

L'évaluation médico-économique des produits de santé dans le contexte de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2012

Benoît Dervaux¹, Eric Baseilhac², Jean-Yves Fagon³ et les participants à la table ronde N°6 de Giens XXVIII : Véronique Ameye⁴, Pierre Angot⁵, Antoine Audry⁶, Laurent Becquemont⁷, Thomas Borel⁸, Béatrice Cazeneuve⁹, Jocelyn Courtois¹⁰, Bruno Detournay¹¹, Pascal Favre¹², Muriel Granger¹³, Anne Josseran¹⁴, Catherine Lassale¹⁵, Olivier Louvet¹⁶, Jean Pinson¹⁷, Gérard de Pourville¹⁸, Lise Rochaix¹⁹, Catherine Rumeau-Pichon¹⁹, Rima de Saab²⁰, Mickaël Schwarzingger²¹ et Aristide Sun^{22†}

- 1 EA2694, Université Lille 2 ; DRCI, CHRU de Lille, Lille, France
- 2 Laboratoires Lilly, Neuilly sur Seine, France
- 3 CEPS, Ministère des affaires sociales et de la santé, Paris, France
- 4 Laboratoire Novartis Pharma, Rueil Malmaison, France
- 5 DGCIS, Ministère du redressement productif, Paris, France
- 6 Medtronic, Boulogne Billancourt, France
- 7 AP-HP, CHU Paris Sud, Paris, France
- 8 Laboratoire Sanofi-Aventis, Paris, France
- 9 Laboratoires Lilly, Suresnes, France
- 10 Caisse nationale d'Assurance maladie, Paris, France
- 11 CEMKA-EVAL, Bourg la Reine, France
- 12 FEFIS, Boulogne, France
- 13 Boston Scientific, Saint Quentin en Yvelines, France
- 14 SNITEM, Courbevoie, France
- 15 Les entreprises du médicament, Paris, France
- 16 DGOS, Ministère des affaires sociales et de la santé, Paris, France
- 17 AP-HP, Paris, France
- 18 ESSEC, Cergy Pontoise, France
- 19 Haute Autorité de Santé, Saint Denis la Plaine, France
- 20 Laboratoire MSD Chibret, Courbevoie, France
- 21 Inserm, Paris, France
- 22 DGCIS, Paris, France

Texte reçu le 15 mars 2013 ; accepté le 7 mai 2013

Mots clés :

évaluation
médico-économique ;
prix des médicaments
et dispositifs médicaux ;
remboursement ;
médicaments innovants ;
dispositifs médicaux
innovants ; impact
budgétaire ; efficacité ;

Résumé – Les participants de la table ronde N° 6 des Ateliers de Giens 2012 ont élaboré des recommandations sur la base de l'interprétation collective des éléments importants du décret relatif à l'évaluation médico-économique des produits de santé paru quelques jours auparavant (le 2 octobre 2012). L'évaluation médico-économique (EME), en hiérarchisant les stratégies de prise en charge, devient un déterminant de plus de la fixation du prix des produits de santé par le CEPS et modifie à ce titre les conditions d'accès au marché.

La limitation de l'analyse aux médicaments et dispositifs médicaux pour lesquels une amélioration du service médical rendu (ASMR) ou du service attendu (ASA) majeur, important ou modéré a été sollicitée et présentant un impact budgétaire significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie, exclut les produits de santé à ASMR ou ASA demandé de niveau inférieur qui posent des problèmes souvent complexes de fixation du prix et ont souvent un fort impact budgétaire. Cette dernière notion restant à définir précisément.

† Les articles, analyses et propositions issus des Ateliers de Giens n'engagent que leurs auteurs et ne préjugent pas de la position de leur organisme de tutelle

rapport coût-efficacité ;
référentiels ;
seuil d'acceptabilité ;
commission
d'évaluation
économique et de santé
publique ;
accès au marché

L'EME prévue en primo-inscription doit intégrer la nécessité de confirmer ou d'infirmer les hypothèses initiales concernant notamment la place réelle dans la stratégie thérapeutique, lors du renouvellement d'inscription. En primo-inscription, la référence conventionnelle aux prix européens garantissant un prix minimum aux médicaments innovants, les modèles médico-économiques soumis par les industriels à la Haute autorité de santé (HAS) devraient servir à orienter la collecte de nouvelles données exigibles au moment de la réinscription et, le cas échéant, à négocier le niveau des remises dans le cadre d'accord prix-volume. Lors du renouvellement d'inscription, l'EME permettra de confronter le résultat des analyses aux hypothèses des modèles, pouvant contribuer à re-négocier (à la hausse comme à la baisse) le prix des biens de santé. Les coûts liés à l'obtention de données nouvelles devront être maîtrisés.

Pour que l'EME permette d'objectiver le lien entre le prix demandé et le bénéfice attendu, le groupe privilégie la définition de valeurs de référence à valeur indicative et non normative, susceptibles d'être évolutives dans le temps, plutôt qu'un seuil. Concernant la procédure d'évaluation : les délais d'accès au marché ne doivent pas être allongés ; alors que la possibilité de rendez-vous réguliers entre industriels et HAS est recommandée pour éviter les divergences méthodologiques. Une période transitoire doit permettre de mettre en place l'ensemble de la procédure d'évaluation qui devra aussi tenir compte des spécificités des produits de santé inscrits avant le 3 octobre 2013.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

Le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012^[1] relatif aux missions médico-économiques de la Haute autorité de santé (HAS) modifie significativement les conditions d'accès au marché des biens de santé en requérant une évaluation médico-économique pour les médicaments et dispositifs médicaux innovants ayant un impact budgétaire significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie. Un an plus tôt, la loi de finance de la Sécurité sociale pour 2012^[2] avait fait de l'évaluation médico-économique (à côté de la valeur ajoutée clinique, du prix des comparateurs et des volumes de ventes) le quatrième déterminant du prix du médicament.

La table ronde N°6 des Ateliers de Giens 2012, intitulée « Évaluation médico-économique des produits de santé dans le contexte de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2012 » s'est tenue peu après la publication du décret. Si ce dernier fixe le cadre des nouvelles missions confiées à la HAS, certains points d'application sont à préciser. À titre d'exemple, on citera l'absence de définition claire de l'impact significatif sur les dépenses d'Assurance maladie ou des aspects de procédure à stabiliser. Ces questions en suspens ouvrent un espace d'interprétation par les acteurs. Dans ce contexte, la table ronde a été une opportunité d'échanges entre les représentants sur les conditions de mise en œuvre effective de la réforme. Cet article retrace les éléments de ce débat.

Les participants à la table ronde ont cherché à répondre aux questions suivantes : quelle est la finalité de l'évaluation médico-économique ? Quels sont les biens de santé concernés ? À quel moment du cycle de vie des produits doit-elle intervenir ? Selon quelle(s) procédure(s) ? Comment interpréter les résultats de cette évaluation ?

Les recommandations issues de la table ronde sont le fruit des discussions entre les participants, représentants du monde institutionnel, industriel (médicaments et dispositifs médicaux) et académique, sur la base d'exposés portant sur les expériences étrangères (Suède, Pays-Bas, Royaume-Uni) ou sur le domaine vaccinal en France.

2. L'évaluation médico-économique : quelle finalité ?

L'évaluation médico-économique hiérarchise les stratégies de prises en charge. Elle peut fonder les décisions de remboursement (comme, par exemple, au Royaume-Uni) et/ou aider à la fixation du prix des biens de santé (à l'instar de ce qui se faisait en Allemagne avant la loi *Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittel Marktes* [AMNOG]).^[3]

Compte tenu des caractéristiques du système de santé français (système d'assurance sociale), des attentes de la population vis-à-vis du système de soins, des questions sociétales, voire éthiques et conformément aux termes du décret, il apparaît aux yeux de la majorité des participants à la table ronde que l'évaluation médico-économique peut jouer un rôle utile dans les négociations entre les industriels et le Comité économique des produits de santé (CEPS) sur le prix des biens de santé mais ne doit pas conditionner l'accès des médicaments ou des dispositifs médicaux innovants au panier de biens et services remboursables. Cette position n'est cependant pas unanime. Par ailleurs, les deux décisions ne sont pas totalement déconnectées puisque l'attribution d'un prix jugé trop bas peut entraîner de la part des industriels la décision de ne pas commercialiser le produit en France.

Si l'évaluation médico-économique peut aider à fixer le prix du bien de santé, il est essentiel que cette détermination reste l'objet d'une négociation entre le CEPS et l'industriel s'inscrivant dans le cadre conventionnel. L'accord-cadre « Les entreprises du médicament (LEEM) - CEPS »^[4] garantit, pour les médicaments ayant obtenu une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau 1 à 3, que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas pratiqué dans les quatre principaux marchés européens. Dans ces conditions, l'évaluation médico-économique peut servir à négocier le niveau des remises dans le cadre d'un accord prix-volume.

La publication des résultats de cette évaluation, prévue dans le décret, lève partiellement la confidentialité des négociations entre le CEPS et les industriels. Le cas échéant, le CEPS pourrait être

amené à justifier le prix négocié par comparaison aux rapports coût/efficacité estimés par la HAS pour une fourchette de prix. Tous les participants à la table ronde s'accordent à reconnaître que l'évaluation médico-économique n'est qu'un élément de la négociation du prix d'un bien de santé.

3. L'évaluation médico-économique : quels biens de santé ?

Le champ d'application du décret est large. Il porte sur toutes les stratégies de prévention, de soins, de prescription ou de prise en charge. Les discussions au sein de la table ronde ont exclusivement porté sur les biens de santé, médicaments et dispositifs médicaux, tant les enjeux pour les industriels sont importants. Il est cependant important de rappeler que l'évaluation médico-économique ne s'intéresse aux biens de santé que comme éléments d'une stratégie de prise en charge (préventive, diagnostique ou thérapeutique).

L'obligation de produire une analyse médico-économique ne concerne que les produits pour lesquels une amélioration du service attendu (dispositifs médicaux) ou médical rendu (médicaments) majeure, importante ou modérée est revendiquée par l'industriel et ayant un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance-maladie.

Le critère de l'ASA ou de l'ASMR ne suscite pas de débat.

Le second critère apparaît plus flou. Quel seuil retenir pour considérer que l'impact sur les dépenses de l'Assurance-maladie est significatif ? Qui doit le déterminer ? La notion d'impact significatif semble exclure d'emblée les médicaments orphelins et nombre de dispositifs médicaux pour lesquels la population-cible est de taille réduite. Au cours de la discussion, différentes valeurs ont été évoquées. Par exemple, la valeur de 30 millions d'euros correspondant au seuil d'exonération de remises par agrégats pharmacothérapeutiques^[4] pour les médicaments orphelins ou pédiatriques est mentionnée. Pour avancer, des travaux statistiques sur les données du système national d'informations inter régions d'Assurance maladie (SNIIRAM) devraient être réalisés d'autant que le seul montant des ventes ne saurait résumer l'impact sur le système de santé. D'un point de vue pragmatique, il est proposé de transposer ces discussions dans le cadre conventionnel entre le CEPS et les industriels en associant la HAS (Commission d'évaluation économique et de santé publique [CEESP]).

Certains représentants de la table ronde ont pu regretter, enfin, que l'association nécessaire des deux conditions (ASMR/ASR 1-3 et impact budgétaire significatif) exclut le cas des biens de santé d'ASMR/ASR 4 à fort impact budgétaire pour lesquels l'évaluation médico-économique pourrait représenter une aide utile à la détermination souvent difficile du prix.

La réalisation d'une évaluation médico-économique mobilise des ressources. Il apparaît important aux yeux des participants à la table ronde de prendre en compte les revenus générés par le produit évalué pour calibrer les demandes d'études. Cette précaution vaut principalement pour les dispositifs médicaux.

Il apparaît important de monter progressivement les exigences en matière d'évaluation médico-économique pour laisser les acteurs s'adapter au nouveau contexte réglementaire.

4. L'évaluation médico-économique : quand ?

Le décret du 2 octobre 2012 prévoit la réalisation d'une évaluation médico-économique lors des procédures d'inscription ou de renouvellement d'inscription des produits sur les listes.

Dans le cadre d'une primo-inscription, l'évaluation médico-économique doit aider le CEPS dans la négociation du prix et intervient donc avant que celui-ci soit déterminé. L'évaluation réalisée par la HAS devra estimer, à partir de modélisations nourries par les résultats des études cliniques, les rapports coût/efficacité incrémentaux (par rapport à la stratégie de référence) au regard d'une fourchette de prix.

La réalisation d'une analyse médico-économique en primo-inscription doit aussi permettre de quantifier le degré d'incertitude quant à l'impact du médicament et/ou du dispositif médical sur le système de soins et d'identifier les paramètres qui affectent le plus l'estimation des rapports coût/efficacité incrémentaux. Cette démarche orientera la collecte de nouvelles données et les demandes d'études post-inscription. Elle est de nature à assurer une meilleure articulation entre la primo-inscription et la réévaluation à distance.

L'évaluation médico-économique lors du renouvellement d'inscription (5 ans après l'inscription) doit permettre de confirmer ou d'infirmer les hypothèses prises en compte dans la détermination du prix initial et de situer la place du produit dans la stratégie de prise en charge. Pour ce faire, des données nouvelles vont être générées. Elles proviennent des plans de gestion des risques (pharmacovigilance) pour ce qui concerne la fréquence et la nature des effets indésirables ou d'études post-inscription, inscrites dans la convention liant le CEPS et les industriels, pour ce qui concerne l'observance et la persistance, la population rejointe (par rapport à la population-cible), le bon usage (prescription hors autorisation de mise sur le marché [AMM] notamment), voire l'efficacité. En intégrant ces données, l'évaluation médico-économique peut contribuer à redéfinir le prix du bien de santé, à la hausse ou à la baisse. Elle peut aussi être utile pour édicter les recommandations de bonnes pratiques professionnelles.

Certains participants de la table ronde ont considéré la possibilité de réévaluation médico-économique avant l'échéance de réinscription (en cas d'arrivée d'un nouveau produit modifiant significativement les prises en charge, ou de générique d'un médicament important...) dans le cadre d'une évaluation de classe.

5. L'évaluation médico-économique : quelle interprétation ?

Comment doivent être interprétés les rapports coût/efficacité incrémentaux ? La question du choix d'un seuil d'acceptabilité est cruciale. Faut-il définir un seuil ? Comment ? Les participants à la

table ronde s'accordent pour rejeter l'idée d'un seuil absolu et unique. Dans le contexte français, un seuil ne serait pas utile. En effet, dès lors qu'on admet que l'évaluation économique ne conditionne pas l'accès au panier de biens et services remboursables, il ne s'agit pas de rendre une décision binaire (à l'instar de ce qui se passe eu sein du *National Health Service* [NHS] anglais) mais d'objectiver une éventuelle distorsion entre le prix revendiqué par l'industriel et le bénéfice attendu ou apporté par le produit aux patients et/ou à la collectivité (en présence d'externalités). À l'inverse, la fixation d'un seuil *a priori* pourrait avoir des effets délétères, notamment en générant un biais d'ancrage.

La proposition du groupe est de définir des valeurs de référence, ayant une fonction indicative et non normative, susceptibles d'évoluer dans le temps. Ces valeurs de références pourraient varier d'un domaine thérapeutique à l'autre, d'un contexte à l'autre (par exemple, selon la gravité/sévérité de la maladie, selon qu'il existe ou non des alternatives thérapeutiques), selon le niveau d'ASA/ASMR (dans la mesure où l'ASA/ASMR traduit la « désirabilité » sociale d'un nouveau produit par rapport à l'existant et prend en compte les critères précédents)...

Elles pourraient être définies sur une base historique, au regard des décisions passées (avec un risque de biais) ou par référence à des valeurs tutélaires, externes au monde de la santé (avec la question de la transposabilité).

Selon les participants à la table ronde, il faut que des travaux empiriques soient conduits rapidement pour définir ces valeurs de référence. À défaut, avec une pointe d'optimisme, la constitution d'une base de données publique rapportant les valeurs des rapports coût/efficacité incrémentaux des produits évalués peut conduire à l'initiation d'un processus d'apprentissage collectif faisant émerger ces valeurs de référence.

La prise en compte des dimensions non économiques relevant des compétences de la CEESP (sociologiques, juridiques, éthiques, de santé publique...) soulève des interrogations. La publication de guides méthodologiques spécifiques, à l'instar de ce qui a été fait pour l'évaluation économique,^[5] est de nature à lever un certain nombre d'incertitudes.

L'évaluation du fardeau de la maladie, s'il est utilisé comme référentiel pour la détermination des valeurs d'efficacité, pourrait impliquer la participation de jurys citoyens.

Finalement, il est rappelé que l'évaluation médico-économique ne constitue qu'un élément de détermination du prix et que le CEPS a pour fonction d'intégrer toutes les dimensions pertinentes évaluées (ASA/ASMR, évaluation médico-économique, équité, éléments de politique industrielle).

6. L'évaluation médico-économique : comment ?

L'ajout d'un volet médico-économique ne doit pas allonger les délais d'accès au marché. L'ensemble de la procédure doit rester contraint à 180 jours. Dans la mesure où la HAS a la charge de

l'évaluation médico-technique (Commission de la transparence [CT] ou Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé [CNEDIMTS]) et de l'évaluation économique (CEESP), il est important que le rôle des différentes commissions soit clarifié. Les industriels présents appellent de leurs vœux l'indépendance des deux procédures d'évaluation. Dans cette configuration « en parallèle », la coordination des travaux d'évaluation incomberait au Collège de la HAS.

Le risque de contradiction sur les attentes et les avis des deux commissions et de complexification de la prise de décision concernant le prix a longuement été discuté.

La table ronde recommande la tenue de rendez-vous précoces (idéalement avant la décision des études cliniques de phase 3) entre l'industriel et la CEESP permettant d'anticiper les attentes de la CEESP concernant notamment les comparateurs et les populations pertinentes. Dans la plupart des cas, l'avis de la CEESP complètera celui de la CT ou de la CNEDIMTS à partir d'une estimation du rapport coût/efficacité (opérationnalisation de la notion de coût d'opportunité).

Du point de vue procédural, les discussions ont porté sur la forme de l'avis de la CEESP qui doit être motivé, intelligible (pour l'ensemble des acteurs) et utile pour la prise de décision (du point de vue du CEPS).

La possibilité de rendez-vous réguliers (« autant que de besoin ») entre les industriels et la HAS est jugée utile, notamment dans la phase de montée en charge du dispositif. Ces rencontres doivent permettre de valider les choix méthodologiques tout au long de la réalisation de l'évaluation médico-économique (choix du/des comparateur(s), valorisation des coûts et calcul des *quality-adjusted life year* [QALY], options de la modélisation...).

Les participants de la table ronde recommandent d'associer l'ensemble des parties prenantes (CEESP, CEPS, industriels) à l'élaboration des modalités pratiques de la procédure d'évaluation.

Compte tenu du décalage temporel lié à la production de données et la gestion du stock des produits sur le marché, une période « transitoire » pragmatique de règles d'évaluation médico-économiques devrait être envisagée.

À l'issue de la table ronde, l'évaluation médico-économique apparaît comme un outil pertinent pour l'aide à la décision en matière de fixation du prix du médicament. Les participants de la table ronde ont cherché à situer la place de l'évaluation médico-économique vis-à-vis des processus de régulation en vigueur impliquant, dans leur rôle respectif, les commissions spécialisées de la HAS et le CEPS. L'interprétation des rapports coût/efficacité incrémentaux renvoie, selon les participants à la table ronde, à la définition de des valeurs de référence, susceptibles de varier selon le contexte et d'évoluer dans le temps, ayant une fonction indicative et non normative et non à un seuil d'efficacité unique.

Certaines questions demeurent à ce stade en suspens. Ces questions renvoient principalement à des aspects de procédure qui ne sont traités ni dans le décret, ni dans le guide méthodologique pour l'évaluation médico-économique de l'HAS.

Des travaux empiriques devraient être engagés sur deux questions importantes : 1) Qu'est-ce qu'un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie et 2) Quelles sont les valeurs de référence servant à l'interprétation des rapports coût/efficacité incrémentaux ?

Conflits d'intérêts. Aucun.

Abréviations. AMM : autorisation de mise sur le marché ; AMNOG : *Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittel Marktes* ; ASA : amélioration du service attendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; CEEPS : Commission d'évaluation économique et de santé publique ; CEPS : Comité économique des produits de santé ; CNEDIMTS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé ; CT : Commission de la transparence ; EME : évaluation médico-économique ; HAS : Haute autorité de santé ; LEEM : Les entreprises du médicament ;

NHS : *National Health Service* ; QALY : *quality-adjusted life year* ; SNIIRAM : système national d'informations inter régions d'Assurance maladie.

Références

1. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de Santé. <http://www.legifrance.gouv.fr>
2. Loi de finance de la Sécurité sociale pour 2012. <http://www.legifrance.gouv.fr>
3. <http://www.bmg.bund.de>
4. Accord-Cadre LEEM-CEPS du 25 septembre 2008. <http://www.leem.org>
5. Guide Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. <http://www.has-sante.fr>

Correspondance et offprints : *Benoit Dervaux*, DRCI, CHRU de Lille, 1 rue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex, France.
E-mail : benoit.dervaux@chru-lille.fr