

DOCUMENT N° 3 :

L'ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

Sommaire

Mieux définir la place de l'évaluation médico-économique3

1	Les principes et les méthodes de l'approche médicoéconomique	3
1.1	<i>Principe de l'approche médicoéconomique.....</i>	3
1.2	<i>Méthodes et indicateurs.....</i>	5
1.3	<i>Les difficultés de l'approche médicoéconomique</i>	6
2	La mise en œuvre de l'approche médicoéconomique en France	7
3	Les perspectives futures.....	10
3.1	<i>Une première remarque doit être faite qui tient au régime de fixation des prix.</i>	10
3.2	<i>L'introduction de l'évaluation médicoéconomique constitue une importante avancée dans le système français d'administration des produits de santé à prolonger</i>	10
3.3	<i>Développer l'évaluation médico-économique ex-post</i>	11
3.4	<i>L'application des études médicoéconomiques à un champ plus large que les seuls produits de santé.....</i>	12
4	Conclusion	13

Quelques éléments sur le Royaume-Uni.....15

1.	Le système de régulation	15
1.1	<i>L'entrée dans le panier de soins pris en charge par le NHS.....</i>	15
1.2	<i>La régulation des prix</i>	16
1.3	<i>La régulation de la dépense globale de médicaments</i>	16
2	L'évaluation coût – efficacité du NICE.....	17
3	Éléments des débats au Royaume-Uni.....	18

Mieux définir la place de l'évaluation médicoéconomique

La contrainte financière pèse de plus en plus fortement sur le système de santé (arrivé à maturité en termes notamment de couverture de la population) sous l'effet du vieillissement et de l'arrivée d'innovations coûteuses qui engendrent une croissance continue des dépenses. Ce contexte suscite un besoin croissant de rationalisation dans l'emploi des ressources affectées à la santé. Il est vrai que hors même cette contrainte la question de la bonne allocation des moyens doit être traitée.

L'approche médicoéconomique centrée sur l'appréciation de l'efficacité fournit dans cette perspective un cadre d'analyse permettant de croiser les objectifs d'amélioration de la santé et la contrainte en termes de moyens mobilisables (quel que soit d'ailleurs le niveau de cette contrainte).

1 Les principes et les méthodes de l'approche médicoéconomique

D'une manière générale, les méthodes d'estimation de l'efficacité ont pour but d'éclairer les choix entre plusieurs modalités d'affectation de ressources rares, par référence à la théorie économique de l'utilité qui cherche à optimiser le bien-être collectif. Dans le secteur de la santé, il s'agit de retenir ou privilégier les interventions¹ jugées efficaces, c'est-à-dire qui ne mobilisent pas des ressources disproportionnées au regard des résultats obtenus. En d'autres termes, dans un cadre de moyens limités, il est considéré que le fait de dépenser des ressources de façon excessive pour un malade (au regard des résultats) risque de priver d'autres malades de moyens dont ils auraient besoin. Dans cette perspective, ces méthodes peuvent être mobilisées pour aider les pouvoirs publics à optimiser l'allocation des ressources en santé en hiérarchisant les différentes stratégies thérapeutiques possibles et contribuer à la gestion du panier des biens (intégrations, sorties, évolutions des prix).

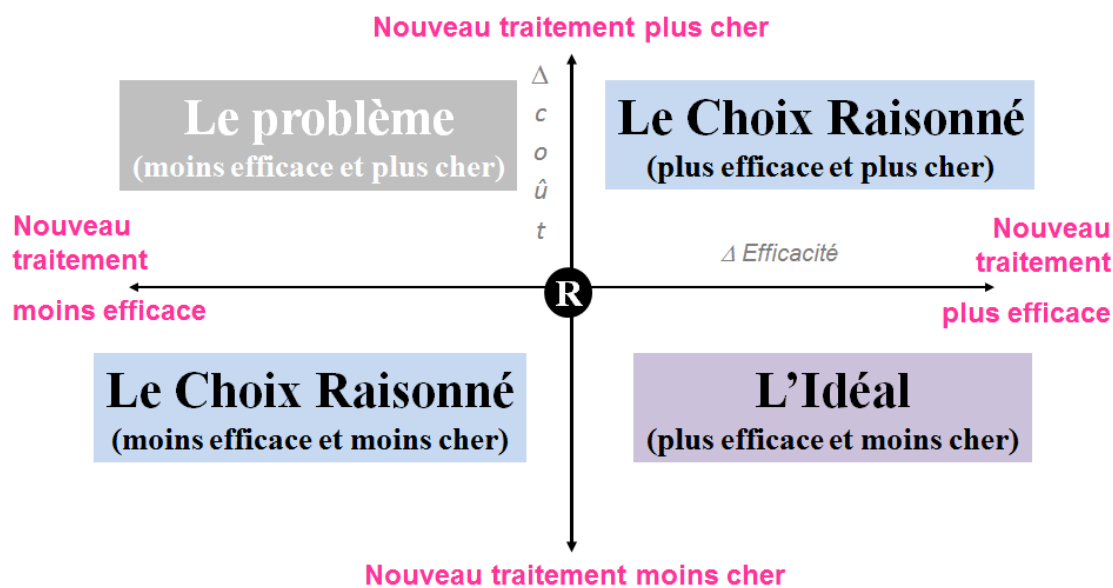
1.1 Principe de l'approche médicoéconomique

L'approche médicoéconomique vise à mesurer l'efficacité d'un produit, d'une procédure ou d'une organisation en rapportant ses résultats aux coûts qu'il ou elle engendre, c'est-à-dire à quantifier simultanément l'ensemble des coûts et des conséquences des stratégies comparées, à savoir :

- leurs effets cliniques, et en particulier les effets sur la mortalité, la morbidité, la qualité de vie des patients,
- les coûts de prise en charge.

Le graphique suivant, qui met en rapport le différentiel de résultat en abscisse et le différentiel de coût en ordonnée, résume l'esprit de la démarche.

¹ Nous entendons ici par intervention de santé toute action préventive, diagnostique ou thérapeutique, utilisant ou non un produit de santé, y compris les interventions supposant des évolutions organisationnelles.



Lorsque le rapport entre les différentiels de résultat et de coût sont en faveur du nouveau produit (quadrant en bas à droite), il n'y a pas de débat, la nouveauté doit être adoptée, on dit que c'est une stratégie dominante. C'est le cas par exemple pour la greffe rénale dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Lorsqu'à l'inverse, on se situe en haut à gauche, où le nouveau produit est moins efficace et plus cher, il ne devrait pas y avoir de débat non plus (c'est le cas, identifié a posteriori, des pilules de 3ème et 4ème génération, si on inclut dans la notion d'efficacité les effets indésirables).

Les deux autres cas de figure correspondent à des situations de dilemme.

Les cas dans lesquels le produit est retenu alors que le rapport se situe dans le quadrant en bas à gauche constitue un premier type de dilemme ; ils sont rares mais peuvent se rencontrer dans des pays aux ressources restreintes : il s'agit de techniques moins efficaces mais également moins coûteuses. L'arbitrage est fait en faveur de techniques anciennes peu onéreuses, mais moins performantes que les traitements plus modernes².

La situation est également celle du dilemme lorsque le rapport se situe dans le quadrant en haut à droite, où l'efficacité du nouveau produit est supérieure, mais à un coût plus élevé que l'ancienne stratégie. Le calcul d'efficience n'apporte pas de réponse quant au choix à effectuer sauf si un seuil d'efficience minimale posé *a priori* conduit à écarter les solutions qui compte tenu d'un prix donné seraient sous-efficientes ou, pour le dire autrement, trop chères par rapport aux résultats obtenus au regard du seuil fixé.

² En contexte français, on peut toutefois signaler un exemple : dans les dons du sang, plusieurs infections sont recherchées pour éviter une transmission à un receveur, dont le VIH, les hépatites virales B et C, mais aussi l'HTLV 1, peu fréquent en métropole (il peut donner des leucémies ou des lymphomes, mais est présent essentiellement en Amérique du Sud et dans les Antilles, en Afrique, au Japon...). Le principe de rendre ce dépistage systématique, y compris chez les donneurs connus réguliers (pour lesquels l'InVS répertorie un seul cas incident sur la période 2010-2012), est coûteux, pour un gain extrêmement marginal. Dans une étude médico-économique de 1997 (Sailly et al.), il avait été évalué que le coût moyen par séroconversion évitée était d'1 million d'euros. Une décision de retirer ce dosage nous situerait dans ce quadrant en bas à gauche.

Cette approche vient ainsi compléter les approches médicale et budgétaire :

- l'approche médicale qui s'intéresse aux résultats mesurés par l'efficacité thérapeutique et le service médical rendu au regard des autres solutions thérapeutiques proposées et qui en France conduit à n'écarter que les traitements inutiles, nuisibles ou moins efficaces que d'autres. C'est sur la base de l'approche médicale qu'ont été déremboursés de nombreux médicaments pour service médical rendu insuffisant au cours des vagues de réévaluation conduites au cours des dernières années en France.
- l'approche budgétaire qui s'intéresse aux dépenses engendrées par le produit et cherche à évaluer la distribution des dépenses et des gains monétaires engendrés au cours du temps pour les différents agents (publics ou privés) concernés par l'entrée d'un produit dans le panier de soins. L'analyse budgétaire permet en effet de s'assurer de la capacité à financer le choix privilégié et également d'identifier les éventuelles évolutions à anticiper dans l'organisation des soins pour mobiliser les économies potentielles ou au contraire prévoir les coûts indirects à couvrir.

1.2 Méthodes et indicateurs

Il existe plusieurs types d'études fondées sur différents indicateurs qui permettent de calculer des ratios d'efficience :

- Des études coût-efficacité qui se fondent sur une mesure physique des résultats obtenus (comme le nombre d'années de vie gagnées, ou le nombre de complications évitées) ;
- Des études coût-utilité qui se fondent sur la notion d'utilité pour l'individu mesurée par un nombre d'années de vie gagnées pondérées par un indicateur de qualité de vie ; l'indicateur le plus utilisé dans ce cadre est le QALY, coté de 0 à 1 ; l'un des atouts affichés de cet indicateur est qu'il est transversal, permettant d'opérer des comparaisons inter-pathologies ;
- Des études coûts-bénéfices qui, transformant tous les bénéfices en valeur monétaire, supposent une valorisation monétaire de l'année de vie ;
- Sans oublier la situation où l'efficacité des deux options comparées est identique, auquel cas l'étude est une étude de minimisation des coûts : la procédure la moins coûteuse est retenue. Cette approche est par exemple souvent retenue dans les évaluations organisationnelles.

Seules les méthodes coûts-utilité et coûts-bénéfices fondées sur un indicateur unique et transversal permettent d'opérer des comparaisons inter-pathologies. Toutefois les secondes qui nécessitent d'attribuer une valeur monétaire à la vie humaine posent de difficiles problèmes méthodologiques. C'est la raison pour laquelle les études le plus souvent mises en avant sont, outre les études de minimisation des coûts, les études coûts-utilité fondées sur le ratio coût/QALY³. C'est également dans le cadre de ces dernières méthodes qu'il est possible de fixer un seuil par rapport auquel comparer les produits ou stratégies analysés.

³ Précisément, il s'agit du ratio incrémental coût/QALY où on met en rapport un différentiel de coût versus un différentiel de QALY entre les deux interventions comparées. Cette approche rend fondamental le choix du ou des comparateurs.

1.3 Les difficultés de l'approche médicoéconomique

La réalisation des études médicoéconomiques est confrontée à des problèmes de divers ordres.

Le premier type de problème pour les études réalisées avant commercialisation est celui de la gestion de l'incertitude portant sur les populations et indications cibles, les conditions d'utilisation ou encore les comparateurs à retenir ainsi que les effets et coûts des traitements tous éléments dont l'appréciation est fondée avant commercialisation sur des modèles probabilistes dont les résultats sont nécessairement fragiles, ce qui justifie d'ailleurs les études de sensibilité dont ils sont assortis. C'est sans doute la principale difficulté à prendre en compte et dont l'importance se trouvera accrue pour un certain nombre de produits qui fonctionnent en association avec d'autres produits eux-mêmes en évaluation, et ce, dans le cadre d'indications rapidement évolutives.

Le deuxième type de problème concerne l'indicateur de résultat utilisé. L'ASMR ou l'ASA constituent des indicateurs de résultat qui mesurent en quelque sorte la valeur du produit. Ils ne peuvent cependant être directement utilisés dans un calcul d'efficacité car ce sont des indicateurs ordinaux qui sont d'ailleurs combinés avec d'autres éléments (place dans la stratégie thérapeutique, existence d'alternative, gravité de la maladie...) dans le processus de fixation du prix. Ceci rend nécessaire, pour le calcul de ratios d'efficacité, une expression du résultat mesurée par un indicateur cardinal.

On ne rentrera pas ici dans la discussion des indicateurs susceptibles d'être retenus, la mesure en QALY étant la plus habituellement retenue pour des raisons notamment de faisabilité. On notera cependant que :

- Le principe même de cette mesure lorsqu'elle est utilisée pour comparer le traitement de pathologies ou de populations différentes favorise les traitements de personnes jeunes (pour lesquelles le nombre d'années de vie gagnées est potentiellement important) par rapport aux traitements de personnes âgées ; cette difficulté est cependant levée lorsqu'on s'intéresse à une affection touchant des personnes de même catégorie d'âge ;
- Cet indicateur considère comme équivalentes des situations qui ne le sont pas forcément : par exemple, est-il équivalent de subir un épisode de très grande douleur pendant 1 an, avec un QALY de 0,15 puis 4 années de rémission avec un QALY de 0,9, ou 5 années de douleur chronique à un QALY de 0,75⁴ ? Ou vaut-il mieux vivre 10 ans en pleine santé ou 20 ans avec une santé dégradée de 50% ? Il est probable que selon le type d'individus, le choix diffère... De fait, dans la recherche d'optimisation du bien-être collectif, le critère utilisé, le QALY, renvoie à l'étude de fonctions de préférence individuelles et collectives.
- La mesure de la qualité de vie repose sur le recueil de cotations d'échelles de qualité de vie par les patients, les cotations étant converties en points de QALY (entre 0 et 1) sur la base de travaux préalables de validation. Il se trouve que les échelles de qualité de vie utilisées sont très généralistes⁵ et s'avèrent peu sensibles dans certaines situations avec le risque de ne pas capter un changement important pour l'individu (en termes notamment d'effets secondaires).

Malgré ces inconvénients, le QALY reste l'indicateur le plus adapté et praticable pour réaliser des évaluations d'efficacité. La difficulté d'une utilisation appliquée à des situations très hétérogènes ne

⁴ Calcul schématique ne faisant pas l'objet d'une actualisation, qui est en principe nécessaire pour traduire le fait que les années de vie lointaines ont un poids moins fort que les années de vie proches.

⁵ La plus courante est le questionnaire EQ-5D, qui sur 5 dimensions (mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gênes, anxiété/dépression), demande au patient une cotation de 1 à 3.

se pose d'ailleurs pas pour des comparaisons de solutions concernant une population de patients atteints d'une pathologie donnée.

Le dernier type de problème ou de question qui se pose est celui de la fixation éventuelle d'un seuil d'efficience, valeur de référence au-delà de laquelle il est considéré que l'intervention est consentie à un coût prohibitif au regard des résultats. Cette valeur de référence peut cependant dépendre de plusieurs facteurs : la nature de la maladie, le stade de la maladie, l'âge du patient... en fonction des priorités que la société se donne. Il est ainsi possible d'observer, par exemple, que, dans les pays utilisant ces outils, les maladies orphelines font toujours l'objet d'un traitement particulier (en l'occurrence, dans le cadre de l'approche du coût/QALY, est fixé un seuil plus élevé que pour les autres affections). La HAS a récemment publié une étude sur cette problématique⁶, soulignant les difficultés de l'exercice. Il existe de fait des valeurs de référence dans un nombre limité de pays, variables selon les situations et le plus souvent non fondées sur un raisonnement explicite.

2 La mise en œuvre de l'approche médicoéconomique en France

En France l'évaluation médico-économique a été introduite, en 2008, pour évaluer des stratégies de soins (ainsi que de prévention⁷), de prescriptions ou de prises en charge et établir des recommandations en santé publique afin d'aider les pouvoirs publics à optimiser l'allocation des ressources en santé. L'objectif de la procédure mise en place était de hiérarchiser les différentes options existantes en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles à partir des ressources mobilisables. A cette fin a été créée la « commission évaluation économique et santé publique (CEESP) » de la Haute autorité de santé (HAS).

En 2014, la HAS a conduit deux évaluations de ce type : une évaluation des dispositifs médicaux et prestations associées pour la pris en charge du syndrome d'apnées hypopnées du sommeil (SAHOS) et une évaluation des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France (cf. rapport 2014 de la HAS). Ces deux évaluations ont notamment permis de comparer les différentes stratégies de prises en charge, et notamment leur efficience, en fonction des indications, des populations cibles, et des parcours de soins des patients. L'évaluation des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique en phase terminale a par exemple permis de mettre en évidence que la greffe rénale est la stratégie dominante sur le plan de l'efficience et d'identifier des trajectoires de patients, en fonction de leurs caractéristiques, qu'il conviendrait de favoriser pour gagner en efficience par rapport aux pratiques actuelles.

Initialement prévue pour mener ce type d'évaluation, les missions de la CEESP ont été élargies en octobre 2013 (décret du 2 octobre 2012) en application de l'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012, pour réaliser des études médico-économiques de produit venant compléter l'évaluation clinique menée « produit par produit » dans le cadre des procédures relatives

⁶ HAS, Valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé, Revue de littérature, décembre 2014.

⁷ Le décret 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de Santé (HAS) a élargi le champ d'intervention de cette commission en précisant que les méthodologies d'évaluation médico-économique adaptées aux différentes activités de prévention et de soins doivent prendre en compte l'efficacité, la qualité, la sécurité, l'organisation et les coûts de la prévention et des soins ainsi que leur intérêt pour la santé publique, la qualité de vie des patients, l'amélioration de l'égal accès à la prévention et aux soins et le respect des principes éthiques.

à l'inscription au remboursement et à au renouvellement d'inscription des produits de santé. Ces avis d'efficacité⁸, formulés parallèlement aux avis des commissions médicales compétentes, en amont des décisions du Comité économique des produits de santé (CEPS), sont sans effet sur l'admission au remboursement, mais peuvent être pris en compte lors de la négociation de prix des produits, à côté de la valeur ajoutée clinique, du prix des comparateurs et des volumes de ventes.

La procédure est réservée aux produits innovants, médicaments ou dispositifs médicaux remplissant les deux conditions suivantes :

- « La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de l'article R.163-18 et du 3° de l'article R. 165-11, est sollicitée par l'entreprise ;
- Le produit ou la technologie est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix. »

En application de ce deuxième critère et au vu des difficultés des études à réaliser, en particulier en préinscription, LA HAS a décidé de limiter ces évaluations aux produits de santé dont le montant du chiffre d'affaires prévisionnel annuel serait au moins égal à 20 millions d'euros⁹ la deuxième année pleine de commercialisation.

La mise en place de ce dispositif d'évaluation médicoéconomique peut également intégrer une analyse d'impact budgétaire (AIB).

Le rapport d'activité 2014 de la CEEPS de l'HAS présente une synthèse des avis rendus en 2014 (première année d'application de cette nouvelle procédure).

Sur les 15 dossiers examinés, 2 comportaient également une analyse budgétaire et aucun ne portait sur un DM¹⁰. Du fait de la complexité des analyses à produire, parmi les 15 avis rendus, quatre comportaient des réserves majeures invalidant l'ensemble du modèle médicoéconomique, deux des réserves majeures compte tenu des choix réalisés pour alimenter le modèle, mais la CEESP a pu toutefois produire, à partir des éléments fournis par l'industriel, des résultats pour des sous-populations cohérentes avec le contexte clinique (les réserves sont qualifiées dans ce cas de réserves partielles), 8 comportaient des réserves importantes et finalement un avis seulement ne comportait que des réserves mineures.

Ces réserves peuvent porter notamment sur le choix des comparateurs retenus, de la population d'analyse, de l'horizon temporel retenu (pouvant être incohérent avec l'histoire de la maladie), de la spécification du modèle (en particulier les données cliniques utilisées pour estimer les probabilités du modèle et leur extrapolation), la valorisation des coûts,... Dans son rapport la CEESP mentionne que

⁸ Efficacité mesurée par le ratio différentiel coût/résultat (RDCR).

⁹ C'est uniquement une valeur pivot, qui présente l'intérêt d'être facile à mettre en œuvre. Mais le Collège peut (et a déjà) pris des décisions d'éligibilité à l'évaluation de l'efficacité pour des produits ayant un CA inférieur mais revendiquant un impact sur les autres critères. Et certains produits avec un CA supérieur à 20 millions n'ont pas été considérés comme éligibles au regard de l'absence d'impact documenté par l'industriel.

¹⁰ Sur les 21 dossiers déposés en 2014 et éligibles à une évaluation médicoéconomique, un dossier correspond à un DM.

sur les avis rendus parallèlement à ceux de la CT (11 dossiers) : « une cohérence entre le niveau de réserves motivant les avis de la CEESP et le niveau de SMR et/ou d'ASMR octroyés par la CT a été retrouvée, en particulier sur les 4 avis rendus par la CEESP avec des réserves majeures invalidant l'ensemble du modèle, 3 dossiers comportaient une réserve majeure relative aux données cliniques ». ¹¹

Sur les trois avis rendus publics à la date de publication du rapport d'activité de la HAS, les ratios différentiels coût-résultat (RDCR), permettant d'évaluer l'efficacité relative du produit de santé comparé à ses alternatives, s'établissaient comme suit :

Nom du produit	Niveau maximal des réserves émises sur la conformité méthodologique	RDCR présenté en analyse de référence (*)
KADCYLA	Réserves mineures	191 661€/QALY
SOVALDI	Réserves importantes et invalidation du RCDR calculé sur toute la population de l'indication (réserve majeure partielle)	De 5 866€/QALY à 75 518€/QALY selon la population et le comparateur considéré
TIVICAY	Réserves importantes	16 526€/QALY

(*) L'interprétation du RDCR doit tenir compte de l'incertitude associée au résultat précisée dans le texte de l'avis

L'usage fait de l'analyse d'efficacité au vu de ces premiers avis a été diversement commenté.

Ces études présentent, en effet, plusieurs intérêts importants : celui d'obliger à une plus grande rigueur dans les essais et études présentées à l'appui de leurs revendications de prix par les industriels (effet observé dans tous les pays qui développent une telle approche) ainsi que celui d'objectiver les ratios de coûts/QALY obtenus en différenciant notamment les différentes indications et populations-cibles.

Cependant leur utilité dans le cadre des négociations de prix n'est pas clairement apparue, en particulier dans le cas emblématique de la fixation du prix de SOVALDI. Ce cas a illustré la situation d'un produit ayant une efficacité élevée même au prix demandé, compte tenu de ses résultats cliniques et des populations concernées. La difficulté était en ce cas essentiellement d'ordre budgétaire compte tenu du nombre de patients concernés. Par ailleurs, le niveau de prix revendiqué a été publiquement critiqué au vu des dépenses de R&D qui étaient connues et donc pour des raisons qui ne relevaient pas de l'analyse médicoéconomique.

Par ailleurs, s'agissant des produits innovants intervenant dans des champs thérapeutiques tels que le cancer ou la sclérose en plaques, l'analyse médicoéconomique est de peu d'effet dès lors que le prix des comparateurs est déjà extrêmement élevé et que l'on répute que l'innovation doit être rétribuée par un prix supérieur (on se trouve dans le quadrant supérieur droit du graphique présenté

¹¹ Pour 2 de ces dossiers, la CT a octroyé des niveaux de SMR et d'ASMR inférieurs à ceux revendiqués par l'industriel fondés sur les mêmes arguments que la CEESP à savoir un niveau de preuve insuffisant des données cliniques présentées ou une absence de données pertinentes versus un comparateur actif. Pour le troisième dossier, la CT a octroyé des niveaux de SMR et d'ASMR inférieurs à ceux revendiqués par l'industriel fondés sur des arguments différents de ceux de la CEESP, les données cliniques mobilisées dans l'évaluation économique étant différentes de celles retenues dans le dossier soumis à la CT. Par ailleurs, la CT n'a pas octroyé un SMR suffisant à un dossier sur des arguments qui n'ont pas conduit la CEESP à émettre une réserve majeure. Ces arguments portaient sur la tolérance du produit (risque d'événements indésirables graves).

ci-dessus). Seul, en ce cas, un seuil conduisant à limiter les prix jugés acceptables au vu des résultats attendus serait opérant. Or le principe de l'explicitation d'un tel seuil a été écarté en France. On notera d'ailleurs que dans les pays où un tel seuil est utilisé, il est modulé et fixé à un niveau supérieur pour les maladies les plus graves, voire, comme c'est le cas au Royaume Uni, contourné par la constitution d'un Fonds ad hoc de financement des médicaments anticancéreux qui obéit à une logique plus « classique » de négociation.

3 Les perspectives futures

3.1 Une première remarque doit être faite qui tient au régime de fixation des prix.

Dans des systèmes où les prix sont libres et donc fixés par les industriels (ce qui est le cas notamment au Royaume Uni ou en Allemagne), les évaluations médicoéconomiques assorties de la fixation d'un seuil permettent au régulateur central, au-delà des comparaisons opérées entre produits ou stratégies thérapeutiques, d'indiquer aux acheteurs décentralisés un prix limite d'achat au-delà duquel le produit acheté ne sera pas admis au remboursement par la collectivité. L'utilisation de ces méthodes au Royaume Uni a pu cependant conduire à des stratégies de renchérissement des prix de la part des industriels : certaines entreprises les utilisent pour proposer un prix de médicament situé juste au niveau du rapport coût-utilité acceptable, même si le coût de R&D, de production et de commercialisation ne justifient pas un tel prix. Le plafond représenté par le seuil acceptable devient en quelque sorte la « norme ». L'OCDE a d'ailleurs noté que l'utilisation de telles méthodes dans un certain nombre de pays dans le cadre d'une approche des prix reliée à la valeur pouvait avoir un effet inflationniste se répercutant sur les autres pays.

Dans des systèmes où les prix sont administrés par une autorité centrale, comme en France, la situation est très différente. Les études médicoéconomiques sont évidemment utiles dans une perspective de comparaison entre produits. Cependant, dès lors que l'utilisation de l'approche médicoéconomique a été exclue pour la gestion de l'inclusion dans le panier de soins remboursables, les autorités publiques françaises ne sont pas dans la situation de dire : « pas de remboursement du produit considéré au prix x ». Le CEPS est placé, de fait, en primo-inscription dans la situation où le principe du remboursement est acté (au vu du SMR), charge lui étant laissé de fixer un prix tel que l'industriel ne renonce pas à une commercialisation en France. Notons que plus le prix négocié sera bas, meilleure sera l'efficacité de la prise en charge du point de vue des pouvoirs publics.

La question est toutefois ouverte de savoir si fixer un seuil qui permettrait d'afficher les prix jugés acceptables au vu des résultats attendus constituerait une aide utile dans la régulation du niveau de prix de certains nouveaux traitements.

3.2 L'introduction de l'évaluation médicoéconomique constitue une avancée importante avancée dans le système français d'administration des produits de santé à prolonger

L'introduction de l'évaluation médicoéconomique portée par la Commission de l'évaluation économique et de santé publique de la HAS constitue une avancée importante dans le système français.

Elle a donné lieu à un considérable investissement méthodologique et a permis de faire mûrir la réflexion sur les différentes approches susceptibles d'être mobilisées pour la gestion de l'entrée dans le panier de soins et de la fixation des prix des produits de santé.

Cependant l'exercice se heurte aujourd'hui à des limites, s'agissant des avis d'efficience en primo-inscription qui tiennent à divers facteurs :

- la fragilité mentionnée ci-dessus des études qui conduisent d'ailleurs à de fréquents rejets des études présentées pour des raisons méthodologiques ;
- l'absence de précision apportée sur la façon dont les avis d'efficience doivent être combinés avec les autres critères entrant en ligne de compte pour la fixation des prix.

Pour les produits nouveaux, ces éléments de difficulté risquent de se poser de façon aiguë. L'hypothèse souvent évoquée et toujours rejetée de fixer un seuil pour l'entrée d'un produit dans le panier n'apporterait d'ailleurs pas de réponse aux difficultés inhérentes aux incertitudes attachées à certaines nouvelles thérapies et « au crantage » à un niveau extrêmement élevé de thérapies existantes susceptibles de servir de comparateurs.

On notera que dans les pays où un tel seuil est utilisé, il est modulé et fixé à un niveau supérieur pour les maladies les plus graves, voire comme c'est le cas au Royaume Uni, contourné par la constitution d'un fonds *ad hoc* de financement des médicaments anticancéreux qui obéit à une logique plus « classique » de négociation (cf. annexe).

3.3 Développer l'évaluation médico-économique ex-post

Il n'empêche que le *benchmark* favorisé par la production dans les avis d'efficience des coûts par QALY et leur publication gagnerait à être activement mobilisé pour un éventuel arbitrage dans l'allocation des ressources de l'assurance maladie.

Les difficultés méthodologiques évoquées de fixer un seuil mesurant le coût d'opportunité jugé acceptable pour la prise en charge d'un nouveau produit ne se pose pas lorsque l'on mobilise l'analyse médico-économique en post-inscription.

La montée en charge des systèmes d'information et des recueils de données nécessaires devrait favoriser le développement d'une telle démarche, en permettant de prendre en compte les écarts inévitables entre les conditions strictes gérées lors des essais cliniques et les pratiques réelles observées ainsi que l'ensemble des impacts directs et indirects de l'intégration dans le panier de soins des produits considérés. Le SNIIRAM peut être mobilisé pour l'analyse des coûts ; la mesure des résultats demande cependant l'interrogation directe des patients ou des praticiens ou l'utilisation de registres ou recueils appropriés.

De telles études peuvent conduire à des recommandations de pratiques efficaces (cf. l'étude de la HAS sur l'efficience des statines en 2011 ou sur les stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en 2014). De telles études constituent un levier fort pour améliorer les performances et l'efficience du système de santé.

De telles études sont aussi indispensables pour amplifier la politique de réévaluation rapide concernant des produits ou de groupes de produits (qui peut porter sur les indications, les populations concernées, les conditions de prescription et de dispensation et le cas échéant les niveaux de prix) puisque dans ce contexte, on est en mesure de disposer de données d'observation des pratiques.

Dans tous les cas d'application de la démarche, l'approche s'appuie sur le calcul de ratios d'efficacité mesurés ex post et sur des comparaisons entre produits. Elle ne nécessite pas la définition de seuil d'efficacité *a priori*.

Le tableau suivant récapitule les caractéristiques des deux principales approches :

	Préinscription	Vie réelle
Utilisation	Négociation du prix et des conditions de commercialisation	Recommandations de pratiques en faveur des pratiques les plus efficaces
Aspects de méthode	Données des essais cliniques et modélisation	Données observées Registres, cohortes, SNIIRAM...
Aspect décisionnel	A vocation à être un outil d'aide à la décision, avec éventuellement mobilisation de valeurs de référence	N'est utilisé qu'en termes comparatifs

Ces méthodes sont par ailleurs susceptibles d'être utilisées de façon plus large dans la gestion du panier de soins pour objectiver les choix faits dans l'allocation des moyens entre types d'interventions ou champs thérapeutiques a posteriori ou pour comparer des stratégies de prise en charge globales ou des programmes de santé dans le champ curatif ou préventif.

3.4 L'application des études médicoéconomiques à un champ plus large que les seuls produits de santé

Comme on l'a vu plus haut, la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la HAS a été créée en 2008 afin de réaliser des évaluations médicoéconomiques de stratégies de soins, de prescriptions ou de prises en charge et d'établir des recommandations en santé publique pour aider les pouvoirs publics à optimiser l'allocation des ressources en santé. Plusieurs études ont été conduites dans ce cadre (*cf.* ci-dessus).

De telles études mériteraient d'être davantage développées à l'instar de ce que réalisent d'autres pays aussi bien dans le champ curatif que préventif sur les programmes de santé publique ou l'organisation des soins¹².

L'approche médicoéconomique permet également d'éclairer le débat sur l'allocation de ressources en objectivant les conséquences des décisions prises au cours du temps, en calculant pour plusieurs types d'interventions le ratio coût/utilité, pour constituer un tableau du type de celui présenté ci-dessous. Cette approche a aussi l'avantage de mettre en évidence des valeurs de référence

¹² Il est à noter que de longue date l'approche médicoéconomique est mobilisée en France dans le champ de la vaccination (comité technique des vaccinations) ;

De telles études sont également promues dans les programmes de recherche médicoéconomique (PRME) et programmes de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) de la DGOS. Elles sont enfin utilisées pour l'examen des investissements hospitaliers dans le cadre du COPERMO.

constatées ex post en matière de ratio coût/utilité par type d'affection, mais il ne s'agit pas dans cet exercice de « choisir » entre plusieurs champs sur la base du ratio d'efficience.

Le tableau suivant illustre quelques valeurs du ratio coût/utilité¹³ :

Tableau 4. Rapport coût-utilité de différentes interventions de santé comparées au traitement standard	
Intervention	Coût par QALY
Conseils à l'arrêt du tabac par des médecins praticiens*	Dominant (= économie de 400 \$ par QALY)
Remplacement d'une hanche pour les hommes de > 85 ans souffrant d'ostéoartrrose**	4600 \$
Traitement d'aspirine en prévention secondaire***	11 000 \$
Hémodialyse péritonéale à domicile****	75 000 \$
Ajout de bevacizumab (anticorps monoclonal) à la chimiothérapie standard du cancer colorectal métastatique*****	140 000 \$
* Solberg LI, et al. Am J Prev Med 2006;31:62-71. ** Chang RW, et al. JAMA 1996;275:858-65. *** Gaspoz JM, et al. N Engl J Med 2002;346:1800-6. **** MFarlane PA, et al. Kidney Int 2003;64:1004-11. ***** Tappenden P, et al. Eur J Cancer 2007;43:2487-94.	

4 Conclusion

En conclusion les orientations suivantes pourraient être retenues.

1-Mettre en place un dispositif permettant le développement dans un cadre coordonné des études en vie réelle concernant les produits de santé et plus largement les stratégies de prise en charge et les programmes de santé.

A cette fin créer une instance de pilotage associant les autorités publiques et l'ensemble des acteurs concernés et mettre en place une équipe dédiée dotée d'une certaine autonomie et susceptible de mobiliser des équipes universitaires et d'associer dans ses travaux, outre les industriels concernés, les professionnels de santé ainsi que les OMEDIT.

¹³ Tiré d'un article de la Revue médicale suisse, 2009, Auer et al.

Ce dispositif devrait favoriser le développement de bases de données (par exploitation facilitée des bases médico-administratives à la suite de la Loi santé, développement des registres ou de logiciels favorisant l'extraction des données nécessaires des SI des structures et des professionnels de santé).

Il devrait faciliter le développement des travaux :

- de réévaluation,
- relatifs à l'observance et aux effets indésirables,
- relatifs aux pratiques, stratégies de prise en charge, conséquences en termes organisationnels et conditions de dispensation à l'usage notamment des professionnels, structures de soins et industriels concernés.

2-Mieux définir la place de l'analyse médicoéconomique et développer les études post-inscription s'appuyant sur l'analyse en vie réelle au fur et à mesure de la montée en charge de recueils de données adaptés.

Quelques éléments sur le Royaume-Uni

1. Le système de régulation

80% des soins sont dispensés au Royaume-Uni au sein du système national de santé (*National Health Service – NHS*). L'accès aux médicaments proposés dans le cadre de ce système est gratuit. Les patients qui souhaitent avoir accès à un médicament qui n'y est pas disponible peuvent l'acheter à titre privé dès lors qu'il dispose de son autorisation de mise sur le marché.

1.1 L'entrée dans le panier de soins pris en charge par le NHS

Par principe, tous les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché peuvent être pris en charge par le NHS. Ce principe ne correspond cependant en réalité qu'à une potentialité de prise en charge.

Tout d'abord, il existe une atténuation de ce principe en raison de l'existence de deux listes de produits ne pouvant pas être pris en charge. Ces listes concernent certaines indications pour certains médicaments, par exemple le Viagra en dehors d'indication relative au diabète, ou des médicaments génériques. Ces listes ont un fondement essentiellement budgétaire : elles sont destinées à éviter des dépenses jugées superflues.

Ensuite, et en dehors de ces listes, le choix du panier de soin (médicaments effectivement proposés et pris en charge par le NHS) est en réalité une décision essentiellement locale.

Localement, l'allocation des ressources est du ressort des *clinical commissioning groups*. Ces organismes qui dépendent du NHS sont responsables sur leur territoire de l'organisation des soins (planification, achats, suivi) pour les traitements en ville et à l'hôpital. Ils disposent d'un budget dont ils sont responsables et sont, sous cette contrainte, chargés d'adapter l'offre de soin, y compris de médicaments, aux besoins de la population.

Pour ce faire, ils édictent des recommandations et des listes indicatives de médicaments qu'il est souhaitable de prescrire (listes qui peuvent être également faites au niveau des hôpitaux).

De fait, si tout médicament peut théoriquement être pris en charge, la composition du panier de médicaments effectivement prescrits, et donc effectivement pris en charge, dépend largement de ces listes. Elle varie donc selon les territoires en fonction des besoins de la population mais aussi des choix d'allocation de moyens faits localement.

Ainsi, tous les médicaments ne seront pas forcément proposés et pris en charge partout.

Il existe cependant une exception : quand un produit obtient un avis positif du NICE, il existe non seulement une obligation de prise en charge de ce produit (le NHS doit dégager les moyens financiers pour ce faire) mais également une obligation pour le NHS que ce médicament soit effectivement accessible à la cible de patient identifiée et pour l'indication prévue.

1.2 La régulation des prix

Les prix affichés

Les prix sont libres au sens où les prix initiaux sont déterminés sur proposition de l'industriel. Ce prix est en réalité un prix de détail maximum incluant les marges de distribution. Ces marges, à la différence de ce qui se passe en France, sont libres.

Les prix initiaux font ensuite chaque année l'objet de négociations avec les industriels destinées à les adapter à la réalité du marché.

Les prix d'achat (ou de remboursement) par le NHS

Les prix payés par le NHS sont déterminés par la résultante de deux niveaux de négociation :

a) Au niveau central :

Les prix payés sont influencés par le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* développé plus loin. En effet, les prix initiaux, arrêtés par le ministère de la santé sur la base des propositions des industriels pour les premières inscriptions, peuvent faire l'objet de remises ou d'un partage des risques au niveau central (notamment dans le cadre du *Patient access scheme* développé plus loin) négociés avec l'industriel. Par ailleurs, les entreprises parties à cet accord peuvent proposer des augmentations des prix initiaux si de nouvelles indications ou de nouvelles preuves changent l'évaluation de l'intérêt du produit (*value*), après évaluation par le NICE. Enfin, les entreprises qui ne souhaitent pas rejoindre ce système conventionnel sont soumises à une baisse des prix de 15%.

b) Au niveau local :

La détermination des prix d'achat à l'industriel est issue de négociations au niveau local :

- Pour le système hospitalier il y a une négociation entre les industriels (ou des grossistes) et les hôpitaux, négociation qui peut aboutir à des rabais par rapport au prix affiché par le ministère de la santé (rabais qui font l'objet de clauses confidentielles);
- En ville il y a une négociation entre les distributeurs (le plus souvent avec des chaînes de pharmacie ou le syndicat des pharmaciens) et les industriels, négociation qui donne lieu également à des remises ou rabais. Le produit des rabais obtenus fait l'objet d'un suivi et d'un contrôle du ministère qui peut aboutir au reversement par le pharmacien d'une partie de ce rabais au NHS (*clawback*).

En définitive, le prix payé par le NHS dépend des rabais obtenus au niveau national et au niveau local par rapport au prix « libre » affiché.

1.3 La régulation de la dépense globale de médicaments

La maîtrise des dépenses globales pour l'approvisionnement du NHS repose sur le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS) dont les objectifs sont d'assurer un approvisionnement en médicaments sûrs, efficace, au meilleur coût tout en incitant l'industrie à investir dans le développement de nouveaux médicaments. Le PPRS est un accord volontaire entre le ministère de la santé britannique et l'industrie pharmaceutique. Le PPRS ne concerne pas les médicaments génériques et concerne donc uniquement les médicaments de marque, soit une dépense pour le NHS de 12 milliards de livres en 2011/2012. Sont également exclus certains secteurs (vaccins) et les

petites entreprises. Le dernier PPRS a été signé pour 5 ans le 1^{er} janvier 2014 (126 entreprises initialement signataires couvrant 90% des médicaments de marque utilisés par le NHS).

Le dernier PPRS régule le marché en déterminant des taux de croissance annuels autorisés de la dépense (en 0% en 2014 et 1,9% en 2018). Si la dépense excède ces taux, la différence sera reversée au NHS par les industriels. Le précédent PPRS (2009) reposait sur des mécanismes différents n'ayant pas permis une réelle maîtrise de la dépense et n'ayant pas permis de répondre aux problèmes posés par les prix de référence internationaux (retards ou renoncement au lancement de nouveaux produits au Royaume-Uni).

2 L'évaluation coût – efficacité du NICE

Le rapport de l'IGAS réalisé par Mme Jeantet, M. Lopez avec le concours de Mme Destais, relatif à l'évaluation médico-économique propose une analyse détaillée des objectifs et méthodes mises en place par le NICE dans une annexe relative au Royaume-Uni. Les développements ci-après en résument les points saillants.

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a été créé en 1999. Le NICE est une organisation publique non ministérielle (statut le plus indépendant au Royaume-Uni). Il est mandaté pour aider le NHS à dépenser son budget à bon escient et optimiser l'usage de ses ressources.

Le NICE réalise l'évaluation coût-efficacité des technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux, tests diagnostics, procédures chirurgicales). Le NICE s'appuie très largement sur des équipes externes, essentiellement universitaires, pour la réalisation de ses travaux d'évaluation.

Pour réaliser son évaluation coût-efficacité, le NICE évalue l'efficacité additionnelle d'un médicament en calculant un ratio rapportant son prix aux années de vie supplémentaire d'une qualité acceptable (*Quality adjusted life year* : QALY). Ce ratio est décliné de façon incrémentale (*incremental cost effectiveness ratio* : ICER) pour permettre une comparaison avec un autre médicament :

$$\text{ICER} = (\text{coût du nouveau médicament} - \text{coût du médicament comparable}) / (\text{efficacité en QALY du nouveau médicament} - \text{efficacité en QALY})$$

Ce ratio est alors confronté à une valeur limite, le seuil d'efficience. Ce seuil a été déterminé en 2004 par consensus d'experts sous la forme d'un intervalle compris entre 20 000 et 30 000 livres par QALY. En deçà de ce seuil, le produit est considéré comme efficient, au-delà comme inefficent.

Le NICE intervient directement dans la gestion du panier de soin pris en charge par le NHS au travers de ses recommandations :

- **Un avis positif sur l'efficience d'un médicament impose au NHS de le prendre en charge financièrement et d'en permettre l'accès aux patients dans les trois mois pour l'indication et la population cibles** (un avis positif sur un DM ou un test diagnostic n'emporte pas la même obligation). Les avis positifs peuvent être conditionnés à des études complémentaires.
- Un avis négatif a pour conséquence une non prise en charge de fait par le NHS : si les décideurs locaux peuvent toujours y avoir recours, la recommandation d'efficience négative associée à des prix souvent élevés rendent la prescription et la prise en charge par le NHS peu probable.

Sur la totalité des avis rendus depuis la création du NICE, un avis positif a été rendu dans 72% des cas.

Les travaux du NICE ne portent pas sur l'ensemble des produits mis sur le marché :

- En ce qui concerne les DM et les tests diagnostics, les évaluations sont faites à la demande de l'industriel ;
- En ce qui concerne le médicament, une sélection des produits évalués est effectuée par le ministère de la santé en collaboration avec le NICE. En pratique, seuls 30 à 40% des médicaments passent par la procédure d'évaluation du NICE. Les 60 à 70% restant sont évalués localement.

La transparence du processus est un principe fondamental de l'évaluation menée par le NICE : les parties prenantes sont consultées (y compris les particuliers), ses projets d'avis et recommandations sont publiés aux différents stades de la procédure et peuvent donc être corrigés si les parties prenantes signalent des erreurs ou imprécisions.

3 Eléments des débats au Royaume-Uni

Le fonctionnement du système actuel suscite un certain nombre de débats au Royaume-Uni.

L'un des enjeux ayant présidé à la mise en place du dispositif actuel était de permettre un accès égalitaire aux nouvelles technologies de santé quel que soit le territoire où habite le patient. Or ce phénomène, appelé « postcode lottery » persiste : une étude du NHS portant sur un ensemble de 18 médicaments récemment approuvés par le NICE montre d'une part des écarts significatifs entre l'usage attendu au moment de l'évaluation et l'usage réel sur l'ensemble du territoire (par exemple l'usage des médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer est supérieur de 50% aux prévisions) et d'autre part des écarts importants d'utilisation ont été constatés selon les régions (par exemple, les derniers anticoagulants constituent 8,4% des médicaments prescrits pour prévenir les attaques cardiaques à Bristol mais seulement 0,3% dans l'East Anglia)¹⁴.

La persistance de ces écarts territoriaux a sans doute un lien avec le fait que ce sont les acteurs locaux (*clinical commissioning groups*) qui sur la base des recommandations du NICE et de leurs appréciations cliniques, mais dans le cadre d'une contrainte budgétaire, sont en charge des arbitrages permettant de procéder à l'allocation des moyens.

Le Royaume-Uni connaît également un débat relatif au fonds cancer et dans une moindre mesure aux maladies orphelines. Le « *cancer drug fund* » a été créé en 2010 pour permettre l'accès des patients aux médicaments anticancéreux n'ayant pas été retenus par le NICE sur la base de son analyse coût-efficacité. Il permet à ces médicaments, après une analyse au cas par cas par une commission médicale s'appuyant sur une échelle d'efficacité clinique, d'être pris en charge par le NHS. Ce fonds dispose de 280 millions de livres en 2014/2015 et devrait disposer de 340 millions de livres en 2015/2016. Depuis sa création, le fonds a permis le financement de 43 médicaments pour 80 indications au profit de 55 000 patients.

¹⁴ Acces to some NICE approved drugs varies hugely across England, Ingrid Torjesen, *BMJ* 2014;348:g465.

Ce fonds suscite plusieurs critiques :

- Les ressources affectées à ce fonds pourraient être affectées au financement d'autres technologies médicales ayant prouvé leur efficacité-coût dans le même secteur, il y a donc une utilisation jugée non optimale des ressources. Cette utilisation non optimale peut se faire au détriment des patients si l'on estime comme certains spécialistes du cancer que des investissements dans la prévention, la chirurgie ou le diagnostic précoce seraient globalement plus efficaces ;
- Ce fonds favorise les industriels du secteur au détriment des autres car les dépenses du fonds sont incluses dans l'enveloppe totale prévue par le PPRS ;
- Ce fonds décrédibilise le travail du NICE car les industriels concernés ont moins intérêt à être « coût-efficace » puisqu'ils ont de fortes chances d'être financés via le fonds (20 médicaments pour 31 indications refusés par le fonds depuis sa création) ;

Ces critiques, sans remettre en cause le fonds, ont conduit ce dernier à engager une révision de ses procédures d'évaluation et à une revue de ses financements qui conduit à supprimer le financement de certains médicaments (par exemple Avastin, Zaltrap, Yondelis...).

Il convient de noter qu'il existe d'autres exceptions au processus d'évaluations coût-efficacité du NICE :

- Le *Patient Access Scheme* : ce dispositif pris dans le cadre du PPRS, permet aux industriels ayant vu leur produit refusé ou risquant de l'être par le NICE en raison d'un rapport coût-efficacité défavorable de proposer au NHS un accord prévoyant des modalités de financement dérogatoires, par exemple la fourniture gratuite par l'industriel des premiers cycles de traitement, la NHS prenant en charge les coûts à partir du moment où les réponses cliniques aux traitements sont positives ou des accords de remises jusqu'à publication de résultats permettant une nouvelle évaluation du NICE. Le dernier PPRS privilégie ce dernier type d'accords.
- Les maladies orphelines : les médicaments destinés à soigner des maladies « ultra orphelines » échappent au seuil d'efficacité commun et font l'objet d'un achat au niveau national. La décision d'achat peut être précédée d'une demande de justification de ses coûts par le fabricant.
- Les traitements en fin de vie pour lesquels un ICER allant jusqu'à 70 000 livres par QALY peut être accepté.

Enfin, il existe un débat sur la valeur du seuil d'efficacité retenu par le NICE : la fourchette actuelle, utilisée depuis 10 ans, est considérée par certains économistes comme trop élevée.

Une réforme des procédures d'évaluation du NICE est prévue mais n'a pas abouti à ce jour.