

SOMMAIRE

► **Place de l'évaluation  
médico-économique à la HAS** . . . Lire la suite

Le statut de commission réglementaire  
de la CEESP

Les avis d'efficacité des produits  
de santé

► **Le bilan de la CEESP** . . . Lire la suite

Comment la HAS s'organise-t-elle en matière  
d'évaluation médico-économique  
des produits de santé ?

► **Les perspectives de la CEESP** . . . Lire la suite

Les critères de l'évaluation économique utilisés  
par la CEESP

Les critères d'entrée en primo-inscription

Le retour d'expérience sur les premiers avis  
d'efficacité

► **Témoignages et questions** . . . Lire la suite

Discussion avec les témoins

► **Les arbitrages du CEPS  
sur les avis d'efficacité** . . . Lire la suite

La révision du prix à la demande de l'entreprise  
apportant de nouvelles données

Les dépôts de prix et avis d'efficacité

La déclaration de prix des médicaments hospitaliers

La validation HAS des études demandées dans  
le cadre d'une fixation conventionnelle de prix

La validation d'études faisant l'objet d'une clause  
conventionnelle

► **Le fonctionnement  
dans la pratique** . . . Lire la suite

Les réponses aux questions sur les modalités  
pratiques de dépôt par les intervenants

MARDI 3 DÉCEMBRE 2013

# Evaluation médico-économique

## Avis d'efficacité de la CEESP, arbitrage du CEPS, procédures de dépôt...



Jean-Luc  
HAROUSSEAU



Lise  
ROCHAIX



Dominique  
GIORGI



Catherine  
RUMEAU-PICHON



Benoît  
DERVAUX



Jean-Yves  
FAGON

FORMATIONS DU 1<sup>ER</sup> SEMESTRE 2014

- **Mardi 11 février 2014 :**  
**LOGISTIQUE À L'HÔPITAL**  
**Voies d'amélioration et d'optimisation  
de la chaîne d'approvisionnement**





## Place de l'évaluation médico-économique à la HAS

- Le statut de commission réglementaire de la CEESP
- Les avis d'efficience des produits de santé

Jean-Luc HAROUSSEAU  
Président de la HAS

► Merci d'avoir organisé cette réunion. Il est effectivement important de nous rencontrer. Au-delà du sujet de l'efficience et du décret d'octobre 2012, la mise en place de l'avis d'efficience génère sans doute questions et inquiétudes. C'est en tout cas le bon moment pour replacer le rôle de l'évaluation médico-économique au sein de la HAS.

### RAPPEL HISTORIQUE

Je commencerai par un rappel historique. La HAS a été créée en 2004 et mise en place en 2005. A cette époque, la HAS était une création parlementaire qui s'appuyait sur l'ancienne ANAES et la Commission d'évaluation du médicament (la Commission de la transparence). D'autres missions lui ont ensuite été confiées. Même si ces missions affichent un objectif unique d'amélioration de la qualité, le rôle de la HAS peut sembler complexe.

En 2004, il a été inscrit dans la définition de la HAS qu'elle était une institution à caractère scientifique, c'est-à-dire une institution médicale. Il n'était pas question de rendre des avis ayant une interférence économique ou financière. Certaines considérations économiques pouvaient certes transparaître mais seuls le rapport bénéfice-risque, la quantité d'effet, la gravité de la maladie ou la couverture du besoin étaient pris en compte. Quant à l'intérêt de santé publique, il est finalement resté peu utilisé dans les délibérations de la Commission de la transparence.

### ÉVALUATION "MÉDICO-ÉCONOMIQUE"

Il a peu à peu fallu faire progresser la compréhension de la définition des mots. Le terme "médico-économique", par exemple, ne se résume pas strictement à "économique". C'est en 2008 qu'un rôle médico-économique a été confié pour la première fois à la HAS, notamment pour évaluer les stratégies thérapeutiques et en particulier les stratégies de dépistage. Des évaluations médico-économiques de grandes lignes thérapeutiques ont également été conduites. L'évaluation médico-économique des produits de santé, tant des médicaments que des dispositifs médicaux, lui a ensuite été confiée en 2012.

Pourquoi introduire une évaluation médico-économique en France maintenant alors que parallèlement, l'Angleterre s'interroge sur son propre système ? Il existait jusqu'ici un système de type anglais fondé sur la recherche de l'efficience et un système de type allemand qui lui refusait de se fonder sur des bases économiques pour que tous les patients aient accès à tous les médicaments. La France se positionnait plutôt sous cet angle et les résultats de l'approche française n'étaient pas si mauvais puisqu'au moins en ce qui concerne les médicaments princeps nos prix ne sont pas supérieurs à ceux de nos voisins. De plus, année après année, dans le cadre des Lois de financement de la Sécurité sociale, des décisions autoritaires diminuent d'environ 1 milliard d'euros par an le prix des médicaments.

Si la dimension médico-économique s'est ensuite imposée, c'est sans doute d'abord en raison de l'évolution des pensées, y compris chez les médecins. Je peux ainsi citer mon expérience personnelle. J'ai participé au développement de molécules anticancéreuses efficaces mais très chères, sans trop m'occuper de ce coût. Je pensais, en effet, que mieux soigner consistait à donner le meilleur traitement aux patients. Néanmoins, dans certains cas, mieux soigner engage des dépenses très importantes et parfois peu justifiées par le résultat. D'autre part, pour une situation donnée il peut exister diverses stratégies thérapeutiques, certaines étant bien moins chères. J'ai alors intégré peu à peu l'importance de la démarche médico-économique. Il s'agit en fait d'utiliser au mieux les ressources financières, encore plus quand elles se réduisent, en temps de crise, mais également quelle que soit la conjoncture économique. Rappelons que l'Assurance maladie était déjà en déficit accumulé avant la crise économique.

Mieux soigner et mieux dépenser oblige à "conduire un effort de réflexion pour mieux discerner", pour paraphraser le Président de la Commission des sages, Alain Cordier. Il convient de garder à l'esprit que toute somme, même minime, qui se trouve engagée dans une stratégie ne le sera pas dans une autre. Un choix est nécessaire et il convient d'aider le politique dans son processus de choix.

### PLUSIEURS ENJEUX

Il apparaît plusieurs enjeux. L'évaluation médico-économique n'a pas pour finalité de

rationaliser et de réduire les dépenses. Elle ne cherche pas non plus uniquement à évaluer l'impact financier.

Elle est d'abord une aide à la décision du politique, pour que son choix soit le plus éclairé possible. Pour cela, il s'agit d'apporter des arguments scientifiques. L'évaluation médico-économique est, en effet, une évaluation scientifique. Mes collègues évoqueront en détail les techniques d'évaluation médico-économique. Le CEPS, dans sa décision, disposera non seulement des délibérations de la CNEDIMTS ou de la Commission de la transparence, pour l'évaluation médico-technique, mais également d'une évaluation scientifique du différentiel de coût par rapport au différentiel d'efficacité.

Il s'agit, en outre, de jouer un rôle d'information, en particulier des professionnels de santé, qui connaissent souvent assez mal la dimension médico-économique, qui reste peu enseignée. Il faut également éclairer le public.

La crise économique accentue certes les problèmes, mais l'augmentation du poids des dépenses de santé préexistait à la crise, du fait de l'allongement de l'espérance de vie, du progrès des technologies de diagnostic et de thérapeutique, mais aussi de l'explosion des maladies chroniques et des polyopathologies. La prise en charge des maladies chroniques entraîne de nombreuses ruptures génératrices d'actes redondants et de dépenses injustifiées, ce qui rend indispensable l'organisation du parcours de soins. La loi de 2012 s'est focalisée sur les produits de santé, ce que les industriels trouvent injuste car ces produits ne représentent qu'une petite partie des dépenses de santé. L'effort doit, en effet, être global et porter sur l'ensemble des dépenses de santé et en particulier sur la pertinence et l'efficience des soins. L'évaluation médico-économique doit certes concerner le prix des produits de santé mais aussi l'ensemble des stratégies de prise en charge.

En période de restrictions, il est compréhensible que la situation se tende. Tous les pays d'Europe et les Etats-Unis savent bien que des efforts sont nécessaires pour rationaliser les dépenses. Dans les pays qui souffrent le plus de la crise, en particulier la Grèce, l'Espagne ou le Portugal, des décisions graves ont été prises, au détriment des patients. Pour l'éviter en France, il faut réfléchir en amont et agir pendant qu'il en est encore temps.

**LA CEESP**

Après la loi de 2008, la loi de 2012 a officialisé la création de la CEESP, qui est en place depuis janvier 2012. Le statut de la CEESP est équilibré. Sa composition et son fonctionnement sont décidés par la HAS. J'apprécierais d'ailleurs que la Commission de la transparence et la CNEDiMITS fonctionnent sur le même modèle, mais cela nécessite un toilettage législatif.

**CONCLUSION**

Je terminerai par citer quelques exemples qui soulignent l'importance de l'évaluation

médico-économique des produits de santé et des médicaments. Les médicaments posent un problème particulier. Leur développement nécessite, en effet, d'importants investissements, tant en recherche préclinique qu'en recherche clinique. Il en découle généralement un prix élevé, en particulier pour les médicaments innovants, les médicaments anticancéreux ou les médicaments orphelins, qui peuvent coûter jusqu'à plusieurs milliers d'euros par mois. A ce titre, certains collègues influents ont pu prendre des positions critiques dans la presse, Jean-Paul Vernant, rapporteur du plan cancer, ayant estimé que certains de ces prix étaient "immoraux". Ces médicaments sont certes intrinsèquement utiles, mais ils apportent souvent une simple augmentation de la sur-

vie sans progression, sans augmentation de la survie globale, ce qui pose une question d'ordre moral quand les ressources sont limitées. De même, certains médicaments orphelins agissent sur la qualité de vie mais ne changent pas l'espérance de vie. Ces exemples illustrent la nécessité d'évaluer différemment le bénéfice individuel et collectif apporté par les produits de santé

Comme je vous l'ai dit en introduction, l'évaluation médico-économique est un outil indispensable pour une meilleure évaluation et une meilleure utilisation des médicaments, et pas uniquement dans une période de ressources restreintes.

Sommaire

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



**Principaux thèmes abordés**

- ▶ Approvisionnement auprès des fournisseurs
- ▶ Logistique et distribution
- ▶ Attente logistique des PUI-Perspectives
- ▶ Discussion 1 : ruptures de la chaîne d'approvisionnement
- ▶ Discussion 2 : plateformes d'approvisionnement régionales territoriales
- ▶ Discussion 3 : approvisionnement et marchés publics
- ▶ Discussion 4 : coûts logistiques : les gains financiers sont-ils possibles ?

**Mardi 11 février 2013, 8h00 - 15h00**



**LOGISTIQUE À L'HÔPITAL :**

*Voies d'amélioration et d'optimisation de la chaîne d'approvisionnement*

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



## Le bilan de la CEESP

### ■ Comment la HAS s'organise-t-elle en matière d'évaluation médico-économique des produits de santé ?

Lise ROCHAIX

Membre du Collège de la HAS - Présidente de la CEESP

► Dans un premier temps, ce sera l'occasion de dresser un bilan de la Commission et ensuite nous ouvrirons la discussion.

#### BILAN DE LA COMMISSION

A côté de moi se trouve Catherine Rumeau-Pichon. Elle a porté à bout de bras la mission de l'évaluation médico-économique, mais aussi tous les économistes de la Commission, qui se sont fédérés derrière Benoît Dervaux dans une sous-commission économique. Ce fonctionnement a permis à la HAS d'occuper aujourd'hui une position de production d'avis qui sont indiscutables du point de vue scientifique. Un tel accomplissement n'allait pas de soi au départ, mais ces travaux bénéficient aujourd'hui d'une reconnaissance au niveau européen. Les avis d'efficience attendue sont uniques en leur genre et intéressent fortement la vingtaine de pays qui s'est fédérée en réseau. Ensemble, ils visent à faire avancer d'un point de vue méthodologique les évaluations des produits de santé, tant sur le plan scientifique qu'économique. Je remercie également le reste des membres de l'équipe.

Monsieur Harousseau a indiqué que j'avais appris à maîtriser la médico-économie. C'est vrai. Il faut faire en sorte que les outils soient parfaitement adaptés au contexte, ce qui nécessite un travail d'adaptation long et coûteux, travail que nous avons conduit. Il était important d'accorder toute sa place à la dimension médicale et nous l'avons fait. Je suis aujourd'hui convaincue que c'est la synthèse de l'efficacité – surtout de l'efficacité en vraie vie – et du coût qui doit être mis en avant.

Après la loi de 2008, qui reposait sur la notion de stratégie de santé, il a été nécessaire de mettre en avant l'évaluation des produits de santé. Tel fut le cas en 2012. Ce fut un vrai pas en avant, grâce auquel nous sommes passés de la réévaluation de classe à la première inscription. Jusqu'alors, la HAS n'occupait pas de réelle place dans le domaine.

#### COMPOSITION DE LA COMMISSION

La composition de la Commission est restée la même, y compris quand elle a pris un

statut réglementaire, après trois ans de formation. Le maintien de l'équilibre entre sa dimension médicale, son tiers d'économistes et son tiers de représentants des autres sciences humaines est apparu pertinent. Pour rappel, la Commission accompagne le service dirigé par Catherine Rumeau-Pichon, pour s'assurer que la qualité scientifique soit au rendez-vous. C'est au moment de la définition des objectifs du travail qu'elle intervient tout particulièrement, sachant qu'elle n'affiche pas un rôle de production.

Des discussions avec les membres de la Commission puis du Collège s'ouvrent ensuite, pour engager une vraie logique transversale. Des experts interviennent aussi. Ils n'affichent strictement aucun conflit d'intérêt. Nous avons rencontré récemment une situation dans laquelle une personne dirigeait une thèse financée en partie par l'industrie. Ce cas fera l'objet d'une déclaration de conflit d'intérêt. Deux sous-commissions techniques ont par ailleurs été constituées, une sous-commission économique et une sous-commission sciences humaines et sociales. Elles préparent le travail en amont, pour permettre à la Commission d'arriver à des conclusions dans un temps assez court.

Une fois les problématiques et les besoins de données identifiés, une feuille de route est produite, en appliquant les méthodes modernes de la gestion de projets. De cette manière, nous ne perdons pas une minute à chaque étape de travail sur les recommandations. La CEESP se charge enfin de la validation, avec le Collège.

#### PRODUCTIONS DE LA COMMISSION

Les productions de la Commission et du service ont été nombreuses entre 2012 et 2013. Elle ne s'est pas uniquement acquittée d'évaluation des technologies de santé ou de recommandations de santé publique, mais aussi d'évaluation économique. Ces deux dimensions occasionnent une fertilisation croisée. D'un côté se trouvent les recommandations de santé publique qui concernent plutôt le décideur public. Elles visent généralement à répondre à une demande pressante. Des recommandations ont par exemple porté sur le dépistage, les greffes rénales, la télémédecine, la pertinence des transferts et des admissions en soins de suite et réadaptation, ou les centres

d'examen de santé.

Une analyse organisationnelle, sociologique et psychologique des freins à la contraception a également été conduite. Une autre a porté sur la chirurgie ambulatoire, avec un travail particulier sur les incitations tarifaires.

La CEESP suit également une succession de phases codées pour accompagner et valider les travaux du service sur l'évaluation des technologies de santé (évaluation des médicaments antihypertenseurs, etc). Ces travaux sont toujours menés en lien avec les deux commissions médicotéchniques de la HAS.

Enfin, des travaux sont conduits en collaboration avec la Direction de la qualité et de la sécurité des soins. Le dernier en date a porté sur le diabète de type 2.

Pour leur part, les guides méthodologiques de la HAS qui ont été produits ont porté sur plusieurs points, dont la dimension économique, mais aussi sur les aspects éthiques, ce qui occasionnera une publication en anglais. Un travail a également commencé sur les thérapies ciblées et les tests et diagnostics associés, dits "tests compagnons".

La Commission a par ailleurs rendu des avis "flash", avant la publication du décret de 2012. Il s'agissait de tester la capacité de la Commission à répondre à la demande du CEPS. Sept médicaments et deux dispositifs médicaux ont été concernés par ces avis, notamment sur la recevabilité ou l'acceptabilité méthodologique du dossier. Ces avis "flash" ont permis de déterminer si le guide méthodologique pouvait être mobilisé pour déterminer si le dossier était acceptable ou recevable.

#### AVIS D'EFFICIENCE

Des tests des avis d'efficience ont été lancés en phase expérimentale, pour deux dispositifs médicaux et deux médicaments, toujours en concertation avec le CEPS et les industriels.

Je tiens à souligner que le circuit des avis d'efficience est court. Il a été fait en sorte de ne pas perdre de temps, sans attendre que la Commission de la transparence ou la CNEDIMTS rende son avis. Les industriels ont été assez satisfaits de ce fonctionnement. C'est dans ce cadre que nous parlons d'efficience attendue.

Par le passé, nous arrivions à la réévaluation de classe sans disposer nécessairement de tous les éléments. Même si le fonctionnement reste imparfait en première inscription, en parallèle à l'évaluation médicotéchnique, nous sommes désormais en mesure de documenter le pari des laboratoires pharmaceutiques que représente un nouveau projet et le risque pris. Nous sommes en capacité de rendre une appréciation de ce risque, eu égard à la méthodologie et aux informations transmises, sachant que nous avons bien conscience que l'évaluation conduite dans

un second temps sera de bien meilleure qualité.

Nous nous gardons également la possibilité de rencontrer les industriels avant présentation du dossier pour la première

inscription, afin de recevoir des éléments complémentaires, dans l'objectif de rendre un avis précoce.

Au fond, notre démarche n'a pas changé. Elle reste une démarche scientifique qui

intervient en appui du CEPS. Nous avons façonné notre objet ensemble et je crois que le CEPS l'apprécie.

Sur Internet  
**PROGRAMMES 2014**  
Bulletins et comptes-rendus sur  
**www.apiccs.com**

api Association des Pharmaciens de l'Industrie

Club de la Communication Santé

Accueil | Api & Ccs | Formations | Documentation | Inscriptions | Cotisations | Contact

Janvier 2014

L	M	M	J	V
		1	2	3
6	7	8	9	10
13	14	15	16	17
20	21	22	23	24
27	28	29	30	31

**Prochaines sessions**

- "Evaluation médico-économique" : avis d'efficience de la CEESP, arbitrage du CEPS... : 3 décembre
- "Le médicament à l'heure des comptes" : Régulation "ville-hôpital" - LFSS 2014 : 14 janvier

**Api Ccs**

Pionniers dans la formation continue des industries de santé, l'Association des Pharmaciens de l'Industrie (API) et le Club de la Communication Santé (CCS) élaborent, sous leur égide, des programmes de formation et des événements basés sur l'apprentissage et le perfectionnement des connaissances les plus actuelles en matière de médicament, de dispositif médical et de biotechnologies... afin de promouvoir toutes études et faciliter toutes discussions relatives à la communication et la santé en général.

C'est dire cette volonté, face à un environnement de plus en plus contraignant sur les plans économiques et réglementaires, de retrouver constamment un sens au suivi de l'évolution de ces paramètres dans lesquels les industriels évoluent.

Mais nous souhaitons la bienvenue.

DOCUMENTATION  
NEWSLETTER  
ACCÈS MEMBRE



## Les perspectives de la CEESP

- Les critères de l'évaluation économique utilisés par la CEESP
- Les critères d'entrée en primo-inscription

Catherine RUMEAU-PICHON

Chef du service évaluation économique et santé publique – DEMESP

► Nous évoquerons ce que la phase expérimentale nous a appris, pour avancer dans le travail conjoint entre le CEPS et les industriels.

### DÉCRET D'APPLICATION

Le décret d'application de la loi de financement de 2012 est en apparence clair sur les produits concernés. Il s'agit des produits qui revendiquent une amélioration du service médical rendu ou du service attendu qui soit majeure, importante ou modérée. C'est dans ce cadre que nous pouvons fonctionner dans des délais extrêmement contraints.

La seconde partie du décret porte sur l'impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie. Ce critère est limitatif. Une partie seulement des produits évoqués dans la première partie sont concernés.

La notion d'impact significatif a généré de nombreux travaux préparatoires. *In fine*, le Collège de la HAS en accord avec le CEPS, a pris une décision le 18 décembre 2013. C'est le Collège de la HAS qui déterminera si le pro-

duit est éligible ou pas à l'évaluation médico-économique. Il le déterminera en fonction de plusieurs critères. En premier lieu, la valeur pivot de 20 millions d'euros de chiffre d'affaires TTC en année pleine à 2 ans de commercialisation a été retenue, même si cet indicateur est bon, il reste frustré. Le Collège de la HAS a donc décidé qu'il évaluerait lui-même l'opportunité de l'évaluation économique au regard des autres revendications de l'industriel, selon l'impact sur le système de soins, les pratiques professionnelles ou les modes de prise en charge des malades. Ces points doivent être explicités de manière succincte dans un bordereau de dépôt.

Un médicament qui modifie les pratiques professionnelles ou l'organisation des soins peut donc être considéré, même pour un chiffre d'affaires inférieur. *A contrario*, un médicament ou un dispositif médical qui interviendrait en substitution parfaite d'un produit existant et qui ne présenterait qu'un impact neutre sur les dépenses d'Assurance maladie ne serait pas considéré. Ce second exemple me semble néanmoins très théorique car ce dispositif ou médicament de ce type ne revendiquerait sans doute pas une ASMR de niveau 1, 2 ou 3.

L'évaluation ne serait par ailleurs pas requise si le produit était engagé dans des baisses de prix conventionnelles ou si le brevet du produit était tombé dans le domaine public.

Il convient également de noter que le Collège a considéré, au regard de l'évolution du marché, que le chiffre d'affaires s'entendait toutes indications confondues. En réinscription, c'est donc le chiffre d'affaires de l'intégralité des indications qui sera étudié.

Le décret est très clair s'agissant des destinataires concernés : l'avis est destiné au CEPS. Il est par ailleurs rendu public, à une échéance qui ne devrait pas gêner les industriels dans l'étape de négociation des prix avec le CEPS.

Le décret est également très clair sur la nécessité de conduire une analyse comparative des différentes approches médicales, en intégrant également les conséquences en termes de qualité de vie. Sur ce point, la HAS a fait preuve d'anticipation, ayant publié dès novembre 2011 l'ensemble de ses choix méthodologiques pour l'évaluation médico-économique en santé. Elle a également facilité les contacts précoces.



## Les perspectives de la CEESP

- Le retour d'expérience sur les premiers avis d'efficience

Benoît DERVAUX  
DRCI - CHR DE LILLE

Catherine RUMEAU-PICHON

Chef du service évaluation économique et santé publique – DEMESP

### Benoît DERVAUX

Le guide méthodologique a par ailleurs vocation à être actualisé.

Les avis d'efficience incluent trois types d'informations : la recevabilité méthodologique, l'efficience attendue et les éléments nécessaires pour compléter le résultat d'effi-

cience et mener à bien l'évaluation post-inscription. Le travail s'organise en douze phases plus une (en cas de contact précoce), avec une articulation étroite entre le service d'évaluation économique et de santé publique, la sous-commission économie et la CEESP. C'est bien la CEESP dans sa collégialité qui rend l'avis d'efficience.

La procédure est itérative. Une première analyse critique du dossier est réalisée, des questions sont éventuellement adressées à l'industriel, l'analyse critique est poursuivie prenant en compte les réponses apportées aux questions posées, une proposition d'avis est rédigée puis soumise à la CEESP en vue de la rédaction de l'avis définitif. L'évalua-

tion médico-économique et l'évaluation médico-technique s'engagent en parallèle. Les commissions statuent de manière indépendante, mais les services entrent bien évidemment en relation pendant l'instruction du dossier, pour assurer une évaluation aussi congruente que possible.

Pour information, le rapport de la commission Quinet (Commissariat Général à la Stratégie et à la Prospective) fixe les valeurs de référence des investissements publics. Or, le guide méthodologique de la HAS a considéré que les investissements en santé étaient des investissements publics, renvoyant notamment le choix du taux d'actualisation au rapport Lebègue. La commission Quinet a introduit les éléments nouveaux dans l'appréciation du taux d'actualisation. Ces éléments nouveaux devront être réintégrés dans le guide méthodologique de la HAS, sans doute sous une année.

#### Catherine RUMEAU-PICHON

Je souhaite revenir sur la phase expérimentale. Les avis "flash", qui ne s'inscrivent pas exactement dans la logique des avis d'efficacité, ont concerné sept dossiers de médicaments et deux dossiers de dispositifs médicaux. Un certain nombre de laboratoires nous ont rencontré et ont demandé à bénéficier de cette évaluation, y compris dans des phases expérimentales, y compris sans se trouver dans le champ du décret.

Deux dossiers de médicaments et deux dossiers de dispositifs médicaux ont été traités dans le cadre des avis d'efficacité expérimentaux. La recevabilité méthodologique est alors vérifiée, en travaillant dans une fourchette de prix qui inclut le prix revendiqué.

#### Benoît DERVAUX

Précisons qu'un format d'avis standard s'applique pour la présentation de l'analyse critique du dossier et des conclusions de la CEESP. Le destinataire final est le CEPS. L'avis doit également reprendre l'ensemble des discussions de la CEESP, qui réunit non seulement des économistes, mais aussi des médecins et des chercheurs en sciences humaines et sociales. Les avis d'efficacité doivent rendre compte de toutes les dimensions de l'évaluation réalisée par la CEESP.

L'avis inclut également des annexes, qui distinguent clairement l'évaluation économique et l'analyse d'impact budgétaire. Les échanges conduits avec l'industriel sont également retracés dans les annexes de l'avis d'efficacité.

#### Catherine RUMEAU-PICHON

La production d'une évaluation économique et d'une évaluation d'efficacité est essentielle, mais pas la production d'une analyse d'impact budgétaire. Un dossier qui n'intégrerait qu'une analyse d'impact budgétaire sans analyse d'efficacité préalable serait immédiatement écarté.

#### Benoît DERVAUX

La première étape est la recevabilité de l'évaluation. Il s'agit d'abord de vérifier que l'évaluation médico-économique soumise par l'industriel est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS. En cas de réponse négative, les résultats de l'évaluation médico-économique ne sont pas repris dans l'avis et l'efficacité du produit est considérée comme non démontrée. Si la réponse est affirmative, les résultats de l'évaluation médico-économique sont discutés dans l'avis. Une étude fondée sur des éléments non-comparatifs serait recalée. De même, une analyse strictement médicale ou strictement budgétaire serait considérée comme non-recevable par la CEESP.

L'analyse critique vise principalement à quantifier le niveau d'incertitude des résultats de l'évaluation médico-économique. La gradation retenue est la suivante : absence de réserve (ce qui ne s'est jamais présenté), réserves mineures, réserves majeures ou non conformité (dans ce cas, les résultats de l'analyse médico-économique ne sont pas repris dans l'avis). La nature des réserves est explicitée dans l'avis de la CEESP. Les ICER sont calculés pour différents prix (avec la formulation suivante : "si le prix..., alors..."). Enfin, les données complémentaires visent à orienter le recueil des données pour l'évaluation post-inscription.

Le processus d'élaboration prend 90 jours. Le service engage l'évaluation et l'analyse critique du dossier, avant un premier passage en sous-commission économique pour lever les premières interrogations. Si nécessaire, des questions peuvent être posées à l'industriel. La procédure est alors suspendue. Dès réception des réponses, l'analyse critique du dossier est poursuivie par le service et un nouvel examen de la sous-commission économique a lieu. Trois personnes se chargent du dossier : deux membres du service et un membre économiste de la sous-commission économique. Une fois l'évaluation du dossier achevée, il passe en CEESP, pour avis final. Des procédures internes permettent de relayer à la CEESP les débats de la sous-commission économique. Les services, de leur côté, travaillent de manière concertée (service d'évaluation

économique et de santé publique, service d'évaluation médicotechnique, etc.).

Le bordereau de dépôt doit lister l'impact attendu, dans un texte libre. Le site de la HAS met à disposition une notice explicative pour tous ces documents.

#### Catherine RUMEAU-PICHON

Le dépôt du bordereau est obligatoire, quel que soit l'impact attendu sur les dépenses d'assurance maladie. Pour l'instant, deux dispositifs médicaux et deux médicaments sont concernés (un second dossier concernant un médicament vient d'être déposé). Une adresse mail dédiée a été créée (avis\_efficience@has-sante.fr). L'enregistrement n'a lieu que le lundi, mardi et mercredi, car les éléments sont transmis au Collège le mercredi soir, délibération le mercredi suivant afin qu'il se prononce sur l'opportunité de procéder à une évaluation de l'efficacité.

Les demandes de rendez-vous précoces sont déposées sur la même adresse, à l'initiative des industriels. Des plages horaires bloquées ont été définies pour que le service (et pas la commission) reçoive rapidement les industriels. Les avis rendus ne sont pas liants, mais ils permettent d'échanger sur l'orientation rendue sur le dossier d'évaluation et sur les éventuelles difficultés. Les conséquences des choix sur les résultats doivent impérativement être évoquées dans ce cadre. Le guide méthodologique est également extrêmement clair à ce sujet. De manière générale, les demandes précoces doivent être déposées au tout début de la phase 3 pour les médicaments et un à deux ans à l'avance pour les dispositifs médicaux.

En phase de montée en charge de cette mission, nous acceptons les rencontres précoces "tardives" qui s'apparentent plus à du pré-dépôt. Ce fonctionnement peut s'avérer utile pour débattre des hypothèses et des points à affiner avant le dépôt du dossier. Mais ceci devrait disparaître à l'avenir au profit de réels contacts précoces.

#### Benoît DERVAUX

Je précise que nous avons tenu des échanges de très bonne qualité avec les industriels lors de la phase expérimentale.

#### Catherine RUMEAU-PICHON

Trois dossiers ont été déposés avec évaluation médico-économique, ainsi que 2 dispositifs médicaux sans impact significatif et deux médicaments sans impact significatif. Trois dossiers seront traités à la Commission de février. Nous dresserons un bilan après 1 an de fonctionnement.



## Témoignages et questions

### ■ Discussion avec les témoins

**Patrick TILLEUL**  
PUI GH Pitié Salpêtrière - Paris

► Je vous propose d'évoquer la vie au quotidien d'un pharmacien hospitalier qui doit gérer quelques millions d'euros et qui subit diverses pressions. Cette position est inconfortable pour fixer une vraie politique du médicament, avec d'un côté l'accès à l'innovation de l'hôpital et de l'autre des contraintes financières lourdes. Nous avons d'ores et déjà intégré l'évaluation médico-économique dans nos pratiques, mais il apparaît une sorte de garantie en présence d'une structuration des éléments qui conduisent à fixer le prix d'un médicament en fonction de ce qu'il apporte en termes de santé publique. Ainsi, l'efficacité est prise en compte. Pour l'instant, ce n'est pas le cas.

Il est important de trouver des outils communs pour échanger, tout en reconnaissant que nos intérêts divergent forcément. Je comprends tout à fait que votre objectif soit d'implanter votre produit dans notre politique de santé.

Sans être un économiste, je puis vous indiquer que l'évaluation médico-économique trouve tout à fait sa place dans le Comité du médicament hospitalier. C'est, en effet, à nous de trouver comment intégrer une innovation et au bénéfice de qui. Il s'agit de raisonner et de mettre en perspective son apport, par exemple autour de la rotation des patients ou de la qualité d'éveil au regard de la sédation. A l'avenir, nous recevrons des valeurs seuils, ce qui permettra de procéder à des comparaisons.

Je travaille depuis deux ans à la Pitié Salpêtrière, et j'ai pu obtenir que nous recevions désormais à la fois une présentation du clinicien et une présentation médico-économique. Il est clair que la question

de l'efficacité commence à trouver sa place. Je regrette d'ailleurs qu'aucun pharmacien n'intervienne dans la Commission. En effet, leur recul et leurs connaissances transversales pourraient être bénéfiques.

Je note par ailleurs que les guidelines ont totalement écarté les études coûts-bénéfices. Elles seraient pourtant pertinentes, par exemple dans la différenciation des NACO avec les AVK sur la réduction des effets indésirables.

Je vous remercie d'avoir fixé le cadre de votre fonctionnement. Vous avez traité des indications de niche. N'oubliez pas qu'un acheteur ne souhaitera pas avoir à gérer dans certaines indications un produit qui se développera dans d'autres indications avec un prix premium.

### « Réponse »

**Lise ROCHAIX** : *Marie-Christine Woronoff était présente parmi nous jusqu'à récemment. Nous allons prochainement procéder à un recrutement pour que les pharmaciens rejoignent la Commission. Nous allons donc avancer sur ce point.*

*Un membre du Collège nous a par ailleurs interrogés sur les analyses coûts-bénéfices. Nous lui avons répondu. Nous y reviendrons plus en détail, tout comme nous reviendrons sur l'articulation entre ce qui est produit au niveau national et l'appropriation au niveau local.*

**Benoît DERVAUX** : *A l'hôpital, nous travaillons étroitement avec les pharmaciens. Sachez d'ailleurs que les DRC (délégations à la recherche clinique) sont devenues des DRCL (délégations à la recherche clinique et à l'innovation). Elles sont le lieu du calcul médico-économique. Les pharmaciens sont des acteurs de premier plan sur ces questions.*

*Quant à l'analyse coûts-bénéfices, elle n'est pas éludée dans le guide. Elle est la méthodologie la plus adaptée pour les économistes de la sous-commission. Au demeurant, certains de ses membres en sont éloignés et la méconnaissent souvent. Le guide a donc pris acte du fait que 99 % des études étaient des analyses coûts-efficacité, mais c'est finalement l'évaluation coût-utilité qui s'est imposé.*



## Témoignages et questions

### ■ Discussion avec les témoins

**Annie CHICOYE**  
ESSEC SANTE - Paris

► L'introduction réglementaire dans le dispositif de décision de prise en charge collective de l'évaluation médico-économique constitue un changement de paradigme fondamental. Il se trouvait d'un côté le système anglais et de l'autre le système français. Dans le système anglais du NICE, l'industriel restait libre de fixer son prix, et une évaluation était conduite dans un second temps.

L'autre système était le système français. On y trouvait, d'un côté, un modèle purement médical et, dans un second temps, une phase de négociation d'achat entre acheteur et fournisseur. Une prise en

compte de l'ASMR intervenait également, ainsi qu'un système de référencement prix international lorsque les produits peuvent bénéficier d'un ASMR suffisant et d'une ligne budgétaire.

Une logique tout à fait différente se met en place quand intervient la notion d'efficacité de la proportionnalité du coût à consentir par rapport à un bénéfice attendu. On peut alors s'interroger sur la logique d'une approche d'efficacité, d'une approche d'ASMR purement médicale et d'une approche strictement budgétaire. Nous en sommes au début de ces changements.

En tout cas, même si l'évaluation me paraît incontournable et nécessaire, il faut encore clarifier le champ. Pour l'instant, le système repose encore sur les évaluations en primo-inscription, qui restent nécessaires, autour du chiffre d'affaires en deuxième année d'inscription, de la revendication d'ASMR et de la prédétermination du Collège de la HAS. Qu'est-ce qui nécessitera une soumission obligatoire ? Ce point se clarifiera sans doute au fur et à mesure, mais il faudra tout de même fixer une doctrine claire. Les NACO constituent, à ce titre, un excellent exemple. S'ils avaient bénéficié d'une évaluation médico-économique en amont, leur positionnement aurait été mieux ajusté. Jean-Luc Harousseau l'a souligné. Pourquoi alors les industriels n'ont-ils pas soumis leur modèle d'évaluation en première instance ? Sans doute parce que le cadre d'évaluation n'existait pas



encore. Je ne peux donc que reconnaître que la grille médico-économique est excellente pour anticiper sur un effet potentiel et pour procéder à une analyse.

Le champ et la qualification à retenir pour soumettre une évaluation médico-économique sont des points fondamentaux. Certaines dimensions de produits pourraient nécessiter une instruction en vue d'une ASMR IV, mais les industriels risquent d'avoir du mal à se positionner. C'est également assez peu clair quant aux signaux envoyés à la communauté internationale. Il faudra préciser sur quels produits porteront les avis français, dans la mesure où les avis d'efficience s'inscriront dans une dimension internationale, notamment dans les pays émergents et pour contrebalancer la prééminence britannique.

L'Australie a, pour sa part, été la première à intégrer l'évaluation médico-économique, en 1994. Ce changement a alors bloqué l'entrée de toute nouvelle entité sur le marché australien. L'Australie a ensuite développé de nombreuses compétences en évaluation médico-économique. Le gouvernement et les instances ont également appris à utiliser ces analyses, en laissant une part à la décision politique et à la négociation. Ce modèle, qui fonctionne assez bien, mérite d'être analysé. Pour sa part, le modèle du NICE a fait preuve d'un dogmatisme ayant abouti à des situations quelque peu absurdes. Lise a agi de son côté pour la prise en charge d'autres éléments, notamment la dimension éthique, qui était le principal écueil du NICE.

Le modèle suédois apparaît quant à lui comme un modèle intermédiaire intéressant. La Suède estime que l'investissement dans les soins se place au service de l'objectif sociétal. Il est également tenu compte des coûts indirects, sans appliquer de seuil coût-efficacité de manière stricte, mais en fonction de la gravité de la pathologie ou des besoins médicaux. Ce système fonctionne assez bien, avec une certaine sagesse.

Je souhaite, par ailleurs, citer les pays émergents. Plus ces pays progressent, plus ils investissent dans la santé, ce qui est tout à fait stimulant. Ils sont eux aussi confrontés à des choix, notamment au regard de l'innovation.

Certains pays ont déjà intégré l'évaluation médico-économique, notamment Taiwan, où le principe d'une évaluation en 42 jours a été posé. Cette durée me semble un peu courte, mais il est remarquable de constater que l'aide à la décision a rapidement intégré la question de l'évaluation médico-économique.

### Réponse

**Lise ROCHAIX :** *Merci pour ces commentaires. Nous rédigerons des documents en anglais pour renseigner la communauté internationale sur nos travaux.*

*Je me suis rendue à Berlin il y a quelques jours pour travailler sur le projet Advance HTA. Nous avons analysé l'évaluation de la Suède. Nous testerons sur quelques cas la comparaison des processus délibératifs, sachant qu'aucun seuil ne s'y applique, seulement une déclinaison en fonction de la gravité. D'autre part, la Suède mène conjointement la partie évaluative et la partie clinique. A la HAS, la question de la gravité est plutôt traitée par la commission médicale. Il reste que ce genre d'approche est une approche d'avenir.*

*Nous réfléchissons également à des courbes d'acceptabilité, sans prédéfinir de seuil mais en appliquant des éléments de choix sur le pourcentage de risques que l'on est prêt à prendre. Cette orientation diffère beaucoup de l'orientation britannique.*



## Les arbitrages du CEPS sur les avis d'efficience

- La révision du prix à la demande de l'entreprise apportant de nouvelles données
- Les dépôts de prix et avis d'efficience
- La déclaration de prix des médicaments hospitaliers

**Dominique GIORGI**

Président du CEPS (Comité Economique des Produits de Santé)

► Merci pour votre invitation. Les évaluations médico-économiques sont un sujet d'actualité, les textes étant en vigueur depuis seulement deux mois. Le recul reste faible, mais il n'est pas trop tôt pour engager une réflexion globale sur ces évaluations, leur contexte ou l'utilisation qui en sera faite.

Vous avez entendu une intervention technique des représentants de la HAS et de la CEESP. Nous allons pour notre part nous positionner en aval, en tant que client des études médico-économiques ou en tant qu'intégrateur, pour parvenir à la fixation des prix des produits, en concertation avec l'industrie.

### CONTEXTE ÉCONOMIQUE ET BUDGÉTAIRE

Je commencerai par évoquer le contexte économique et budgétaire actuel, pour tâcher de mieux comprendre l'intérêt des études médico-économiques. Le projet de loi de financement de la Sécurité sociale et les comptes de la Sécurité sociale mettent bien en avant que l'année 2013 constitue un plateau de déficit, après trois années de forte réduction pour les régimes de base. Le déficit est en effet passé de 15 milliards d'euros à 14,5 milliards d'euros en 2013. Le déficit de la branche Assurance maladie est pour sa part passé de 6 milliards d'euros à 7,7 milliards d'euros en 2013. Ce déficit représente 60 % du déficit du régime général.

Avant les mesures du PLFSS, une dégradation spontanée est attendue pour 2014. Le déficit du régime général passera ainsi de 13,5 à 18 milliards d'euros et le déficit de la maladie de 7,7 milliards d'euros à 11 milliards. Cette dégradation est due à un effet de ciseau assez classique dans le domaine, avec des dépenses en croissance de 3,8 % (contre 4,7 % en 2011) et des augmentations des recettes très faibles.

Ce cadrage est important pour le débat de ce jour. Il serait moins question de médico-économie et de maîtrise des dépenses si les recettes de l'assurance maladie augmentaient ou si le déficit était faible ou inexistant. Tel n'est pas le cas. La médico-économie revêt donc une importance toute particulière. Il s'agit d'un critère supplémentaire pour maîtriser les flux d'entrée sur les listes de médicaments remboursables.

Les critères habituels sont bien connus (amélioration de service médical rendu, prix

des médicaments comparateurs, conditions d'utilisation prévisible et volumes de vente prévisionnels). Le prix des médicaments comparateurs et l'ASMR sont les principaux critères. Ils s'appuient sur les avis de la Commission de la transparence. Ces critères ont également été déclinés de manière particulière, en considérant un prix plancher européen comme référence pour les médicaments innovants. A l'autre bout, les médicaments qui n'apportent pas d'ASMR, ne peuvent être pris en charge que s'ils apportent une amélioration du traitement.

- Dans ce contexte, quelle est la place des études médico-économiques ? Revenons à l'article R-7171 du Code de la Sécurité sociale. Son quatrième point est intéressant. Il confie à la HAS le soin d'établir et de diffuser des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de prévention, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces, pour contribuer à leur comparaison et à leur hiérarchisation, dans une optique de santé publique et d'optimisation des dépenses d'assurance maladie. Il est important de mettre l'accent sur cette compétence d'établissement et de diffusion de recommandations de la HAS sur les stratégies de soins. Cette compétence est centrale. Elle est antérieure à la compétence relative aux produits et ouvre sur une maîtrise des dépenses, tant en termes de prix que de volumes. A ce sujet, il me semble intéressant d'évoquer les NACO, qui constituent un élément récurrent dans le paysage général. Or, personne, hormis les membres du Comité économique, ne connaît les conditions d'admission au remboursement de ces produits. Je l'ai évoqué dans un article du Monde cet été, en soulignant que le prix facial diffèrait du prix réel, mais aussi qu'il existait un engagement de réévaluation de performance à trois ans, au terme duquel les clauses nous liant à ces produits allaient être remises à plat.

Il ne faut pas non plus négliger la question des volumes. Or il est souvent indiqué qu'il n'apparaîtrait pas de difficulté avec l'utilisation des NACO si le prix avait été fixé différemment. Je préfère prendre la question à l'envers : y aurait-il aujourd'hui un problème de prix s'il ne se posait pas un problème de volume ? Il est important à ce sujet de souligner que les NACO occupent une part extrêmement significative dans la prescription des médicaments anticoagulants. En d'autres termes, il ne faudrait pas autant

centrer l'analyse sur les prix, sachant par ailleurs que le prix facial des NACO en France reste le plus bas d'Europe. Il est vrai au demeurant qu'ils sont peut-être prescrits en première intention et peut-être de façon peu avisée, en switch avec les AVK, ce qui peut être déconseillé, etc. Les guidelines doivent donc être solides pour que la CNAMTS mette en place des outils d'encadrement de la prescription. La HAS doit jouer un rôle essentiel à ce niveau, en termes de stratégie de soins, de stratégie de prescription et de stratégie de prise en charge, mais également en termes de hiérarchisation et de comparaison des stratégies.

- Quelle est la nature de l'utilisation des études médico-économiques au-delà des textes ? Pour l'heure, aucun seuil décisionnel ne s'applique. Le législateur s'est détaché d'une approche NICE, dans laquelle l'étude médico-économique sert à déterminer un seuil au-delà duquel l'usage des ressources n'est pas considéré comme efficace. La France ne partage pas et n'a jamais partagé cette approche. Elle a mis en avant des principes de solidarité face à la maladie, de prise en charge des traitements les plus coûteux et d'absence de privation de traitement, pour tous les patients.

### LES ÉTUDES MÉDICO-ÉCONOMIQUES

Les études médico-économiques sont donc de nature complémentaire par rapport aux autres critères existants et l'objectif fixé est facile à partager : optimiser l'utilisation des ressources ou, à l'inverse, "maximiser la quantité de santé" à ressources constantes. Au fond, je me demande si nos critères ne conduisent pas le Comité médico-économique à faire de la médico-économie sans le formaliser. C'est assez clair pour les ASMRV : une économie dans le coût du traitement est nécessaire et cette approche est médico-économique. Pour les ASMR IV, une réduction des coûts est clairement recherchée, avec des prix quasiment équivalents recherchés par rapport aux comparateurs. La question se pose plus nettement pour les ASMR élevés. Si un prix élevé est proposé, c'est peut-être pour disposer d'un bénéfice supplémentaire en matière de santé en payant davantage. Or les ASMR III, II ou I s'accompagnent bien d'une efficacité supplémentaire.

Au fond, il semble qu'un raisonnement médico-économique soit conduit, sans s'appuyer sur les outils techniques nécessaires pour entrer dans le détail. La perspective qu'ouvrent les études médico-économiques et les évaluations de la CEESP vise justement à aboutir à une approche beaucoup plus formalisée, autour du ratio incrémental coûts-efficacité. Peut-être cet outil représentera-t-il un atout complémentaire pour négocier les prix.

Lise Rochaix a évoqué un diagramme affichant en abscisse la variation des coûts et en ordonnée la variation d'efficacité. Une droite détermine alors un seuil d'acceptabilité. Cette approche est très pédagogique.

Il faut ensuite avancer sur l'utilisation que nous en ferons. Il faut d'abord distinguer la primo-inscription et la réinscription. Il s'agit d'une interrogation importante. En primo-inscription, le raisonnement repose sur un modèle, avec une accumulation d'incertitudes qui reposent sur les résultats des études cliniques et sur les données de coûts, sur la base du prix revendiqué. Il faudra en tenir compte.

Ensuite, au moment de la négociation initiale, un prix plancher a certes été accepté, mais aucun règlement automatique ne s'ap-

plique pour le prix des médicaments innovants. Certaines clauses peuvent donc être négociées pour distinguer prix facial et prix réel :

- des clauses de volumes ;
- des clauses relatives à des médicaments orphelins aux chiffres d'affaires kappé avec un prix décroissant marginalement en dépassant l'enveloppe de chiffre d'affaires conventionnelle ;
- des clauses relevant d'accords de performance.

Dans ces dernières clauses, il est possible de fixer des règles conditionnelles et provisoires, en engageant un débat avec l'industrie. L'appui médico-économique m'apparaît alors tout particulièrement important lors de la réinscription. En effet, les incertitudes se lèvent peu à peu en vie réelle et les éléments deviennent de plus en plus tangibles.

## CONCLUSION

Je conclurai en rappelant que la France s'achemine vers un dispositif multicritères d'appréciation au moment de la fixation du prix. En Europe, un mouvement croisé s'observe, avec l'introduction du value-

based pricing en Angleterre et une approche médico-économique en France. Le CEPS a vocation à intégrer l'ensemble de ces critères. De notre côté, il nous faut intégrer le vocabulaire, la syntaxe et les critères de ces études. Les échanges avec la CEESP sont donc déterminants. Ils ont d'ailleurs été très fructueux.

La dernière étape est celle de l'appropriation. Elle est en cours. Pour l'heure, nous n'avons pas eu à débattre du côté du médicament d'une inscription reposant sur une étude médico-économique et un avis de la CEESP. Mon prédécesseur et moi-même avons demandé des avis flash relatifs à l'acceptabilité et à la méthodologie de ces études. Or les représentants du monde industriel ont encore des efforts à faire en termes de méthodologie pour se conformer aux exigences de la CEESP. Les avis ne seront utiles que si les études sont acceptables. Il est donc important de s'appuyer sur le guide de la HAS.

Venons-en à l'appropriation des conclusions. Je pense que ces études doivent être considérées comme un élément complémentaire, en appui des démarches multicritères et des différents outils de négociation, qui permettent de dépasser largement une approche de prix facial.



## Les arbitrages du CEPS sur les avis d'efficience

- La validation HAS des études demandées dans le cadre d'une fixation conventionnelle de prix
- La validation d'études faisant l'objet d'une clause conventionnelle

Jean-Yves FAGON  
Vice-Président du CEPS

► Le Président a fait le point sur la manière d'intégrer ces critères supplémentaires dans notre processus de fixation du prix. Je me placerais pour ma part dans une démarche plus lointaine : les bénéfices majeurs de l'évaluation médico-économique apparaîtront à l'occasion de résultats complémentaires. C'est par rapport à l'évaluation initiale que nous en tirerons tous les bénéfices.

Le Comité économique a fixé des orientations sur les clauses de performance, autour des études en vie réelle ou en post-inscription. Or la clause de performance porte sur une mise à l'épreuve, pour déterminer comment l'avantage attendu d'un médicament ayant obtenu (ou presque) une ASMR élevée devient une réalité ou non. C'est alors dans ce cadre qu'il faut tirer des conclusions en termes de fixation du prix. L'aide de l'évaluation médico-économique peut alors être très bénéfique, notamment au regard de l'évaluation initiale.

Les clauses de performance doivent donc rester des mesures d'exception focalisées sur certains médicaments où les zones d'incertitude sont nombreuses. Il s'agit alors de vérifier une performance supposée, à l'aide d'une étude circonstanciée. Cette étude doit reposer sur un protocole sans ambiguïté permettant d'obtenir rapidement des résultats sans ambiguïté. Une fois cette étude mise en œuvre, ses résultats doivent être attendus sous des délais raisonnables. Il faut cesser de jouer la montre autour des clauses de performance ou des études en vie réelle. Ces clauses seront également liées à un engagement de l'industriel et du CEPS. Une fois l'hypothèse de départ confirmée et les orientations d'évolution du prix clarifiées, l'exploitant ou l'industriel doit assumer le prix si le résultat était défavorable. Quand il est nécessaire dans une minorité de cas d'avoir recours à ces clauses, il faut là aussi que les résultats soient obtenus rapidement.

Le Comité économique en a parfaitement conscience.

En élargissant cette idée d'études en vie réelle et pas seulement de clauses de performance, il est intéressant de noter que le rapport d'activité du CEPS a montré en 2012 que quinze études demandées par la Commission de transparence avaient été reprises dans des clauses par le Comité économique. Pour quatre d'entre-elles, il s'agissait bien d'un complément d'une clause de performance, en ajoutant généralement une mesure d'impact, le plus souvent en termes de bi-morbidité. Cette approche fait désormais partie de notre mécanisme de fonctionnement.

Par ailleurs, la question du hors AMM reste un sujet compliqué pour le Comité économique, et nous commençons à introduire dans les clauses la demande de vérification de l'utilisation de certaines molécules dans le cadre de l'AMM.

Concernant le Comité de suivi des études post-inscription, il s'est réuni à cinq reprises. Il a permis de dresser un état des lieux des études post-inscription. Une dizaine d'études n'ayant pas présenté de résultats sous huit à onze ans ont été arrêtées. La HAS et le CEPS ont demandé qu'un suivi rapproché se mette en place, jusqu'à l'inclusion du premier malade. Cette période est encore trop longue. Des courriers de rappel sont désormais envoyés à 6 mois et 9 mois et le Comité préconise de ne pas aller au-delà. Il recommande également de mettre en place ce suivi en cours d'étude, là aussi pour parvenir à des résultats sous un délai réduit, compris entre deux et trois ans. Nous avons également accepté d'ouvrir le Comité de suivi à des auditions, pour échanger avec les industriels sur un éventuel dysfonctionnement ou retard. Le volet médico-économique constitue une dimension importante de ces études en vie réelle.

Pour répondre à la question concernant les thérapies ciblées, des travaux sont engagés à ce sujet depuis deux ou trois ans. Ils recouvrent généralement le même concept. Je pense en tout cas que le projet de guide méthodologique de la HAS apportera dans sa contribution définitive une avancée

majeure. Il pointe déjà quelques sujets déterminants, notamment autour des marqueurs prédictifs, ce qui rejoint la problématique des volumes. Or un marqueur prédictif idéal indique dans quelle population il n'est pas nécessaire de fournir le médicament. Cet outil apportera donc une aide de stratification d'une population donnée, autour de l'efficacité du médicament. Il s'agit alors de bien définir la population qui bénéficie du médicament, celle qui n'en bénéficie pas et une population intermédiaire, sur laquelle un travail de clarification est encore nécessaire. Il faudra de plus intégrer la stratification de la population globale en sous-qualifications.

L'objectif initial de ces marqueurs compagnons d'une molécule est un objectif médical: il s'agit d'optimiser le traitement ou la stratégie thérapeutique. Il faut alors que le prix soit cadré, si le traitement est efficace ou non.

L'évaluation médico-économique jouera un rôle-clé, sachant que les binômes en tests compagnons ne semblent pour l'instant pas avancer particulièrement vite. Il faudra en tout cas progresser sur la définition du caractère conjoint d'un médicament et de son test compagnon. Il conviendra également de définir ce que signifie le terme "conjoint". La simultanéité est nécessaire,

mais un travail doit encore être conduit sur le caractère conjoint d'une molécule et de son test compagnon, pour avancer sur la fixation du prix et l'optimisation thérapeutique.

### Question

**Bruno de PAZ :** *Le prix d'une thérapie ciblée pourrait-il varier en fonction de l'évolution de la maladie, notamment en cas d'association avec d'autres thérapies ? Qu'en est-il ?*

**Jean-Yves FAGON :** *Pour l'instant, un médicament n'affiche qu'un seul prix. Ce prix n'est toutefois pas constant dans le temps. Différentes données sont ensuite intégrées, en particulier l'arrivée d'indications successives et le passage du cancer d'une maladie de courte durée à une maladie chronique. Il faut en effet se poser la question du prix si le traitement doit durer sept mois ou sept années. C'est néanmoins une bonne nouvelle, car les patients qui décédaient ne décèdent plus, notamment les patients atteints du VIH.*



## Le fonctionnement dans la pratique

### ■ Les réponses aux questions sur les modalités pratiques de dépôt par les intervenants

#### QUESTIONS

• **Robert Launois :** *Vous avez évoqué les thérapies ciblées et les tests compagnons, ainsi que la nécessité de stratification : les études médico-économiques devraient elles aussi être stratifiées pour ces thérapies, ce qui nécessiterait non pas un mais plusieurs rapports coût-efficacité. Cette production devrait d'ailleurs être existée. L'articulation entre les critères de résultats cliniques et les critères médico-économiques est alors parfaite.*

*Monsieur Gorgi a indiqué par ailleurs que les incertitudes allaient se clarifier au moment de la réinscription. Il me semble faire preuve d'optimisme. Les taux de réponse en variables intermédiaires négociées en cas de contrat à la performance sont censés être les mêmes que les taux observés en vie réelle. Or cette réalité n'est pas totalement imputable au médicament. Il demeure des biais de sélection, des biais de temporalité ou des biais de prescription sélective. Pourtant, on répète que l'incertitude provient des modèles et que l'effet en vie réelle n'est pas nécessairement une preuve. Qu'en pensez-vous ?*

#### RÉPONSES

• **Jean-Yves FAGON :** *Toute donnée complémentaire enrichit la connaissance et nous facilite plutôt la tâche.*

• **Dans la salle :** *Le groupe complémentaire va disparaître du champ de l'évaluation et la stratégie thérapeutique va peu à peu se développer. Dans cinq ans, le profil d'inclusion des patients bénéficiant ou non des NACO ou des AVK aura changé. Comment s'affranchir de la différence clinique au niveau de l'évaluation ?*

• **Jean-Yves FAGON :** *Il reviendra à la HAS d'indiquer si une étude est valide, quels sont ses points forts et ses points faibles. Nous intégrerons cette donnée avec les autres.*

• **Dans la salle :** *Vos remarques constituent des alertes méthodologiques sur la nécessité de tirer des conclusions robustes reposant sur des travaux qui ne sont pas conduits sur la base de la randomisation. Or les économistes sont obligés de se saisir de cette problématique. Il leur est en effet très rare de disposer de randomisation. Des modèles économétriques permettant de corriger divers biais ex-post ont ainsi*

*été mis en place, alors qu'ils sont corrigés ex-ante en clinique. Il faudra ensuite faire en sorte de ne pas survendre les études, en gardant à l'esprit qu'il restera toujours une part d'incertitude.*

• **Dans la salle :** *Je souhaite revenir sur la question de la validité des études en vie réelle. Il existe des solutions d'économètres à ces problèmes et il existe un référentiel un peu différent entre la Commission et les économètres. Ces options permettent de se montrer plus souples sur la reconnaissance de ce type d'études.*

*Le Professeur Fagon a insisté sur les critères acceptables et l'importance de s'engager sur des indicateurs de performance. Peut-être allons-nous progresser sur ce point, sachant que l'évaluation médico-économique sait identifier les critères de performance, qui ne sont pas uniquement les critères de bi-mortalité. Peut-être faudra-t-il faire preuve de plus de souplesse, en intégrant des leviers de performance qui permettront de trouver des solutions pour parvenir à des accords. Il convient que les différentes parties soient ouvertes à des solutions pragmatiques.*