, le prix fixé par l'industriel. Des modèles permettent aujourd'hui de trouver le prix qui sera finalement fixé par le comité économique, mais le sujet reste ouvert et masque un autre sujet porté par les industriels. Ces derniers s'interrogent sur l'opportunité de réaliser une analyse médico-économique au moment de la primo-inscription et se demandent s'il ne faudrait pas plutôt s'en servir comme d'un outil de réévaluation plus précoce que les réévaluations actuelles, qui interviennent au bout de quatre ou cinq ans. Cette question a été tranchée, mais elle mérite d'être réétudiée dans le détail, car il n'est pas certain que l'évaluation effectuée avec les données disponibles à ce moment-là reste pertinente sur longue période, notamment lorsque d'autres molécules arrivent et modifient assez fondamentalement la situation. Nous avons été confrontés à cette problématique dans le cadre des clauses de performance et autres évaluations en vie réelle. L'impact de l'arrivée d'une nouvelle molécule dans un champ thérapeutique qui génère une transformation complète ou même partielle des prises en charge doit être évalué.

Après deux ans de vie commune, nous avons dépassé le stade des difficultés, mais nous avons encore besoin de progresser pour faciliter la lecture du processus et essayer d'optimiser la fixation des prix.

L'accord-cadre, quant à lui, est renouvelé régulièrement. Il est le fruit de six mois de travail avec les représentants des industriels. Cet accord concrétise un certain nombre d'évolutions significatives. Certains points restent en suspens et sont soumis à l'arbitrage des ministres. Ces trois points concernent des sujets sensibles. Parmi

ces sujets sensibles figurent des questions relatives au prix européen, les prix faciaux pratiqués en Europe, la manière dont le prix français doit, pour les ASMR 1 à 3, se trouver dans le couloir européen qui regroupe les quatre pays voisins (Espagne, Italie, Royaume-Uni et Allemagne). Il s'agit là du prix facial, sachant que la politique de ces pays est variable. C'est d'ailleurs l'un des arguments majeurs de ceux qui défendent qu'il n'est pas raisonnable de conserver ce système. Certaines propositions ont été formulées sur le sujet et ont été soumises à l'arbitrage pour réduire, via l'évaluation médico-économique, ces possibilités d'accès au prix européen. Je ne vous en dirai pas plus que cela.

Les réserves constituent un autre sujet de réflexion au titre de l'accord-cadre. Dans la première version du texte, la rédaction, très souple, essayait de lister tous les éléments

permettant d'éviter une réserve majeure. Nous avons engagé des réflexions avec la HAS pour déterminer de quelle manière nous pouvons traiter un certain nombre de réserves majeures. Nous souhaiterions pouvoir identifier les réserves majeures que nous ne sommes pas en mesure de corriger, faute de disposer en temps réel d'informations suffisantes pour lever ces réserves, et les réserves sur lesquelles nous pourrions sans doute nous améliorer. Nous réfléchissons donc à l'instauration d'une pause dans la négociation engagée avec le CEPS. A ce stade, l'industriel serait appelé à corriger le tir, sous peine de voir sa demande échouer. La démarche ne se révèle pas aussi simple que cela. Elle se heurte à des questions de temps, de délai et de faisabilité, mais nous avons essayé d'entrouvrir une porte. Si une remarque peut être corrigée au cours de la procédure d'évaluation, autant la faire plutôt

que d'entrer dans une négociation interminable et sans doute extrêmement tendue. La décision n'est pas totalement arrêtée pour l'instant. Nous la testons auprès d'un ou deux laboratoires qui se trouvent actuellement dans cette situation. Cette avancée semble quand même aller plutôt dans le bon sens, une situation de flou se révélant pénalisante pour tout le monde.

Je finirai par une petite note d'optimisme. Toutes les réunions auxquelles nous pouvons assister soulignent le fait que les produits de santé représentent une charge considérable pour notre système de santé. Or rappelons que les produits de santé recouvrent aujourd'hui 80 % des innovations et ont offert une qualité de vie incontestablement meilleure que par le passé à l'ensemble de nos patients. Je ne peux donc pas m'empêcher de rester optimiste sur ce sujet.