

Université de Lille

Année Universitaire 2018/2019

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le

Par Melle Isabelle DELATTRE

Evaluation médico-économique : quel impact dans la détermination du prix
des produits de santé ?

Membres du jury :

Président : (Dr Philippe GERVOIS, Maître de conférence de l'Université, Professeur de Biochimie, Faculté de Pharmacie de LILLE)

Directeur, conseiller de thèse : (Mr Thomas MORGENROTH, Professeur agrégé de Droit, Professeur de droit et économie pharmaceutique – Faculté de Pharmacie de Lille)

Assesseur(s) : (Melle Marie FOURCROY, Docteur en Pharmacie)



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique

M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie

M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie

M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon Président de Jury, Monsieur Philippe Gervois

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse. Pour votre présence lors de cette soutenance et votre disponibilité, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur Thomas Morgenroth,

Vous m'avez fait l'honneur de vous intéresser à ce sujet et d'accepter la direction de cette thèse malgré des délais serrés. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance pour votre aide.

A Marie Fourcroy, membre du jury

Tu me fais l'honneur et le plaisir de participer au jury de cette thèse. Je te remercie pour ton accueil, ta présence et ton amitié depuis mes débuts chez Bayer.

A mes parents, mon frère et ma sœur,

Je vous remercie de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de mes études et de le faire encore aujourd'hui.

A mes très chers amis,

Merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble. Je remercie particulièrement mes très chères amies pharmaciennes sans qui mes années d'étude n'auraient pas été aussi sensationnelles.

Et enfin, à Sylvain, ma moitié,

Je te remercie de tout mon cœur, pour ton amour et ton soutien dans tous nos projets.

TABLE DES MATIERES

Table des matières	14
Liste des figures	16
Liste des tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	18
Introduction.....	20
1. Valorisation économique de l'innovation thérapeutique dans un contexte économique contraint en France	22
1.1. Etat des lieux de la consommation de biens et de soins médicaux (CSBM) de 1950 à nos jours	22
1.1.1. La CSBM	22
1.1.2. La part du médicament dans la dépense de la CSBM	25
1.2. Le médicament, variable d'ajustement dans la régulation des dépenses de santé.....	26
1.2.1. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale.....	26
1.2.2. L'innovation, driver des dépenses de santé.....	28
1.3. Modalités d'accès au marché en France : de l'autorisation sur le marché à la l'admission au remboursement d'un médicament.....	30
1.3.1. L'Autorisation de mise sur le marché.....	30
1.3.2. L'admission au remboursement.....	32
2. L'évaluation médico-économique en France	38
2.1. Généralités	38
2.1.1. Définition.....	38
2.1.2. Rappels historiques	38
2.2. La Commission d'évaluation économique et de santé publique.....	41
2.2.1. Composition et rôles	41
2.3. Principes généraux et choix structurants de l'analyse économique	41
2.3.1. Principes méthodologiques généraux.....	41
2.3.2. Les choix structurants de l'analyse médico-économique.....	45
2.3.3. Evaluation des résultats.....	46
2.3.4. Evaluation des coûts.....	48
2.3.5. Coûts directs.....	48
2.3.6. La modélisation.....	51
2.3.7. Gestion de l'incertitude	53
	14

2.4.	Analyse des avis d'efficience par la CEESP.....	55
2.4.1.	Conclusions de la CEESP sur l'efficience	56
3.	Utilisation de l'évaluation médico-économique dans le cadre de la négociation de prix.....	57
3.1.	Le Comité Economique des Produits de Santé	57
3.1.1.	Ses missions.....	57
3.2.	Les critères de fixation et de négociation du prix du médicament	58
3.2.1.	Un cadre fixé par la loi	58
3.2.2.	Prérogatives du CEPS en termes d'évaluation médico-économique	59
3.2.3.	Contribution des avis d'efficience à la négociation.....	61
3.2.1.	Place de l'évaluation médico-économique à l'étranger, notamment l'Angleterre	63
3.3.	Perspectives de l'utilisation de la médico-économie dans la prise de décision en Santé.....	64
4.	Conclusion.....	66
	Bibliographie.....	68

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Croissance annuelle moyenne en valeur de la CSBM et du PIB en % (Source : DREES, Comptes de la santé).....	24
Figure 2. Part de la CSBM dans le PIB et gain en espérance de vie de 1950 à 2015 (Source : DREES, Comptes de la santé).....	23
Figure 3. Structure de la CSBM en 2017 (Source : DREES 2017)	25
Figure 4. Taux de croissance annuels moyens des principaux postes de la CSBM, en valeur (en%) (source DREES).....	25
Figure 5. Procédures d'autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne ..	31
Figure 6. Du développement au remboursement du médicament	33
Figure 7. SMR attribués en 2017 pour tout ou partie des indications en première inscription ou pour une nouvelle indication (Source : rapport d'activité annuel de la HAS 2017).....	36
Figure 8. ASMR attribués en 2017 aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (Source : rapport d'activité annuel de la HAS 2017).....	37
Figure 9. Représentation d'une évaluation économique comparant une nouvelle stratégie, diagnostique ou thérapeutique, au standard de référence.....	43
Figure 10. Représentation graphique de l'utilité	47
Figure 11. Représentation graphique de la notion de QALY	48
Figure 12. Arbre de décision présentant le risque d'événements thromboemboliques après chirurgie chez des patients sous HBPM et chez des patients ayant une prophylaxie seule. (Source : lanuzzi et al. Gastrointest Surg (2014)).....	52
Figure 13. Structure théorique d'un modèle de Markov	52
Figure 14. Diagramme de Tornado ((Source : avis d'efficacité KADCYLA 11/03/2014)	54
Figure 15. Courbe d'acceptabilité du trastuzumab versus lapatinib + capecitabine (Source : avis d'efficacité Kadcylla 11/03/2014).....	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Structure de financement de la CSBM de 2008 à 2017 (en %) (Source : DREES, Comptes de la santé)	24
Tableau 2. Economies attendues en 2019 (en millions €) (Source : PLFSS 2019) ...	27

LISTE DES ABREVIATIONS

AME	Aide Médicale d'Etat
AMM	Autorité de Mise sur le Marché
ASA	Amélioration du Service Attendu
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CSBM	Consommation de Soins et de Biens Médicaux
CT	Commission de la Transparence
DCS	Dépense Courante de Santé
DGTPE	Direction Générale du Trésor et de la Politique Economique Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DREES	Statistiques
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EME	Evaluation Médico-Economique
HAS	Haute Autorité de Santé
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
NICE	<i>National Institute for health Care Excellence</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxe
PIB	Produit Intérieur Brut
QALY	<i>Quality Adjusted Life Year</i>
RDCR	Ration Différentiel Coût Résultat
SMR	Service Médical Rendu
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

La contrainte financière pèse de plus en plus fortement sur le système de santé en France. Afin de répondre à cette problématique, de nombreuses mesures de régulation des dépenses de santé ont été menées, notamment au travers du développement des génériques, du déremboursement et de baisses de prix des médicaments.

Devant ce besoin croissant de rationalisation des ressources affectées à la santé, les autorités ont fait le choix de développer les Evaluations Médico-Economiques (EME) afin de croiser les objectifs d'amélioration de la santé et la contrainte en termes de moyens financiers mobilisables. Ainsi, la notion d'efficience a été introduite par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2012 au travers d'un décret d'application publié le 2 octobre 2012. Cette évaluation médico-économique a été confiée à la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) de la Haute Autorité de Santé (HAS).

De façon schématique, l'évaluation médico-économique a pour objectif de conditionner l'usage d'un bien ou d'un service médical, voire de son accès au marché, à une condition d'efficience minimale. C'est la perspective du *National Institute for health Care Excellence* (NICE) en Angleterre, qui a élaboré une norme de coût minimal par année de vie sauvée (pondérée par la qualité) de l'ordre de 30 000 livres.

Le financement d'un bien ou d'un service médical dont le ratio cout-efficacité dépasse nettement cette norme est considéré comme un gaspillage de ressources publiques. Cet usage relativement radical de l'EME est assez peu répandu dans le monde en dehors du cas emblématique du Royaume-Uni et de pays comme l'Australie et l'Ecosse.

En France, depuis 2012, l'évaluation médico-économique fait partie des critères considérés dans la négociation des prix administrés qui intervient entre les industriels et les autorités de Santé au moment de la mise sur le marché du produit de santé. L'objectif des autorités, notamment la CEESP et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est de s'assurer que le prix octroyé est proche d'un prix d'efficience, jugé acceptable au regard des pratiques existantes, sans que soit défini un seuil d'efficience ou que la condition d'efficience ne soit impérative. Cela entre dans le cadre du principe de « *value based pricing* » qui veut que le prix d'un produit ou d'un service de santé reflète sa valeur ajoutée thérapeutique.

Dans le cadre de ce travail, nous commencerons par rappeler dans un premier temps comment les produits de santé accèdent au marché dans un contexte économique contraint par des dépenses de santé qui pèsent de plus en plus fortement sur le système de santé en France.

Dans un deuxième temps, nous présenterons comment et pourquoi l'évaluation médico-économique a été introduite en France. Nous verrons également les principes généraux et les choix structurants de l'évaluation médico-économique qui permettent d'interpréter ces analyses.

Enfin nous rappellerons les principes régissant la négociation de prix des médicaments remboursables en France et nous intéresserons à la place de l'évaluation médico-économique dans cette procédure particulière de fixation de prix.

1. VALORISATION ECONOMIQUE DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE DANS UN CONTEXTE ECONOMIQUE CONTRAINT EN FRANCE

1.1. Etat des lieux de la consommation de biens et de soins médicaux (CSBM) de 1950 à nos jours

1.1.1. La CSBM

Les comptes nationaux examinent chaque année le montant, la structure et la croissance des dépenses consacrées à la production de services de santé, notamment par l'intermédiaire de La Consommation de Soins et de Biens Médicaments, agrégat principal de la Dépense Courante de Santé (DCS).

Cet indicateur représente la valeur totale des biens et services consommés en France (soins hospitaliers, soins de ville, transports de malades, consommation de médicaments et autres biens médicaux) par les assurés sociaux et les personnes prise en charge par l'Aide Médicale d'Etat (AME).

Celle-ci s'est élevée en 2017 à 199,3 Md€ d'euros, soit 2 977€ par habitant¹.

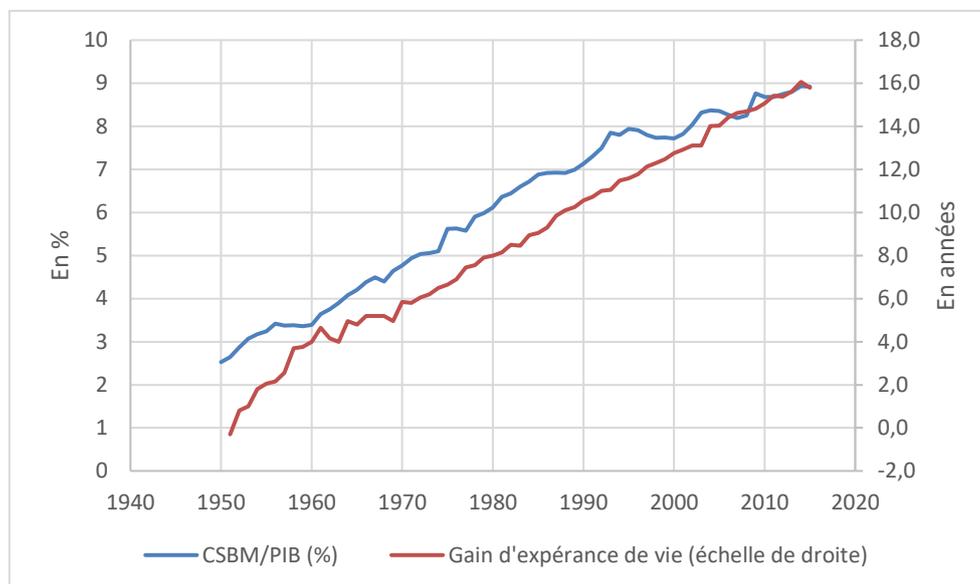
La dépense courante de santé (incluant la CSBM, les soins de longue durée, les indemnités journalières ...) s'établit quant à elle en 2017 à 271,1 Md€ d'euros, ce qui représente 11,8% du Produit Intérieur Brut (PIB). Ainsi, la dépense de santé en part de PIB est parmi les plus élevées de l'Union européenne, à un niveau supérieur de 1 à 2 points à la moyenne de l'UE-15 mais reste loin derrière les Etats-Unis qui ont une dépense courante de santé qui s'élève à 17% de leur PIB.

La progression de la CSBM a connu un rythme accru jusqu'au début des années 1980, période marquée par l'augmentation de la demande et de l'offre de soins et le développement conjoint de la Sécurité Sociale. En 67 ans, la part de la CSBM dans la richesse nationale a été multipliée par 3,5 passant de 2,5% du PIB à 8,7% en 2017.

Au cours de cette période, ces dépenses de santé ont crû en valeur de 10,0% par an en moyenne, tandis que le PIB progressait de 7,9% par an.

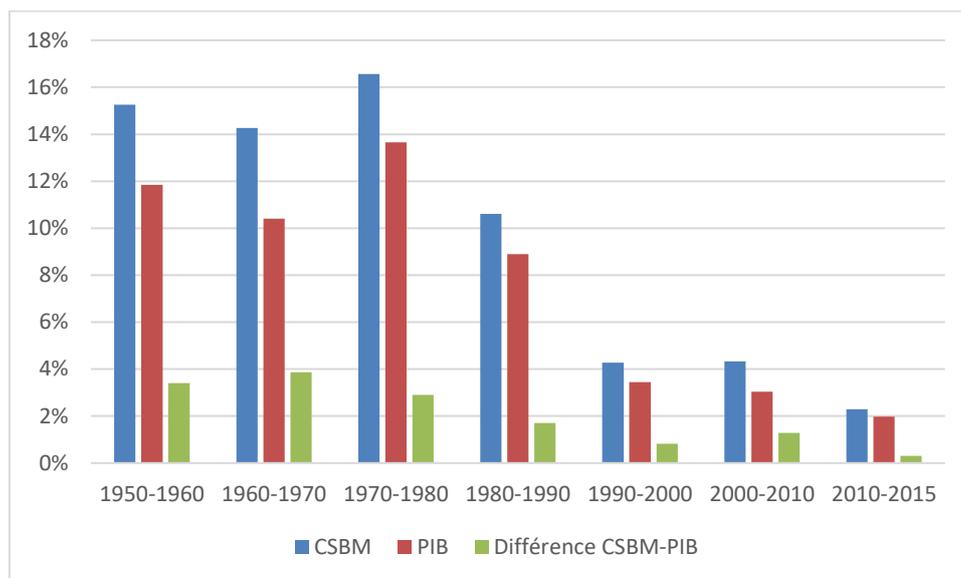
Il est important de souligner que cette croissance des dépenses s'est accompagnée d'une amélioration de l'état de santé de la population : l'espérance de vie ayant progressé, de seize années de 1950 à 2017.²

Figure 1. Part de la CSBM dans le PIB et gain en espérance de vie de 1950 à 2015 (Source : DREES, Comptes de la santé)



La croissance de la CSBM s'est peu à peu ralentie de 1980 à 2017, en particulier celle des soins hospitaliers avec la création de mesures telles que la création de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) en 1997 destinées à mieux maîtriser les dépenses du système de soins. Depuis 2000, la croissance de la CSBM s'est ralentie passant d'un taux de 5 à 6% à un taux inférieur à 3% en 2013, et de 1,7% en 2017. Ainsi, l'écart de taux de croissance entre santé et PIB s'est considérablement réduit, comme le montre le graphique ci-après

Figure 2. Croissance annuelle moyenne en valeur de la CSBM et du PIB en % (Source : DREES, Comptes de la santé)



En 2017, la CSBM est financée à 78% par la Sécurité Sociale, à 13% par les organismes complémentaires et la part du reste à charge direct des ménages poursuit son mouvement de baisse depuis 2008 pour s'établir à 7,5%. Le reste à charge des ménages est constitué en majorité par la dépense du médicament, celle-ci représentant plus d'un tiers de leurs dépenses nettes de santé.

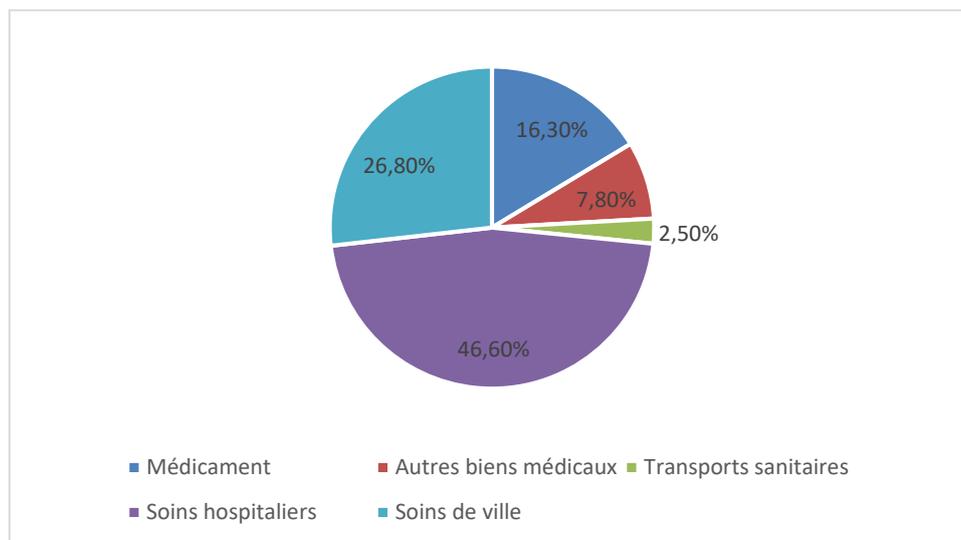
Tableau 1. Structure de financement de la CSBM de 2008 à 2017 (en %) (Source : DREES, Comptes de la santé)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Ensemble de la CSBM										
Sécurité Sociale	76,2	76,3	76,3	76,2	76,3	76,6	77,1	77,3	77,5	77,8
Etat, CMU-c	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5
Organismes complémentaires	13,2	13,3	13,4	13,7	13,7	13,7	13,4	13,4	13,4	13,2
Ménages	9,4	9,2	9	8,9	8,7	8,3	8,1	7,9	7,6	7,5

1.1.2. La part du médicament dans la dépense de la CSBM

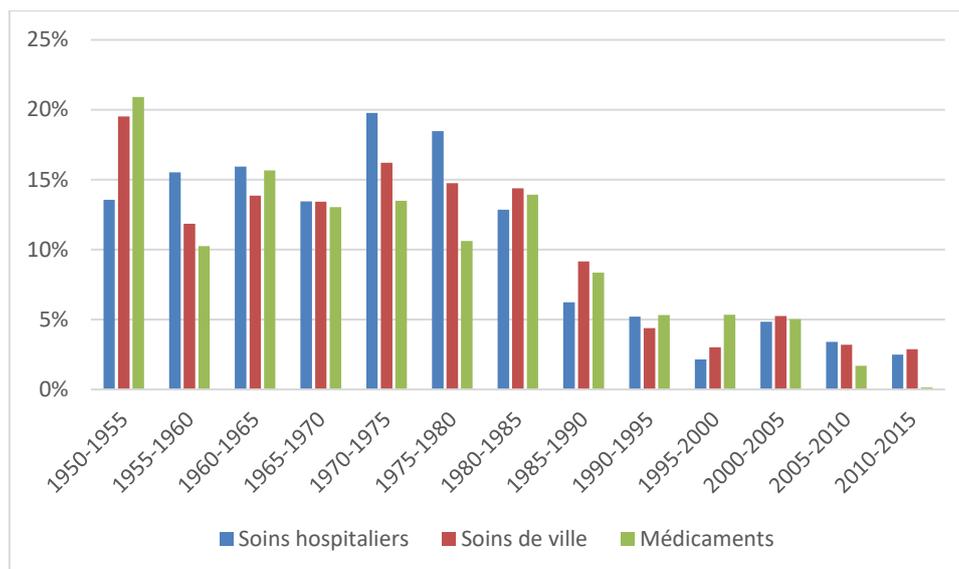
Parmi les postes composant la CSBM, les dépenses hospitalières représentent la part la plus importante avec 92,8 Md€ d'euros en 2017 (soit 46,6% de la CSBM), suivis des soins de ville avec 53,4 Mds€, des médicaments avec 32,6 Mds€, des autres biens médicaux (15,5Mds€) et des transports sanitaires (5 Mds€).

Figure 3. Structure de la CSBM en 2017 (Source : DREES 2017)



Après avoir connu une évolution dynamique, les dépenses de médicaments ont considérablement ralenti ces dernières années. En effet, les politiques menées en matière de baisses de prix et de développement des génériques ainsi que la maîtrise médicalisée ont conduit à modérer les dépenses de ce poste et depuis 2011, la croissance en valeur du médicament est proche de 0%.

Figure 4. Taux de croissance annuels moyens des principaux postes de la CSBM, en valeur (en%)
(source DREES)



1.2. Le médicament, variable d'ajustement dans la régulation des dépenses de santé.

1.2.1. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale³

Afin de mieux contrôler et limiter la dynamique de croissance des dépenses de santé, des réformes ont été élaborées pour œuvrer à la construction d'une régulation des dépenses basée sur le principe d'un plafonnement, a priori, des dépenses.

La loi de financement de la Sécurité sociale est une loi créée par la révision de la Constitution du 22 février 1996. Elle détermine les conditions nécessaires à l'équilibre financier de la Sécurité Sociale et fixe les objectifs de dépenses des régimes obligatoires en fonction des prévisions de recettes.

Parmi les éléments clés figurant dans une LFSS, il convient de citer l'ONDAM (Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie). C'est l'objectif de dépenses à ne pas dépasser en matière de soins de ville (incluant le médicament) et d'hospitalisation, fixé chaque année par la LFSS.

L'ONDAM ne constitue pas un budget mais plutôt un indicateur de maîtrise des dépenses de santé. Cet objectif n'est pas limitatif, le remboursement des prestations

est effectué tout au long de l'année, même si les dépenses sont plus importantes que prévues initialement.

Le gouvernement décline ainsi des « enveloppes » affectées aux soins hospitaliers, aux établissements médico-sociaux et à la médecine ambulatoire. Cette dernière est subdivisée en deux sous-parties : les honoraires gérés par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), et les prescriptions, constituée à 60% par les dépenses de remboursement de médicaments et gérées par l'Etat.

Ainsi, depuis sa mise en œuvre en 1997, l'ONDAM a été systématiquement dépassé jusqu'en 2010. Depuis cette date, il est sous-exécuté, c'est-à-dire que les dépenses constatées sont inférieures à celles qui avaient été initialement prévues.

L'ONDAM de l'ensemble des régimes obligatoires de l'assurance maladie a été fixé pour 2019 à 200,3 Md€ d'euros, soit une progression de 2,5 % par rapport à 2018. Afin d'aboutir à cet objectif de dépenses, un montant global d'économies de 3,8 Md€ est nécessaire, dont plus de 1 Md€ d'économies attendues sur la régulation du prix du médicament⁴.

Bien que la part du médicament/dispositif médical représente « seulement » 17% des dépenses de santé, il est demandé aux industriels de contribuer à hauteur de près de 40% des économies attendues dans le cadre de l'ONDAM. Les médicaments et dispositifs médicaux deviennent ainsi l'une des principales variables d'ajustement des dépenses⁵.

Tableau 2. Economies attendues en 2019 (en millions €) (Source : PLFSS 2019)

Structuration de l'offre de soins	910
Actions sur les tarifs des produits de santé et remises	1360
<i>Prix nets des médicaments en ville</i>	<i>700</i>
<i>Evolution des prix nets des médicaments de la liste en sus</i>	<i>260</i>
<i>Prix nets des dispositifs médicaux en ville</i>	<i>150</i>
<i>Evolution des prix nets des dispositifs médicaux de la liste en sus</i>	<i>50</i>
<i>Remises sur nouveaux produits</i>	<i>200</i>
Pertinence et qualité des actes et des produits de santé	895
Pertinence et efficacité des prescriptions d'arrêts de travail et de transports	335
Contrôle et lutte contre la fraude	90
Autres mesures	240
TOTAL ONDAM	3830

1.2.2. L'innovation, driver des dépenses de santé

L'innovation, c'est-à-dire l'avancée des connaissances médicales, le progrès technique, est considérée comme le premier déterminant de la croissance des dépenses de santé d'après une étude de la Direction Générale du Trésor et de la Politique Economique (DGTPE)⁶.

C'est avant tout parce que c'est un secteur innovant que l'industrie de la santé est une industrie en croissance. Le progrès permet à la fois de mieux diagnostiquer des pathologies et de mieux les soigner, ce qui en même temps suscite de nouveaux besoins de soins et offre de nouvelles thérapeutiques pour y répondre. Les deux autres facteurs qui entretiennent le dynamisme des dépenses de santé sont le vieillissement de la population et l'augmentation du niveau de vie dans les pays en développement. Néanmoins, la relation entre vieillissement et dépenses de santé est complexe puisque si l'espérance de vie augmente, c'est aussi car les dépenses de santé sont plus élevées.

L'industrie pharmaceutique qui commercialise ces nouveaux traitements considérés comme innovants, se détache depuis quelques années de son modèle économique fondé sur les *blockbusters* ; ces molécules dont les ventes dépassent le milliard. Ce modèle qui ciblait de grande population à un prix « raisonnable » et permettait une optimisation du chiffre d'affaire notamment grâce au volume de vente est en train de changer pour laisser place à des produits de plus en plus issus des biotechnologies. Ces produits biologiques, à la valeur ajoutée considérable, ciblent des populations étroites et obtiennent des prix plus élevés. L'innovation est devenue le facteur clé de réussite des laboratoires et aujourd'hui, plus de 50% des médicaments en développement sont des produits biologiques.

Le médicament est un bien de consommation atypique confronté à deux perspectives qui s'opposent : sa part dans les dépenses de santé impose une régulation alors que l'enjeu thérapeutique des innovations est capital pour la santé publique. Bien industriel par ailleurs, il est soumis à des contraintes de rentabilité ; le prix d'un médicament doit notamment lui permettre de financer le coût de sa recherche.

Ainsi, de façon récurrente, le prix des médicaments et sa prise en charge est devenu l'un des sujets les plus débattus en ce qui concerne l'industrie pharmaceutique en France mais aussi à l'échelle internationale⁷.

En 2014, la spécialité SOVALDI®, indiquée dans le traitement de l'Hépatite C et commercialisée par le laboratoire GILEAD a fait la une de la presse internationale au moment de sa commercialisation. Ce traitement curatif très innovant puisqu'il permet d'éradiquer la maladie a fait scandale en France, mais aussi en Allemagne et aux Etats-Unis, en cause : son prix.

Les campagnes médiatiques se sont par la suite succédées⁸. En 2016, 110 oncologues de la Ligue contre le cancer, puis Médecins du monde ont placé la question du prix des anti-cancéreux au centre du débat, se focalisant sur le mouvement de hausse des prix et les critères de fixation retenus, mais masquant aussi d'autres éléments structurants de la régulation de la dépense de médicament ainsi que les économies potentielles pouvant être réalisées dans d'autres parties du système de soins grâce à ces thérapies innovantes (notamment grâce à des réductions des hospitalisations par exemple).

En 2015, l'Assurance Maladie dans son rapport destiné à la Ministre, Mme Touraine, soulignait que « *Pour la première fois, la question de l'accès à l'innovation médicamenteuse s'est posée non pas pour des pays en développement ou émergents, mais pour les pays les plus riches. Cette situation inédite a nourri des débats sur la légitimité des niveaux de prix demandés par les industriels, sur les marges de manœuvre des gouvernements, sur les possibilités d'agir à l'échelon européen...* »⁹.

La question du prix du médicament renvoie à des intérêts stratégiques a priori difficiles à concilier. D'un point de vue industriel, les prix de vente sont non seulement liés à des contraintes de rentabilité lui permettant de financer le coût de sa recherche mais aussi à des contraintes liées à l'emploi et aux investissements d'industries soumises à une sévère concurrence internationale. Par ailleurs, les prix des médicaments affectent parallèlement les rémunérations de certains professionnels de santé.

Pour les pouvoirs publics, l'enjeu est donc triple :

- permettre au plus grand nombre d'accéder en toute sécurité à des médicaments améliorant la santé ou le bien-être, grâce à un prix et un remboursement adapté ;
- soutenir une filière industrielle pourvoyeuse d'emplois et d'excédents commerciaux ;

- respecter l'équilibre des finances publiques dans un contexte particulièrement contraint.

De la diversité de ces intérêts découle un processus de fixation du remboursement et des prix particulièrement complexe, alliant de façon plus ou moins formalisée ces différentes dimensions touchant à l'efficacité, à la sécurité – et désormais à l'efficience – des médicaments, mais aussi à l'emploi, à l'innovation, à l'approvisionnement des marchés et aux rémunérations de certains acteurs.

1.3. Modalités d'accès au marché en France : de l'autorisation sur le marché à la l'admission au remboursement d'un médicament.

1.3.1. L'Autorisation de mise sur le marché

En France, la première étape pour pouvoir commercialiser un médicament, est d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par une autorité compétente selon des standards et des procédures parfaitement définis¹⁰.

Cette AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. Aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM.

Pour les nouveaux médicaments destinés à être commercialisés dans plusieurs pays, l'accès au marché est communautaire dans l'Union européenne, depuis le 1er janvier 1998, soit par la voie de :

- La procédure centralisée¹¹, qui est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, et optionnelle pour les nouvelles substances actives. La procédure centralisée permet d'obtenir une autorisation valable d'emblée pour tous les pays membres de l'Union Européenne. Le laboratoire dépose son dossier auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).
- La procédure de reconnaissance mutuelle¹². Le laboratoire dépose son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres. Une fois

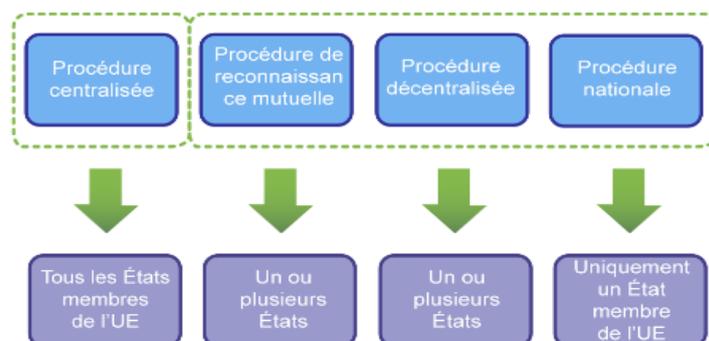
l'autorisation initiale accordée dans cet Etat membre, elle peut être étendue aux autres Etats membres.

- La procédure décentralisée¹³. Le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un état choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps.

La procédure nationale est de moins en moins utilisée : elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national, ce qui représente un nombre limité de médicaments. Elle continue par ailleurs à s'appliquer pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national.

Une fois l'AMM obtenue, l'accès au marché et la fixation du prix du médicament relèvent de la souveraineté des Etats membres de l'Union Européenne et c'est l'industriel qui demande que sa spécialité fasse l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie.

Figure 5. Procédures d'autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne



1.3.2. L'admission au remboursement

En France, avant l'admission au remboursement décidée *in fine* par le ministre de la santé, la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) instruisent de façon successive le dossier du médicament candidat dans un délai de 180 jours. Ce délai est imposé par la directive européenne n°89/105/CEE, dite de transparence, du 21 décembre 1988.

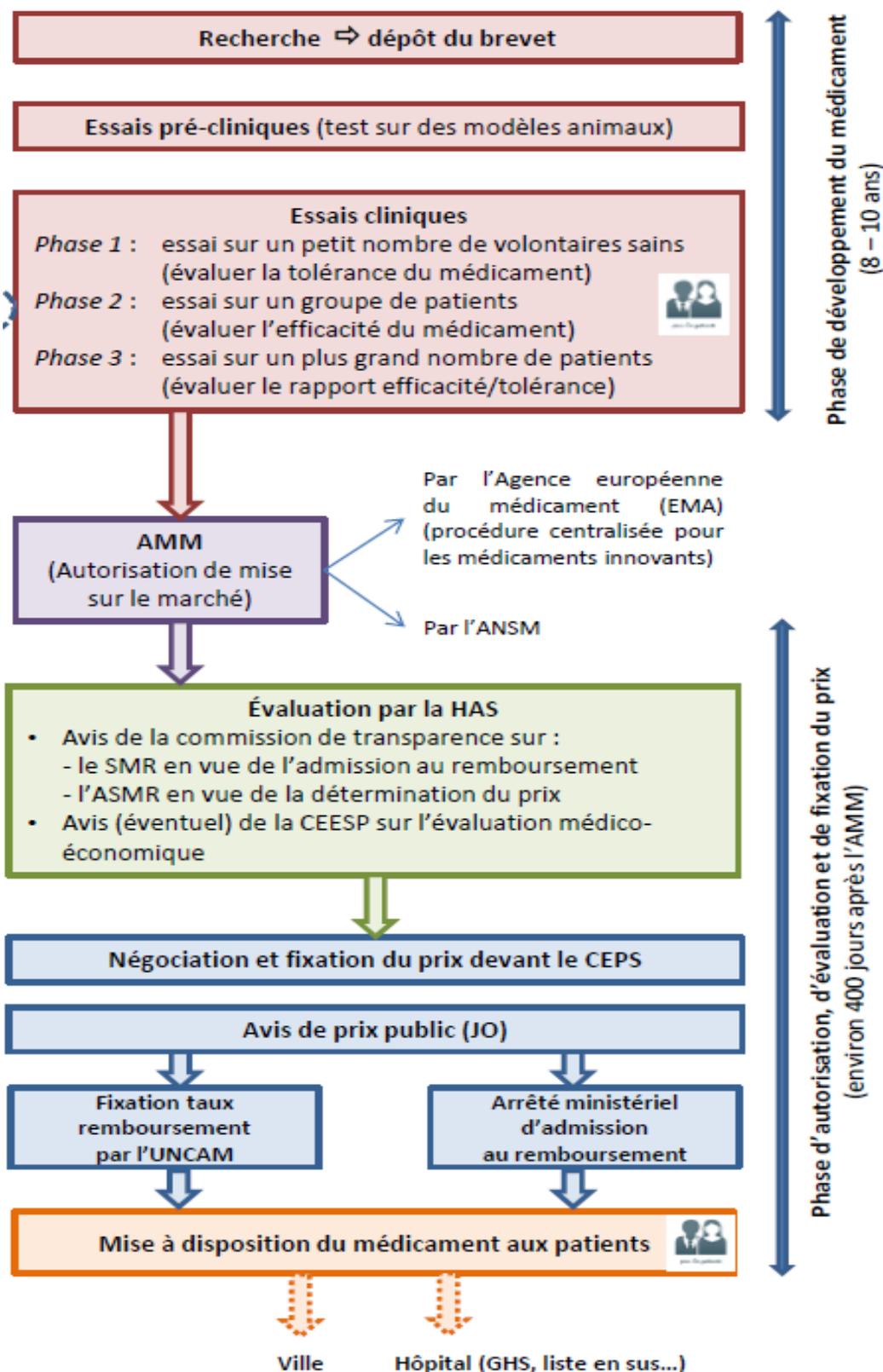
En pratique ces délais ne sont pas respectés, puisqu'en 2018 le délai moyen d'accès au marché d'un médicament était d'environ 457 jours¹⁴.

La procédure de remboursement et de prix est divisée en 4 phases placées chacune sous la responsabilité d'une autorité publique :

1. l'évaluation médico-scientifique et médico-économique conduites par les différentes commissions de la HAS ;
2. la négociation du prix avec le CEPS ;
3. la fixation du taux de remboursement déterminé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) ;
4. l'inscription sur la liste des spécialités remboursables après décision du Ministère de la Santé

Le décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurés sociaux a permis de poser les jalons de l'évaluation en stipulant que « *ne peuvent être inscrits [sur la liste des médicaments remboursés ou pris en charge par les organismes de sécurité sociale] que les médicaments qui présentent une efficacité et qui sont présumés apporter une amélioration de la thérapeutique ou une économie dans le coût du traitement* »¹⁵.

Figure 6. Du développement au remboursement du médicament



1.3.2.1. La Commission de la Transparence responsable de l'évaluation médico-scientifique

La demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux (médicament de ville) et aux collectivités (médicament à usage hospitalier), conditions obligatoires préalables à la commercialisation, revient à l'exploitant de l'AMM qui dépose un dossier à la Commission de la Transparence (CT). Il s'agit d'une autorité publique indépendante à caractère scientifique, dotée de la personnalité morale, et disposant de l'autonomie financière²⁷.

1.3.2.2. Composition et rôles

La Commission de la Transparence est une des 7 commissions de la HAS, elle a plusieurs missions régaliennes définies par la loi.

La CT est composée de 26 membres, professionnels de santé en exercice, dont les missions sont décrites dans son règlement intérieur¹⁶ :

- rendre un avis sur les demandes d'inscription, de renouvellement d'inscription ou de modification des conditions d'inscription d'un médicament sur les listes prévues des médicaments remboursables.
- réévaluer le service médical rendu (SMR) des médicaments remboursables, par classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique, notamment lorsqu'un nouvel entrant est susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures.
- préparer et mettre à jour, à la demande du collège, des fiches sur le bon usage des médicaments.
- établir les fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises.
- se prononcer sur toute question touchant à la consommation, au remboursement, à la prise en charge et aux conditions d'utilisation des médicaments.

Les destinataires des avis de la CT sont les acteurs de la décision : le CEPS (prix du médicament), l'UNCAM (taux de remboursement) et le Ministère de la Santé (publication de la prise en charge au Journal Officiel).

Sont également destinataires, les acteurs impliqués dans le bon usage du médicament, soit le laboratoire exploitant qui le commercialise, les professionnels de santé, les patients qui le consomment et les citoyens (dans un cadre de prévention).

1.3.2.3. Les critères d'évaluation de la Commission de la Transparence

- **Le Service Médical Rendu**

Parmi ses missions, la Commission de la Transparence doit se prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la solidarité nationale et leur agrément aux collectivités via un critère d'évaluation défini, le Service Médical Rendu ou SMR.

En cas d'avis favorable à la prise en charge, une autre mission de la CT est d'évaluer si le médicament apporte ou non un progrès, une valeur ajoutée par rapport à l'existant et de quantifier cette potentielle valeur ajoutée en utilisant un second critère réglementaire : l'Amélioration du Service Médical Rendu ou ASMR.

La Commission de la Transparence évalue ainsi la place du médicament dans la stratégie thérapeutique au travers de deux indicateurs :

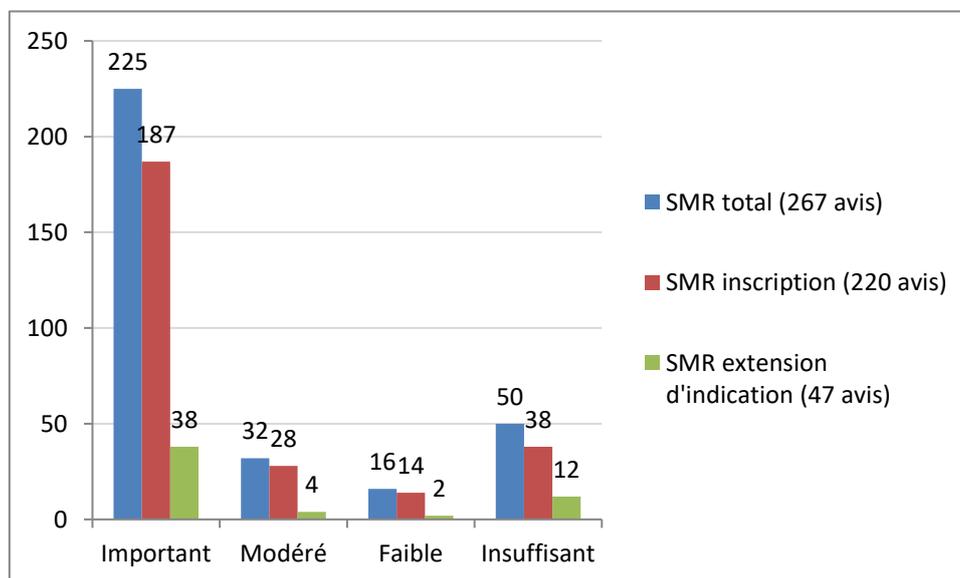
- le SMR qui mesure, pour chaque indication du produit, la valeur thérapeutique « absolue » du médicament ; en considérant :
 - la gravité de la pathologie,
 - l'efficacité et les effets indésirables du médicament,
 - le caractère curatif ou symptomatique du produit
 - son importance en termes de santé publique.
- l'impact sur la santé publique (ISP) qui prend en compte la taille de la population touchée par les indications du produit (population cible) mais également son impact sur l'organisation des soins.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent. Conjugué à la gravité de la pathologie, le SMR détermine le taux de remboursement des médicaments ambulatoires. La notion de SMR « insuffisant » ne signifie pas que le produit est inefficace mais que sa prise en charge par la solidarité nationale, c'est-à-dire le remboursement n'est pas prioritaire¹⁷.

Figure 7. SMR attribués en 2017 pour tout ou partie des indications en première inscription ou pour une nouvelle indication (Source : rapport d'activité annuel de la HAS 2017)

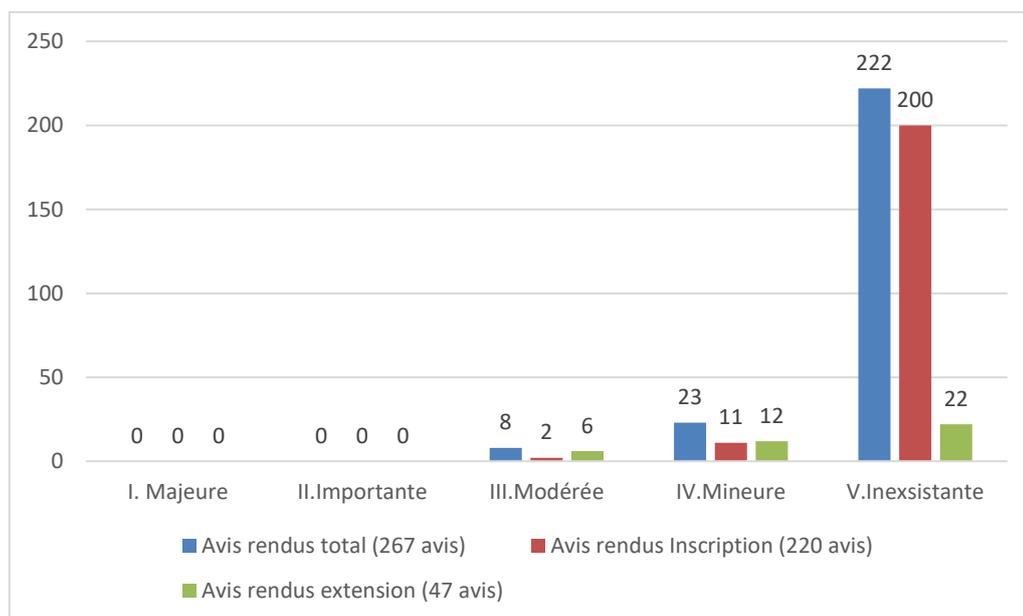


- **L'Amélioration du Service Médical Rendu**

L'ASMR mesure le progrès thérapeutique ou la valeur ajoutée apportés par le médicament. Cette appréciation est portée sur chacune des indications thérapeutiques définies au moment de l'AMM. En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- ASMR I, majeure
- ASMR II, importante
- ASMR III, modérée
- ASMR IV, mineure
- ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Figure 8. ASMR attribués en 2017 aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (Source : rapport d'activité annuel de la HAS 2017)



2. L'ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN FRANCE

2.1. Généralités

2.1.1. Définition

Appliquée au domaine de la santé, l'évaluation économique met en regard les résultats attendus d'une intervention de santé avec les ressources consommées pour la produire. Cela suppose que les interventions de santé soumises à la décision publique soient comparées, sur la base de leurs résultats et de leurs coûts respectifs.

L'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, au service des décideurs en vue d'une allocation optimale des ressources. On parle alors de recherche de l'efficience.

2.1.2. Rappels historiques

La dimension économique dans l'évaluation d'un produit de santé apparaît dans l'esprit du législateur en 2004, au moment de la création de la HAS, la loi du 13 août 2004 précisant que la HAS « *évalue d'un point de vue médical et économique les produits, actes, prestations et technologie de santé, en vue de leur admission au remboursement* ».

Toutefois, c'est en 2008 seulement, que le terme « médico-économique » apparaît et cette démarche est confortée par la loi du 9 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008 qui introduit de nouvelles missions pour la HAS « *dans le cadre de ses missions la Haute Autorité de santé émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescriptions ou de prise en charge les plus efficaces* ».

L'objectif est de donner à la HAS la compétence lui permettant de recommander les stratégies les plus efficaces permettant une meilleure allocation des dépenses de l'assurance maladie. A l'instar de ses homologues, le NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) au Royaume-Uni et l'IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) en Allemagne, la HAS peut donc émettre

des avis médico-économiques dans une logique « stratégie de santé ». Pour cela, la HAS se dote, le 1^{er} juillet 2008 d'une instance spécifique : la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP).

Néanmoins, les avis de la CEESP ont un impact limité, puisque le gouvernement précise que l'avis médico-économique doit rester distinct des recommandations formulées par la HAS.

2.1.2.1. Le décret de 2012, l'évaluation médico-économique devient le 4^{ème} déterminant du prix

La mission d'évaluation médico-économique de la HAS prend une nouvelle dimension avec la LFSS 2011 qui introduit l'évaluation médico-économique comme étant le 4^{ème} déterminant du prix du médicament (en sus de la valeur clinique, du prix des médicaments comparables et des volumes de vente).

Pour le gouvernement, ce changement dans l'évaluation est devenu impératif à partir de la fin de l'année 2011, de plus en plus de médicaments arrivant sur le marché à des prix élevés, ciblant des populations cibles importantes et faisant craindre, par conséquent, des impacts budgétaires de plus en plus élevés. Un exemple significatif est représenté par l'arrivée du SOVALDI® en 2014, suivi des autres médicaments antiviraux d'action directe dans l'hépatite C, mettant en péril la soutenabilité financière du système de Santé.

L'évaluation médico-économique des médicaments résulte donc d'abord de la volonté des autorités de Santé de donner au CEPS des éléments scientifiques pour lui permettre de définir avec les industriels ce qui est appelé aujourd'hui le "juste prix".

La CEESP se voit ainsi reconnaître un statut légal identique à celui des commissions médicales de la HAS en 2012 et est chargée « *d'établir et de diffuser des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces* ».

- Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé¹⁸

Le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 modifie donc considérablement les conditions d'accès au marché des biens de santé particulièrement coûteux et innovants en requérant une évaluation médico-économique pour toute inscription ou renouvellement d'inscription de médicaments dès lors que les deux conditions suivantes sont remplies :

- la revendication d'une amélioration du service médical rendu de niveau I (majeure), II (importante) ou III (modérée) ;
- un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles ou encore sur les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.

2.1.2.2. La décision du 18 septembre 2013 vient préciser la notion d'impact économique significatif¹⁹

La décision n° 2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du Collège de la Haute Autorité de Santé a apporté une précision quant à la notion d'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, mentionnée dans le décret 2012-1116.

Ainsi, une évaluation est requise dès lors que le chiffre d'affaires TTC prévisionnel après deux ans de commercialisation pour les primo-inscriptions et le chiffre d'affaires TTC constaté pour les réinscriptions est supérieur ou égal à vingt millions d'euros annuels, toutes indications confondues.

En revanche, pour les produits dont le brevet tombe dans le domaine public ainsi que pour les produits engagés dans des baisses de prix prévues conventionnellement, le Collège de la HAS considère qu'une évaluation n'est pas nécessaire.

Depuis 2012, les procédures relatives au remboursement ou au renouvellement d'inscription d'un produit de santé en France prévoient donc un avis de la CEESP, en amont des décisions du CEPS qui déterminent le prix. Cet avis est produit en parallèle de l'évaluation médico-scientifique réalisée par la CT.

L'évaluation médico-économique est principalement utilisée en France dans le cadre de l'inscription au remboursement d'un produit de santé ou d'une extension d'indication (dans 70% des cas).

2.2. La Commission d'évaluation économique et de santé publique

2.2.1. Composition et rôles

La CEESP est composée de 33 membres choisis par le collège de la HAS pour leur compétence dans le domaine de l'évaluation économique et de la santé publique. Ils sont issus d'horizons géographiques, professionnels et disciplinaires variés : économistes, cliniciens, épidémiologistes, spécialisés en santé publique, sciences humaines et sociales, représentants d'associations de patients et d'usagers.

Cette commission intervient donc dans deux types de situations :

- pour apporter une dimension médico-économique à des recommandations de la HAS sur des pratiques et des stratégies thérapeutiques et sur leurs conditions ;
- pour apprécier l'efficacité d'un produit de santé dans le cadre de la procédure suivie pour en négocier le prix.

2.3. Principes généraux et choix structurants de l'analyse économique

2.3.1. Principes méthodologiques généraux

2.3.1.1. La mesure de l'efficacité

L'EME permet de choisir entre plusieurs interventions celle qui permettra de maximiser l'état de santé d'une population dans la limite des ressources financières disponibles. Autrement dit, dans une perspective 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.

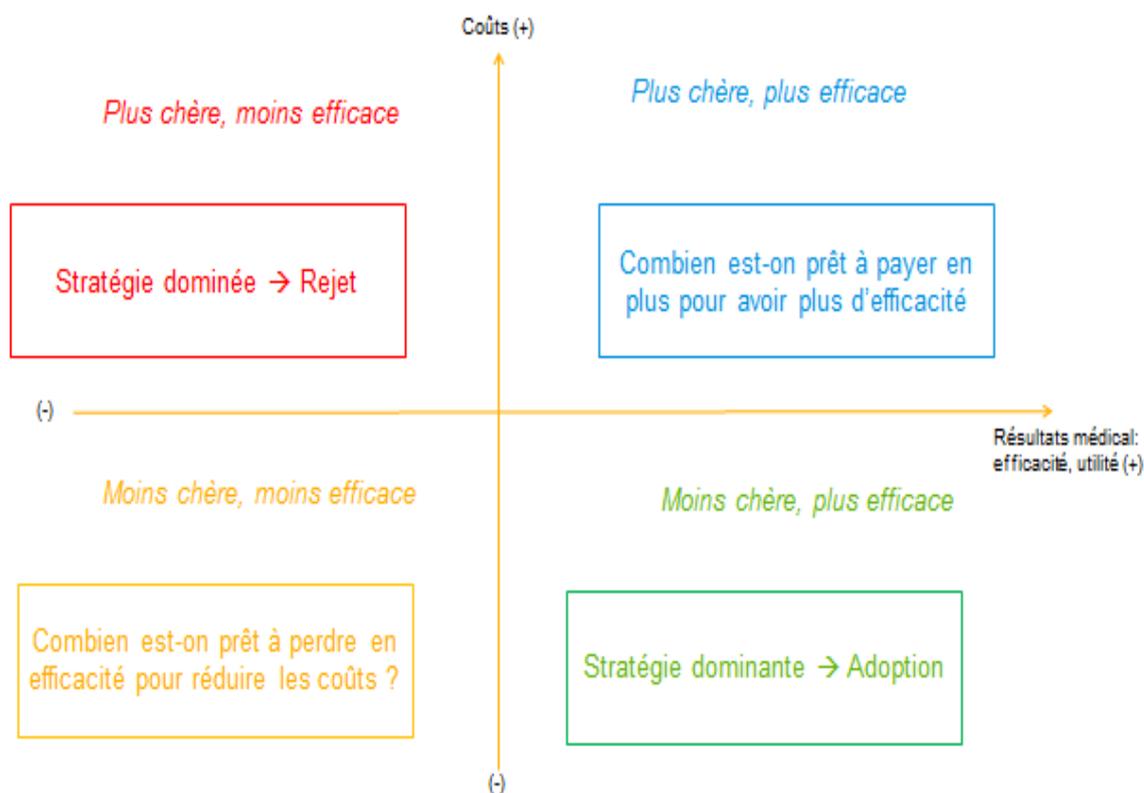
Cette évaluation est par définition comparative et repose sur l'estimation des coûts et des résultats moyens des interventions comparées. Ces paramètres permettent de calculer, *in fine*, le ratio d'efficacité qui représente la différence de coût pour le gain d'une unité d'efficacité supplémentaire (une année de vie par exemple) avec l'intervention évaluée de façon comparative à l'intervention de référence.

Les différentes interventions sont représentées dans un plan où l'axe des abscisses représente le résultat médical ou l'efficacité et celui des ordonnées les coûts. Le résultat de l'évaluation médico-économique est un point du plan. Le plan coût-efficacité est ainsi divisé en quatre zones :

- un axe nord-ouest-sud-est où la décision est simple puisque la nouvelle stratégie est soit :
 - dominée (elle est plus chère et moins efficace),
 - soit dominante (elle est moins chère et plus efficace),
- un axe nord-est-sud-ouest où le décideur doit arbitrer entre un gain de santé et un coût plus élevé, ou accepter un moins bon résultat pour une dépense moins élevée.

Dans le cas le plus fréquent, une étude coût-efficacité informe le décideur sur le prix à payer pour une unité de bénéfice en santé supplémentaire.

Figure 9. Représentation d'une évaluation économique comparant une nouvelle stratégie, diagnostique ou thérapeutique, au standard de référence.



Dans cette perspective, cette méthode peut être utilisée pour aider la prise de décision publique dans l'allocation des ressources mais ne se substitue pas au processus de décision.

Cette évaluation comparative permet d'obtenir un ratio différentiel coût-résultat (RDCR). Ce ratio correspond à la différence incrémentale de coûts et de résultats qu'entraîne la nouvelle stratégie par rapport au traitement standard en général.

$$\text{Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR)} = \Delta \text{ Coûts} / \Delta \text{ Efficacité}$$

Le problème posé aux organismes payeurs est alors de savoir s'ils sont disposés à accepter cette efficacité supplémentaire à ce prix.

Ce résultat peut-être de différentes natures en fonction de l'analyse réalisée. Il existe trois types d'analyses possibles.

2.3.1.2. Les différents types d'analyse

Il existe différents types d'études qui permettent de comparer une stratégie thérapeutique à son alternative : les études coûts-bénéfices, les études coût-efficacité et les études coût-utilité.

- L'analyse coût-bénéfice

L'analyse coût-bénéfice exprime les coûts et les conséquences cliniques des stratégies évaluées en valeurs monétaires. Pour mesurer ces valeurs, on peut réaliser des sondages pour mesurer la disposition à payer de la collectivité. Cependant, associer un résultat clinique à une valeur monétaire est difficile et peu éthique, puisque cela suppose une valorisation monétaire de l'année de vie. Ce type d'étude est en pratique peu utilisé, bien que cette approche puisse être considérée comme la plus adaptée pour allouer des ressources collectives, dans la mesure où elle permet d'apprécier la valeur sociale d'une dépense publique.

- L'analyse coût-efficacité

Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le critère de résultat est exprimé en unités physiques telles que la durée de vie ou le nombre de malades évités.

Ce type d'analyse a ses limites notamment en oncologie où la qualité de vie peut être fortement altérée.

- L'analyse coût-utilité.

Si la qualité de vie liée à l'état de santé est une conséquence importante de la stratégie étudiée, on privilégie ce type d'analyse et le critère de résultat est la durée de vie pondérée par la qualité ou *Quality-Adjusted Life Year* (QALY)

En France, les analyses de référence recommandées par la HAS sont les analyses coût-efficacité et coût-utilité. Le choix de l'analyse à privilégier dépendant de la nature des conséquences de chacune des stratégies étudiées.

2.3.2. Les choix structurants de l'analyse médico-économique

Les études pharmaco-économiques, bien qu'outil d'aide à la décision, se sont développées, pour certaines d'entre elles, en dehors de tout cadre et processus décisionnel. Ainsi, de nombreuses études ont été élaborées sur aucune base méthodologique commune aux décideurs. Dès lors, la compréhension et la robustesse des études étaient souvent critiquées, et il était difficile de comparer ces études entre-elles et de les utiliser dans la détermination du prix.

C'est ainsi qu'en 2011 la HAS a élaboré un guide méthodologique concernant la réalisation d'une évaluation économique nécessitant certains choix méthodologiques majeurs qui conditionnent les conclusions de l'avis d'efficience.

2.3.2.1. La perspective de l'étude

Lors de l'élaboration d'une EME la première question à se poser est : qui paye ?

Le point de vue de l'étude doit être précisé dès l'initiation du projet pour comptabiliser les ressources consommées mais également les résultats de santé.

La perspective collective est la perspective la plus large et celle recommandée par la HAS.

Elle comptabilise les coûts de tous les acteurs économiques de la société incluant les coûts sanitaires, le fardeau de la maladie pour les aidants familiaux, la perte de productivité du patient et les dépenses totales entraînées par la maladie et le traitement¹⁶.

Dans le cas où l'on adopte le point de vue de l'assurance maladie, on ne recense que les dépenses auxquelles celle-ci doit faire face, soit au titre des prestations en nature sous forme de remboursements des dépenses avancées par les ménages, déduction faite des tickets modérateurs ; soit au titre des prestations en espèces versées aux assurés sociaux en arrêt de travail.

2.3.2.2. L'horizon temporel

L'évaluation économique s'inscrit sur un horizon temporel déterminé qui dépend de l'histoire naturelle de la maladie, de la chronologie des interventions, de l'occurrence des résultats associés aux interventions et de l'occurrence des coûts induits. On adoptera par exemple, une période longue représentant la vie pour une maladie

chronique telle que le cancer. L'ensemble des résultats et des coûts survenant au cours de cette période sont pris en compte dans l'évaluation.

2.3.2.3. Actualisation

Les stratégies thérapeutiques s'appliquent au cours d'un certain horizon temporel. Or, les événements n'ont pas la même valeur en fonction de leur date de survenue.

Dès que la durée de l'horizon de l'étude est supérieure à un an, il faut définir un taux d'actualisation.

Ce taux permet de comparer les coûts et les conséquences intervenant à différentes dates. Cela reflète le fait que les coûts et les conséquences n'auront pas la même valeur au présent et dans le futur. Par exemple, 10 années de vie gagnée aujourd'hui ont plus de valeur que 10 années de vie dans 15 ans car les individus, en général, ont une préférence naturelle pour le présent du fait de l'incertitude liée au futur.

En France, l'analyse de référence utilisera un taux d'actualisation public fixé à 4% pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans

2.3.2.4. Population d'analyse

Il est nécessaire de définir la population étudiée. La population qui sera retenue dans l'analyse médico-économique doit correspondre à l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les stratégies thérapeutiques étudiées de manière directe ou induite.

2.3.2.5. Stratégies comparées

La stratégie de référence doit être comparée à toutes les stratégies médicamenteuses, avec autorisation de mise sur le marché ou utilisées en hors AMM dans la pratique.

2.3.3. Evaluation des résultats

Dans l'analyse de référence, un critère de résultat principal est choisi en fonction de la nature des conséquences identifiées au préalable. La HAS recommande le choix de critères génériques tels que la durée de vie ou le QALY afin de favoriser la comparabilité des études.

Le choix du critère dépendra des données disponibles et du type d'analyse que l'on conduit.

- Analyses coût-efficacité

Le critère de résultat à privilégier est la durée de vie, calculée en fonction de la mortalité toutes causes. Le choix d'un autre critère d'efficacité devra être dûment justifié.

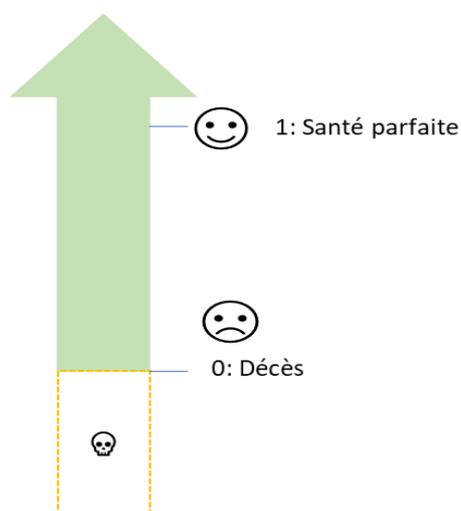
- Analyses coût-utilité

Dans ce type d'analyse, la HAS recommande d'utiliser comme critère le QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) ou année de vie pondérée par un score de préférence.

○ Le QALY

Pour obtenir des QALY, on utilise un indicateur qui consiste à pondérer le temps passé dans un état de santé donné par un coefficient, l'utilité, valeur attribuée à un niveau de santé. Ces valeurs vont de 0, ce qui représente la mort, à 1, ce qui représente un parfait état de santé.

Figure 10. Représentation graphique de l'utilité



Utiliser un tel indicateur suppose deux choses : connaître l'état de santé du patient et la valeur affectée par la collectivité à cet état. Pour cela des échelles de qualité de vie ou score de préférence, sont utilisés.

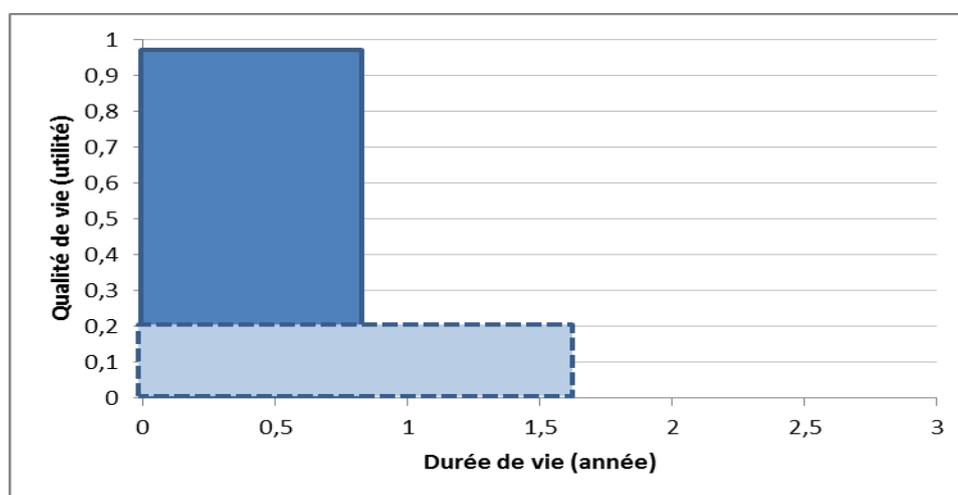
La HAS recommande d'utiliser des scores validés en France, tel que l'EQ-5D (Euroqol-5D, échelle de mesure générique), afin de favoriser une standardisation des méthodes

qui permettra à terme, d'améliorer la cohérence et la comparabilité des analyses coût-utilité.

Cette échelle comporte cinq items à cinq dimensions : la mobilité, l'intérêt porté à sa propre santé, les activités usuelles, les douleurs et l'inconfort, l'anxiété et la dépression.

Une fois, les utilités déterminées, le nombre de QALYs est calculé en pondérant les années de vie passées dans les états de santé par les scores de préférence associés à ces états.

Figure 11.Représentation graphique de la notion de QALY



2.3.4. Evaluation des coûts

Les coûts pris en compte dans une évaluation peuvent varier en fonction de la perspective sélectionnée.

2.3.5. Coûts directs

Les coûts directs sont les coûts inhérents à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique. Ils peuvent être :

- Médicaux : médicaments, transfusions, hospitalisations, soins infirmiers,

consultations, explorations, imagerie...

- Non médicaux : transport, aide à domicile, adaptation du logement...

2.3.5.1. Coûts indirects

Les coûts indirects recouvrent principalement les pertes de productivité à un niveau macro-économique. Ces pertes de productivité concernent le patient et son entourage. Ce sont par exemple les pertes de productivité liées aux arrêts de travail, au temps perdu, à l'absentéisme...La valorisation monétaire est délicate et fait toujours l'objet de discussions.

Selon les recommandations de la HAS, l'EME en France doit tenir compte des coûts directs. L'analyse en fonction des coûts indirects pourra être ajoutée au dossier en analyse complémentaire si le laboratoire soumettant le dossier considère cela comme pertinent.

2.3.5.2. Coûts intangibles

Ces coûts sont liés à la perte du bien-être du patient et de son entourage. Cela représente les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie ou son traitement. Ces coûts sont difficiles à valoriser et sont par conséquent rarement pris en compte.

Table 1. Typologie des différents coûts

Coûts directs = ressources consommées pour produire les interventions, sur l'ensemble de l'horizon temps choisi (HAS)		
Soins hospitaliers Soins ambulatoires Médicaments et Dispositifs médicaux Transports	Perspectives possibles : - Payeurs (selon le taux de remboursement) - Ménages - Etablissement - Société	Coût médicaux
Soins aux personnes âgées en institutions Modification de l'habitat = débours monétaires	Perspectives possibles : - Payeurs (selon le taux de remboursement) - Ménages - Société	Coûts familiaux
Programme de santé publique (lié à la maladie) Recherche et enseignement Investissement mobiliers	Perspectives possibles : - Payeurs - Société	Coûts sociaux
Coûts indirects = ressources rendues indisponibles du fait de la morbi/mortalité résultant de la pathologie ou prise en charge		
Perte de production et de productivité	Différentes méthodes de calcul	
Temps perdu	Temps pour accéder aux services de santé, pour garder les enfants, pour les visites aux malades	
Coûts intangibles = évaluer les effets de la maladie sur la qualité de vie (moral du patient et de son entourage, impossibilité de pratiquer des loisirs...)	Estimation par QALYS	

2.3.6. La modélisation

La modélisation permet d'établir une représentation simplifiée de la réalité et d'extrapoler facilement des résultats d'un échantillon à une population. En effet, elle permet de dépasser une situation où l'on n'aurait pas de résultats parfaits et permet également de faire varier différentes variables de l'étude afin d'observer toutes les possibilités.

Comparer l'efficacité de deux stratégies thérapeutiques implique l'intégration de données très différentes dans une analyse (données cliniques, économiques, épidémiologiques, qualité de vie...).

En synthétisant et en intégrant l'ensemble de ces données, la modélisation médico-économique permet d'estimer le coût et le résultat des stratégies thérapeutiques.

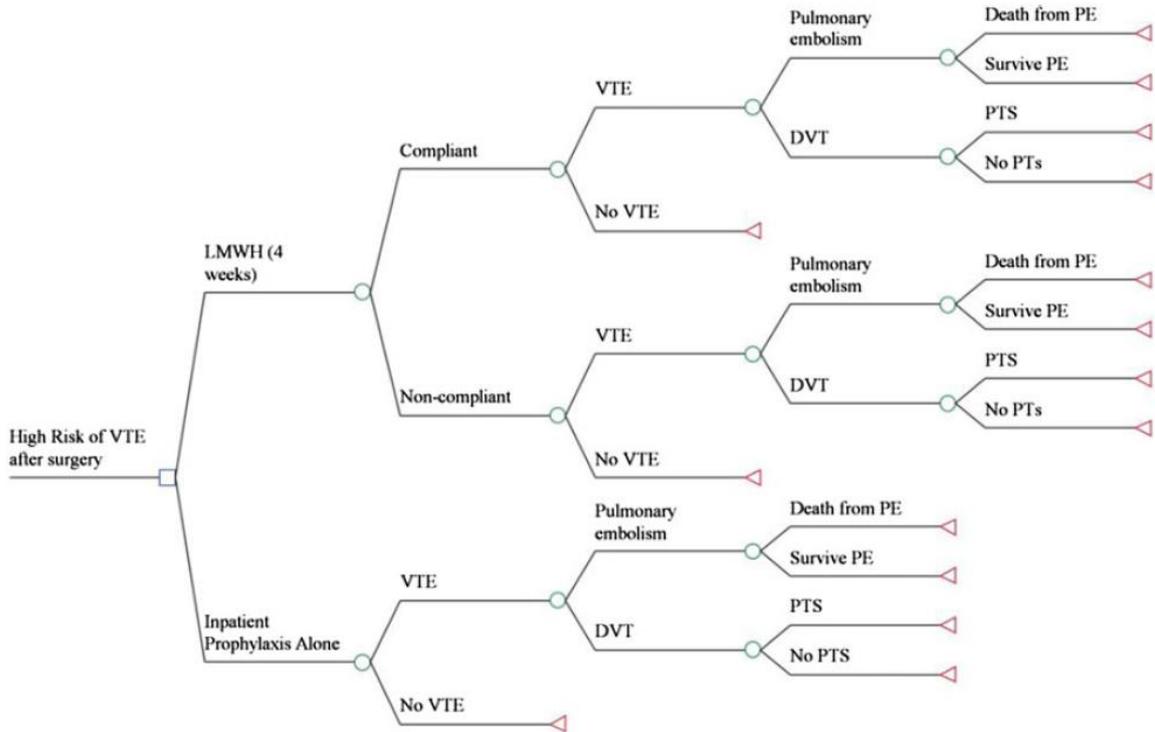
Il existe plusieurs types de modèles médico-économiques et les plus utilisés à l'heure actuelle sont les arbres de décision et les modèles de Markov.

- Arbre de décision

L'arbre de décision constitue le modèle le plus simple et le plus intuitif de modélisation médico-économique. Il décrit la structure logique d'un parcours patient en partant d'une stratégie thérapeutique A ou B et en envisageant les principaux événements auxquels on applique une probabilité. Le résultat final est présenté sous la forme d'un bénéfice et d'un coût.

Ce type de modélisation est adapté à des situations médicales simples, avec un nombre limité d'états de santé, dans un horizon de temps relativement court, comme par exemple l'analyse des tests diagnostiques, des stratégies de dépistage ou le résultat d'une chirurgie.

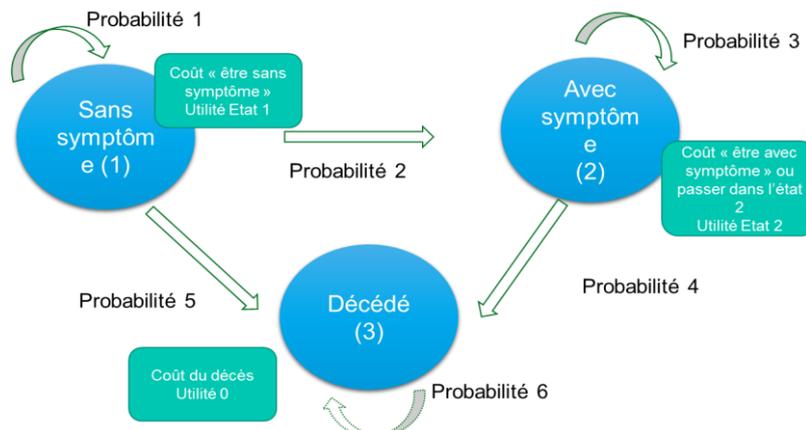
Figure 12. Arbre de décision présentant le risque d'événements thromboemboliques après chirurgie chez des patients sous HBPM et chez des patients ayant une prophylaxie seule. (Source : Ianuzzi et al. *Gastrointest Surg* (2014))



- Modèle de Markov

Le modèle de Markov permet de modéliser des situations cliniques évolutives plus complexes. Il est particulièrement adapté pour la modélisation de maladies chroniques par exemple.

Figure 13. Structure théorique d'un modèle de Markov



2.3.7. Gestion de l'incertitude

Les analyses de sensibilité permettent d'explorer la part d'incertitude liée à la mesure et à la valorisation des ressources en termes de coût et de résultat de santé. Les sources d'incertitude sont diverses. Elles peuvent provenir des choix structurants, des hypothèses sur la modélisation, du choix des sources des paramètres ou de leur variabilité.

La question est de savoir dans quelle mesure tel ou tel paramètre d'entrée (par exemple horizon temporel, un coût d'hospitalisation, un coefficient de qualité de vie, donnée de survie) a – ou non – une influence déterminante sur le ratio coût-résultat produit par le modèle. Il s'agit donc de tester la robustesse des résultats et d'identifier les variables stratégiques pour la décision. Un modèle est considéré comme robuste lorsque la modification des paramètres de celui-ci n'a que très peu d'impacts sur le résultat initial de référence.

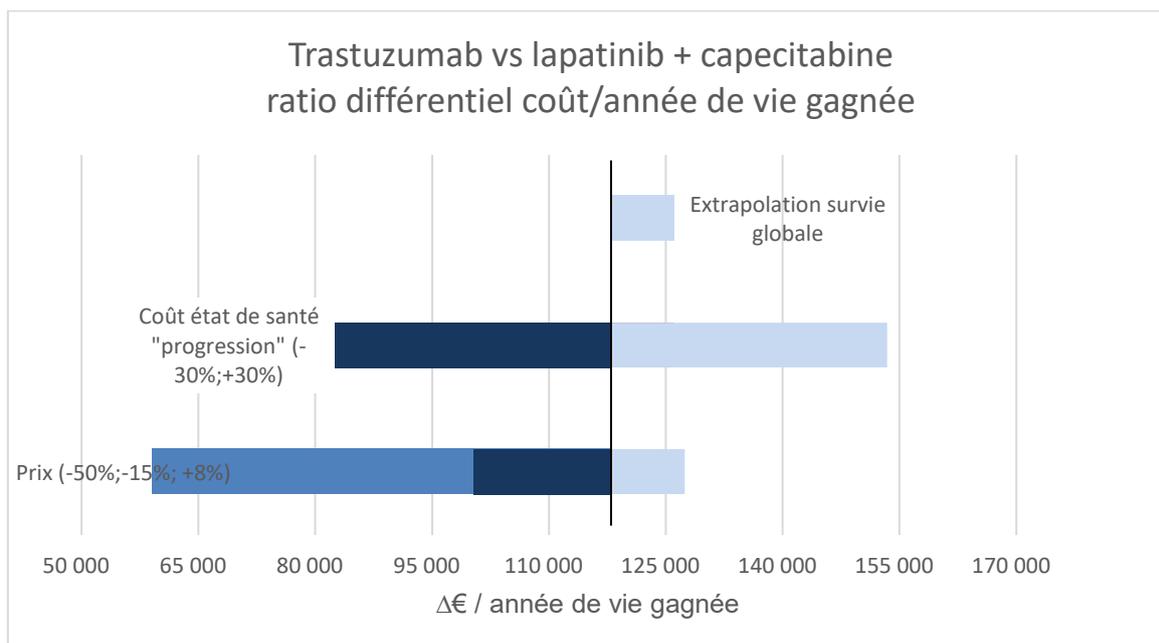
2.3.7.1. Analyse de sensibilité déterministe

Cette analyse consiste à étudier l'effet sur le RDCR de la variation d'un paramètre pris isolément, toutes choses égales par ailleurs.

Les graphiques appelés « Tornado » constituent une représentation graphique courante des analyses de sensibilités déterministes effectuées sur plusieurs variables en permettant de visualiser les influences comparées de chacune d'entre elles. L'analyse de sensibilité déterministe a ses limites car elle tend à sous-estimer l'incertitude en ne tenant pas compte de l'interaction entre les paramètres.

A titre d'exemple, dans l'avis d'efficacité de KADCYLA®, les paramètres les plus influents sur le RDCR sont le prix du médicament, le coût dans l'état progression et l'augmentation de la survie globale.

Figure 14. Diagramme de Tornado ((Source : avis d'efficience KADCYLA 11/03/2014)



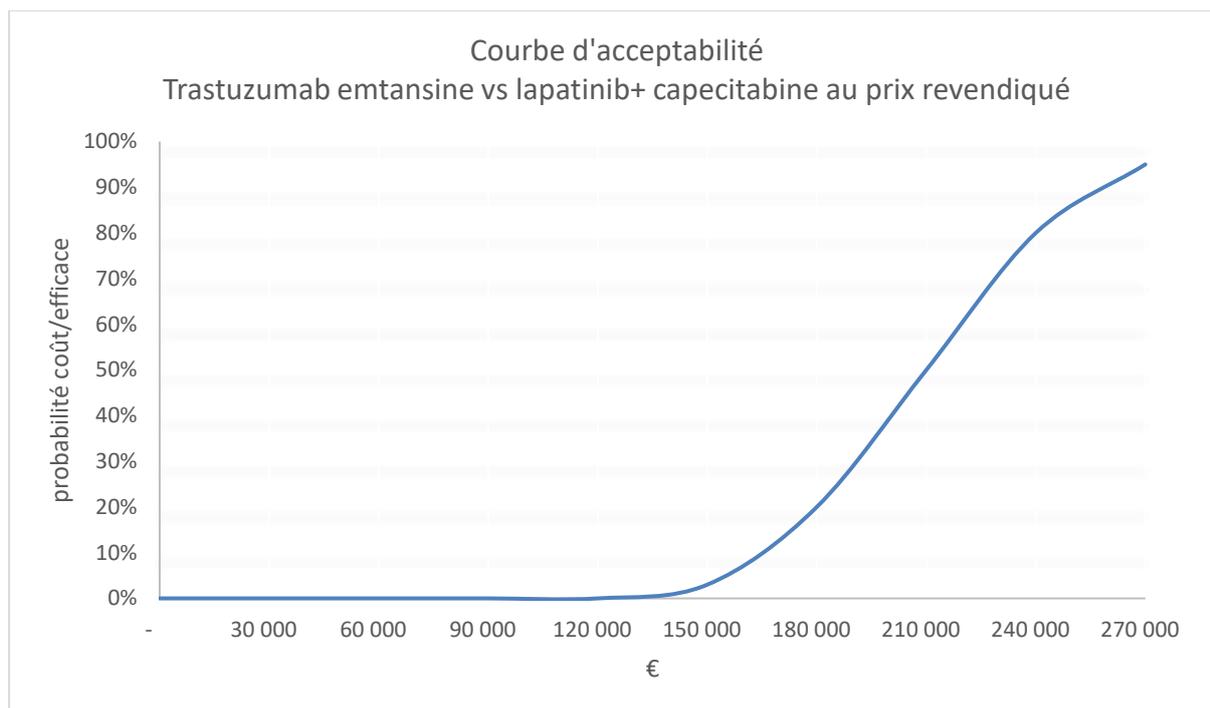
2.3.7.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Les analyses de sensibilité probabilistes sont à privilégier puisqu'elles prennent en compte l'incertitude de l'ensemble des paramètres du modèle et de leurs interactions. Ces analyses simulent la stabilité du RDCR de l'analyse de référence lorsque les paramètres varient simultanément selon des distributions statistiques.

Cette analyse est en général représentée dans un plan coût-efficacité ou par une courbe d'acceptabilité.

A titre d'exemple, pour une disposition à payer de 210 000€, le Trastuzumab a une probabilité de 50% d'être efficient.

Figure 15. Courbe d'acceptabilité du trastuzumab versus lapatinib + capecitabine (Source : avis d'efficience Kadcylla 11/03/2014)



2.4. Analyse des avis d'efficience par la CEESP

Pour rendre son avis d'efficience, la CEESP dit en substance trois choses :

- ce qu'il faut penser de la méthode utilisée pour mesurer l'efficience, ses modalités d'application et ses résultats ;
- ce qu'il est en réalité de la valeur de l'efficience du produit, compte tenu des observations faites sur l'étude
- ce qu'il en est du positionnement de ce produit par rapport à d'autres sur le plan de son efficience.

La commission souhaite que l'évaluation économique réalisée soit la plus fiable possible compte tenu de l'état des connaissances sur la maladie ainsi que de la disponibilité des données au moment de sa réalisation. Le niveau de réserve dépendra de l'impact attendu de cette réserve sur les résultats du modèle. Les facteurs pouvant conduire à une réserve majeure sont :

- l'absence de prise en compte de l'un des comparateurs importants ;
- l'absence de prise en compte de la qualité de vie dans une pathologie où sa dimension est très importante ;

- le choix d'une modélisation inadaptée à la pathologie ;
- l'absence d'exploration de l'incertitude sur les résultats du modèle.

Sur les 20 dossiers éligibles et examinés par la CEESP en 2017, 8 ont fait l'objet de réserves majeures, 10 ont fait l'objet de réserves importantes et seulement 2 dossiers ont fait l'objet de réserves mineures. Parmi ces 20 dossiers, 8 ont fait l'objet de réserves majeures, 10 ont fait l'objet de réserves importantes et seulement 2 dossiers ont fait l'objet de réserves mineures²⁰.

2.4.1. Conclusions de la CEESP sur l'efficacité

En cas de non-conformité méthodologique, la CEESP statue sur le caractère non conforme de l'étude en raison de réserves majeures et considère que les résultats de l'étude ne sont pas exploitables. Ainsi, aucun résultat quantitatif concernant le RDCR n'est repris dans sa conclusion et il est précisé que l'efficacité ne peut être évaluée²¹.

Lorsque l'étude est considérée comme acceptable, la CEESP précise :

- le ratio différentiel coût-résultat des analyses ;
- la nature des réserves méthodologiques ;
- l'appréciation du niveau d'incertitude caractérisant les résultats et les principales sources d'incertitude.

3. UTILISATION DE L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DANS LE CADRE DE LA NÉGOCIATION DE PRIX

3.1. Le Comité Economique des Produits de Santé

3.1.1. Ses missions

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie.

Il contribue également à :

- l'élaboration de la politique du médicament,
- mettre en œuvre les orientations reçues des ministres compétents,
- assurer un suivi des dépenses de médicament.

Le CEPS fixe le prix des médicaments dans le respect de l'accord-cadre et des orientations définies par le gouvernement. Il peut conclure avec les entreprises ou groupes d'entreprises des conventions d'une durée maximale de 4 ans²².

Ces conventions prévoient un certain nombre de dispositions telles que le prix, les remises prévues, les engagements de l'entreprise visant à la maîtrise de sa politique de promotion, les modalités de participation aux orientations ministérielles, les conditions, les modalités de mises en œuvre des études pharmaco-épidémiologiques et des études médico-économiques, sur les engagements des entreprises à promouvoir le bon usage du médicament ainsi que les dispositions applicables en cas de non-respect des engagements.

Il existe différents types de procédure de fixation du prix en fonction des médicaments, c'est-à-dire :

- Les spécialités non remboursables ont un prix libre soumis à libre concurrence.
- Les prix des médicaments ambulatoires remboursables. Le prix de ces médicaments étaient régulés jusqu'en 2003 et résultaient d'une négociation entre le laboratoire et le CEPS. Depuis 2003, le prix bénéficie d'une semi-liberté puisqu'il est proposé par le laboratoire puis approuvé ou non par le CEPS.

- Les prix des médicaments hospitaliers n'étaient, quant à eux, pas régulés jusqu'en 2003 et résultaient de la négociation entre les laboratoires et les hôpitaux. La mise en place de la tarification à l'activité dans les hôpitaux a fixé des règles pour :
 - les médicaments « rétrocedés » (délivrés par la pharmacie hospitalière au patient) qui voient leurs prix déterminés à l'issue d'une négociation, comme celle qui concerne les médicaments innovants en ambulatoire remboursables (voir infra). La "liste de rétrocession" répertorie l'ensemble des médicaments concernés et l'inscription à cette liste s'établit à la suite de la demande des laboratoires.
 - les médicaments onéreux qui ne sont pas inclus dans la tarification à l'activité (inscrits sur la "liste hors T2A") et qui voient également leurs prix déterminés à l'issue d'une négociation avec le CEPS.

3.2. Les critères de fixation et de négociation du prix du médicament

3.2.1. Un cadre fixé par la loi

Après avis de la Commission de Transparence, selon les modalités de la politique conventionnelle, le CEPS négocie avec l'industriel le prix de la spécialité remboursable que ce dernier souhaite commercialiser.

Le code de la sécurité sociale stipule que le prix de vente des médicaments [...] est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le CEPS ou à défaut par décision du comité sauf opposition conjointe des ministres concernés qui fixent alors eux même les prix²³.

Le Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) du médicament est défini au regard de plusieurs critères comme :

- la valeur clinique ajoutée ou l'ASMR apportée par le médicament
- le prix des médicaments à même visée thérapeutique

- les volumes de vente prévus ou constatés
- les conditions prévisibles ou réelles d'utilisation du médicament

Bien que le recours à la valeur thérapeutique (SMR/ASMR) ne soit pas remis en cause, l'absence d'analyse médico-économique dans la détermination du prix du médicament faisait partie des critiques récurrentes faites à la procédure d'évaluation et de fixation du prix.

En 2011, la Cour des comptes soulignait que « *les prix des médicaments sont fixés les uns par rapport aux autres sans que ne soit réellement posée la question de l'adéquation du niveau de dépense au service médical rendu, avec pour conséquence une divergence des prix vers des niveaux parfois très élevés* »²⁴.

Afin de remédier à cette absence, cette évaluation médico-économique est désormais prévue dans des cas bien précis.

3.2.2. Prérogatives du CEPS en termes d'évaluation médico-économique

Dans ces négociations de prix avec les laboratoires et en application de l'accord-cadre²⁵ conclu le 31 décembre 2015 entre le CEPS et les représentants du LEEM (Les Entreprises du Médicament) le CEPS distingue trois situations : les produits innovants, les produits apportant une amélioration mineure, les produits sans amélioration du service médical rendu.

- **Le cadre conventionnel**

Les médicaments considérés comme innovants, au sens de l'accord-cadre, sont les produits auxquels la commission de la transparence a octroyé une ASMR I (majeure), II (importante) ou III (modérée).

- Article 9 de l'accord-cadre :

Ces produits, en application de l'article 9 de l'accord-cadre bénéficient d'une garantie de prix européen, pratiqué dans les quatre principaux marchés européens comparables, soit en général : l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Espagne et l'Italie. Cette

garantie ne porte que sur le prix public du médicament et s'accompagne d'une stabilité du prix sur une durée de cinq ans.

En outre, tout produit considéré comme innovant et susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie (chiffre d'affaires annuel du produit supérieur ou égal à 20 millions d'euros lors de la 2^{ème} année pleine de commercialisation) ou un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, devront se soumettre à une évaluation médico-économique.

Ainsi, comme le précise l'article 10 de l'accord-cadre, la garantie de prix européen est conditionnée à cette évaluation médico-économique et au fait que la CEESP n'émette pas de réserve méthodologique majeure, c'est-à-dire qu'elle considère que les données disponibles sont insuffisantes pour procéder à l'évaluation de l'efficacité du médicament.

Une non prise en compte de certains paramètres lors de la conception des essais cliniques peut rendre la réalisation d'une analyse médico-économique non pertinente.

- Article 10 de l'accord-cadre – Prise en compte des évaluations médico-économiques

Pour les médicaments ayant fait l'objet d'une évaluation médico-économique en application de la réglementation en vigueur, les parties conviennent de dispositions conventionnelles permettant d'assurer les conditions d'efficacité. Pour les médicaments bénéficiant d'une garantie de prix européen, ces dispositions s'entendent, sauf accord conventionnel particulier, sous forme de remises en primo-inscription ; elles se traduisent, au terme de la période de garantie de prix, sous forme d'un programme de baisses annuelles du prix publié à ce terme.

Par ailleurs, la Lettre d'Orientation des Ministres envoyé au Président du CEPS le 16 août 2016 précise que : « *Comme pour les produits innovants, l'efficacité et l'impact budgétaire guideront votre démarche* »

3.2.3. Contribution des avis d'efficience à la négociation

Les avis d'efficience sont des outils d'aide à la décision publique. La conclusion de la commission doit permettre au CEPS de disposer d'éléments utiles à la négociation du prix. Néanmoins, les avis d'efficience étant fondés sur les prix revendiqués par l'industriel, cela peut limiter l'information délivrée en termes d'efficience une fois le prix déterminé, si celui est différent.

Désormais, la commission souhaite que des analyses déterministes soient simulées sur le prix afin d'indiquer au CEPS la variation du RDCR associée à une variation de prix revendiqué. Une variation du prix du comparateur est aussi essentielle pour le CEPS dans l'interprétation du RDCR, notamment lorsque plusieurs comparateurs arrivent sur le marché dans de courts délais ou lorsque le comparateur est sur le point de perdre son brevet.

Au-delà des simulations de prix nécessaires au CEPS dans la négociation du prix des médicaments, le résultat de l'évaluation médico-économique produit sous forme de ratio différentiel coût-résultat soulève la question de son interprétation. En effet, en France, à la différence de l'Angleterre par exemple, il n'existe pas de valeur seuil ou valeur de référence permettant d'interpréter le RDCR et de statuer sur l'efficience du médicament. Ainsi, il est possible de déterminer le coût du gain en santé produit par une innovation mais il n'est pas possible de dire si ce coût est acceptable pour la collectivité.

Jusqu'à présent, au regard du manque de recul sur les décisions prises par le CEPS dans le processus d'évaluation du prix et du remboursement, il était très difficile d'apprécier l'impact de l'introduction de l'évaluation économique dans le processus de régulation du prix. Les premiers bilans sur les avis d'efficience rendus par la CEESP étaient considérés comme mitigés. De nombreux avis avaient fait l'objet de réserves portant sur des comparaisons jugées incomplètes ou sans lien avec la pratique réelle²⁶.

Appelé à se prononcer, le CEPS avait émis des critiques sur la compréhension des avis transmis par la CEESP, rendue d'autant plus difficile que le comité ne disposait pas de compétences en économie de la santé.

Malgré ces critiques, le législateur français n'a pas souhaité inscrire l'évaluation médico-économique dans un cadre décisionnel binaire établi par une valeur de

référence. Cette absence ne permet pas à la CEESP de porter un avis véritable sur l'efficacité des médicaments évalués puisque l'efficacité demande, par définition, d'adosser l'évaluation à une valeur de référence.

Pour Jérôme Witter, économiste de la santé français, « *l'évaluation médico-économique n'a donc pas en théorie de rôle de régulation des prix dans le sens d'une modération des prix, elle a pour objet d'éviter que les prix fixés soient supérieurs aux consentements à payer de la société (du régulateur)* ». S'agissant de la place effective de l'EME en France, il déplore que son rôle dans le processus de régulation des prix ne soit pas plus clairement explicité.

Le CEPS mentionne, quant à lui, dans son rapport d'activité 2017 la place de l'évaluation médico-économique singulière justifiée d'une part par le fait qu'à ce jour l'analyse de l'efficacité ne peut avoir d'impact que sur le prix des produits innovants et en aucun cas sur la décision de remboursement contrairement à tous les autres pays qui ont mis en place des analyses d'efficacité et d'autre part par le fait qu'à ce jour l'évaluation médico-économique est cantonnée par le dernier accord-cadre à une évaluation purement méthodologique en l'absence de réflexion sur les valeurs seuils.

Il en résulte que l'usage qu'a pu en faire le CEPS a été jusqu'alors très limité, seuls quelques produits ont pu voir la garantie de prix européenne refusée du fait d'un avis défavorable en termes de méthodologie (réserves méthodologiques majeures) ou d'incertitude majeure.

Néanmoins, depuis quelques mois, après une période d'apprentissage pour les industriels et les autorités, les avis d'efficacité semblent en passe de s'intégrer dans la régulation du prix du médicament. La CEESP se prononce de plus en plus sur le prix du médicament en commentant de façon qualitative le niveau de RDCR obtenu (*RDCR élevé, RDCR très élevé*) ainsi que sur l'influence du prix sur le niveau de ce ratio.

En effet, les derniers avis d'efficacité traités montre une inflation du coût à consentir pour obtenir un bénéfice de santé supplémentaire : La constatation de niveaux de RDCR élevés, voire extrêmement élevés, a conduit la CEESP à développer dans ses conclusions ce qu'elle juge être les « conditions de l'efficacité » du produit, c'est-à-

dire des leviers d'action potentiels pour améliorer l'efficacité d'un produit, comme : la réduction du prix facial par rapport au prix revendiqué, le recours à de nouveaux mécanismes ou une nouvelle approche institutionnelle de régulation du prix, l'évaluation par classe thérapeutique ou stratégies thérapeutiques plutôt que par produits, de nouvelles modalités de prise en charge (identification de certaines sous-populations, place dans la stratégie thérapeutique, conditions de prescription).

La CEESP a ainsi signalé des produits dont le niveau de prix revendiqué est inacceptable au regard des bénéfices escomptés ou dont l'impact budgétaire n'est pas soutenable pour la collectivité.

Ainsi, dans l'avis d'efficacité de ALECENSA® publié en mars 2019²⁷, la CEESP soulignait le fait que « *le prix de l'alectinib influence très fortement le RDCR. A partir de 30% de réduction du prix de l'alectinib, le RDCR est inférieur à 50 000 euros/QALY* ». En conséquence, la CEESP jugeait « *qu'une baisse significative par rapport au prix revendiqué est nécessaire* » ce qui semble être un indicateur fort pour orienter le CEPS.

De même, dans l'avis de TECENTRIQ®²⁸ publié en octobre 2018, la CEESP considérait que TECENTRIQ n'était pas efficace au prix revendiqué, « *Ainsi pour une disposition à payer de 150 000€/QALY, la probabilité que l'atézolizumab soit l'option efficace est inférieure à 10% alors que celle du nivolumab est de 50%. La probabilité que l'atézolizumab soit l'option efficace ne dépasse jamais 20% quelle que soit la disposition à payer* » écrivait la CEESP. Elle précisait qu' « *une baisse de 40% du prix présenterait la probabilité la plus forte de maximiser le bénéfice net* »

3.2.1. Place de l'évaluation médico-économique à l'étranger, notamment l'Angleterre

En 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé a proposé des seuils de décision, c'est-à-dire des limites de ce que la collectivité peut accepter de payer pour un produit de santé. Le seuil maximal proposé au-delà duquel le traitement est jugé trop coûteux est un coût égal à trois à cinq fois le PIB par habitant et par an par année de vie supplémentaire gagnée.

En France, considérant un PIB/habitant d'environ 30 000€, la disposition à payer de la collectivité serait d'environ 90 000€ par année de vie supplémentaire gagnée.

En Angleterre, la décision quant à la prise en charge d'un médicament est fonction d'un seuil monétaire rapportant son efficacité thérapeutique additionnelle au supplément de coût induit. Ainsi, la notion de seuil d'efficience consiste en une valeur limite donnée au RDCR, en deçà de laquelle le produit est considéré comme efficient et au-delà de laquelle il est considéré comme non-efficient. Le seuil d'efficience constitue le prix maximal à payer pour obtenir un bénéfice thérapeutique et il reflète la disposition à payer de la collectivité à payer.

Le seuil établi en Angleterre par consensus d'experts en 2004 est compris entre 20 000£ et 30 000£ par QALY, théoriquement, au-delà de ce seuil, le produit n'est pas pris en charge par le NHS.²⁹ Cet intervalle est utilisé par le NICE depuis plus de dix ans. Si plusieurs produits de santé sont comparés les uns aux autres, seront privilégiés ceux qui présentent la valeur clinique la plus élevée et qui se situent dans l'intervalle d'efficience.

Ce seuil de 30 000£/QALY a souvent fait l'objet de débats en Angleterre, de nombreux traitements anticancéreux n'ayant pas été retenus par le NICE sur la base de RDCR supérieurs au seuil. Aussi, en 2010, le « *Cancer Drug Fund* » a été créé afin de permettre aux patients d'accéder à ces nouveaux traitements, et cela malgré l'analyse du NICE. Depuis sa création, le fond a permis le financement de 43 médicaments au profit de plus de 50 000 patients.

3.3. Perspectives de l'utilisation de la médico-économie dans la prise de décision en Santé.

En France, étant donné que les autorités publiques ne recommandent pas l'utilisation de valeur seuil d'efficience³⁰, l'usage et l'impact des avis médico-économique dans la négociation de prix tend à être encore relativement limitée. Néanmoins, dans un contexte où la pression sur les dépenses de santé est de plus en plus importante obligeant les pouvoirs publics à mieux rationaliser leur financement, l'évaluation médico-économique pourrait être appelée à se développer plus largement que la négociation de prix des produits de santé.

Par exemple, l'utilisation des avis d'efficience par les pharmaciens hospitaliers pour référencer les médicaments à l'hôpital pourrait être une perspective de développement intéressante. A ce jour, seuls 33% des pharmaciens déclarent utiliser les avis d'efficience dans le cadre de la procédure de référencement des médicaments dans

leur établissement contre 80% qui utilisent les avis de la Commission de la Transparence.

Malgré des contraintes budgétaires importantes, les établissements de santé utilisent encore peu les avis et outils médico-économiques développés par la HAS. Une plus large utilisation des avis d'efficience pourrait les aider lors de la priorisation des stratégies thérapeutiques en prenant en considération à la fois des aspects cliniques et économiques.³¹

L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) dans son rapport de 2014 « Evaluation médico-économique en santé » recommandait d'ailleurs de développer l'utilisation de l'évaluation médico-économique dans le champ des recommandations de pratique clinique, dans la définition des parcours de soins, des stratégies de santé et de l'organisation des soins³²

4. CONCLUSION

Le dernier accord-cadre de décembre 2015 entre le CEPS et le LEEM, reconnaît le principe de prise en compte de l'efficacité dans la détermination du prix des médicaments innovants. Le critère d'efficacité fait désormais partie intégrante de la procédure de fixation administrée des prix, au même titre que d'autres critères tels que l'ASMR, le prix des comparateurs, l'impact budgétaire mais aussi les enjeux industriels ou l'accès des patients à l'innovation.

Jusqu'il y a peu, l'impact réel de ces évaluations médico-économiques semblait encore limité, du fait de la complexité des études réalisées et des avis publiés par la CEESP, mais aussi de l'opacité des négociations qui ne permettent pas d'analyser clairement les retombées de ces analyses dans la détermination du prix.

Néanmoins, après plusieurs années d'apprentissage pour les industriels et les autorités, les avis d'efficacité pourraient s'intégrer de plus en plus dans la régulation du prix du médicament. En effet, depuis quelques temps, la CEESP se prononce de plus en plus souvent sur le prix du médicament en commentant de façon qualitative le niveau de RDCR obtenu ainsi que l'influence du prix sur le niveau de ce ratio.

En fonction de la perspective, les avis concernant l'intérêt de l'évaluation médico-économique dans la négociation de prix semblent diverger.

Pour certains, la référence explicite à des valeurs reflétant la disposition à payer pour une année de vie en bonne santé permettrait une clarification du rôle de l'évaluation économique, pour d'autres, laisser un rôle incertain à l'avis d'efficacité dans la fixation du prix du médicament peut avoir l'avantage de ne pas limiter la marge de manœuvre de négociation du payeur public mais aussi celle de l'industriel.

Bien que l'impact de l'utilisation de la médico-économique ne soit pas encore clairement déterminé, le champ de l'évaluation médico-économique reste large. En effet, toute décision publique de financement peut avoir besoin d'un éclairage apporté par une évaluation médico-économique.

Ainsi, l'utilisation de l'analyse économique en santé devrait encore se développer, à la fois dans la négociation du prix du médicament mais également auprès de différents acteurs tels que les pharmaciens hospitaliers, les ARS ou les associations de patients.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ DREES. Les Comptes nationaux de la santé en 2017 – Edition 2018 Disponible à : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ve-7.pdf>
- ² DREES. Evolution de la CSBM depuis 1950. Disponible à : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ve-7.pdf>
- ³ Direction de l'Information Légale et Administrative. Qu'est ce qu'une loi de financement de la Sécurité Sociale (2012). Disponible à : <http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/finances-publiques/protection-sociale/financement/qu-est-ce-qu-loi-financement-securite-sociale.html>
- ⁴ PLFSS 2019 – Annexe 7 – ONDAM et DEPENSES DE SANTE Disponible à : <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/plfss2019-annexe7-20181012-153730-77-14.pdf>
- ⁵ Bilan Economique du LEEM - 2017
- ⁶ Albouy V et al. Les dépenses de santé en France : déterminants et impact du vieillissement à l'horizon 2050. Les cahiers de la DGTPE. Numéro 2009/11 – Juillet 2009.
- ⁷ Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants. Les avis du CESE. Janvier 2017
- ⁸ La campagne choc de médecins du monde – Le parisien Juin 2016. Disponible à : <http://www.leparisien.fr/economie/la-campagne-choc-de-medecins-du-monde-13-06-2016-5877775.php>
- ⁹ La Sécu alerte sur le coût des nouveaux médicaments innovants. Disponible à : <https://www.la-croix.com/Actualite/France/La-Secu-alerte-sur-le-cout-des-nouveaux-medicaments-innovants-2015-07-02-1330546>
- ¹⁰ Code de la santé publique - Article L.5121-8.
- ¹¹ Règlement n°726/2004/CEE
- ¹² Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2004/27/CE
- ¹³ Directive 2004/27/CE
- ¹⁴ Pricing & Market Access Outlook -QuintilesIMS- Edition 2017
- ¹⁵ Décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurés sociaux.
- ¹⁶ Missions et compositions de la Commission de Transparence - Règlement intérieur de la Commission de Transparence - HAS.
- ¹⁷ Décret n° 99-915 du 27 octobre 1999 paru au JO n° 253
- ¹⁸ Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé d
- ¹⁹ Décision n°2013/0111/DC/SEESP - Collège de la HAS. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_significatif.pdf
- ²⁰ Rapport d'activité de la CEESP 2017. Disponible à https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_activite_ceesp_2017.pdf
- ²¹ Rapport de Mandature de la CEESP . 2018
- ²² Code de la sécurité sociale - Article L.162-17-4.
- ²³ Code de la sécurité sociale - Article L.162-17-4.
- ²⁴ Cour des comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale (RALFSS) 2011.
- ²⁵ Accord-cadre entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament. Disponible à https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf.
- ²⁶ Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments Polton 2015
- ²⁷ Avis d'efficience ALECENSA HAS – Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857802/fr/alecensa-alectinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase?xtmc=&xtcr=8

²⁸ Avis d'efficience TECENTRIQ – HAS Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2894182/fr/tecentriq-13032018-avis-efficience

²⁹ McCabe et al. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 2008

³⁰ Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé - Revue de la littérature. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs_de_reference_vf.pdf

³¹ APM international - Les pharmaciens hospitaliers utilisent peu les outils médico-économiques –2019. Disponible à : <https://www.apmnews.com/depeche/99748/331820/les-pharmaciens-hospitaliers-utilisent-peu-les-outils-medico-economiques>

³² IGAS – Rapport sur l'évaluation médico-économique en Santé.2014

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2018/2019

Nom : Delattre

Prénom : Isabelle

Titre de la thèse : Evaluation médico-économique : quel impact dans la détermination du prix des produits de santé ?

Mots-clés :

Prix des médicaments, Evaluation médico-économique, CEESP, CEPS, Impact

Résumé : Introduite en 2012, l'évaluation médico-économique fait désormais partie intégrante de la procédure d'évaluation des produits de Santé. Ainsi, le dernier accord-cadre de décembre 2015 entre le CEPS et le LEEM, reconnaît le principe de prise en compte de l'efficacité dans la détermination du prix des médicaments innovants. Bien que l'impact de l'utilisation de la médico-économique ne soit pas encore clairement déterminé, les avis d'efficacité pourraient s'intégrer de plus en plus dans la régulation du prix du médicament. En effet, depuis quelques temps, la CEESP se prononce de plus en plus souvent sur le prix du médicament en commentant de façon qualitative le niveau de RDCR obtenu ainsi que l'influence du prix sur le niveau de ce ratio.

Membres du jury :

Président : (Dr Philippe GERVOIS, Maître de conférence de l'Université, Professeur de Biochimie, Faculté de Pharmacie de LILLE)

Directeur, conseiller de thèse : (Mr Thomas MORGENROTH, Professeur agrégé de Droit, Professeur de droit et économie pharmaceutique – Faculté de Pharmacie de Lille)

Assesseur(s) : (Melle Marie FOURCROY, Docteur en Pharmacie)