

AVIS D'EFFICIENCE RELATIFS AUX PRODUITS DE SANTÉ À LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ : BILAN ET PERSPECTIVES

Fabienne Midy, Véronique Raimond, Clémence Thébaut, Cléa Sambuc, Catherine Rumeau-Pichon

S.F.S.P. | « Santé Publique »

2015/5 Vol. 27 | pages 691 à 700

ISSN 0995-3914

Article disponible en ligne à l'adresse :

<http://www.cairn.info/revue-sante-publique-2015-5-page-691.htm>

!Pour citer cet article :

Fabienne Midy *et al.*, « Avis d'efficience relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé : bilan et perspectives », *Santé Publique* 2015/5 (Vol. 27), p. 691-700.

Distribution électronique Cairn.info pour S.F.S.P..

© S.F.S.P.. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

Avis d'efficience relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé : bilan et perspectives

Haute Autorité de santé opinion on cost-effectiveness of health products : results and perspectives

Fabienne Midy¹, Véronique Raimond^{1,2}, Clémence Thébaud¹, Cléa Sambuc¹, Catherine Rumeau-Pichon¹

✉ Collaborateurs

Membres experts de la CEESP : Audibert M., Benamouzig D., Boelle P.-Y., Bonnel G., Briot M., Chauvin P., Clément V., Dervaux B., Duguet Ch., Dupont J.-C.K., Favier C., Gerbaud L., Harousseau J.-L., Josselin J.-M., Lacoste O., Le Gales C., Lehr-Drylewicz A.-M., Martineaux C., Milcent C., Perrier L., Plan P., Remy P.-L., Roudot-Thoraval F., Rusch E., Sannie T., Sermet C., Seror V., Tregoures D., Wittwer J.

Membres du SEESP : Affinito S., Bongiovani I., Couillerot A.-L., Ghabri S., Hamers F., Hirtzlin I., Midy F., Pibouleau L., Poullié A.-I., Raimond V., Sambuc L., Thébaud C., Zanetti L.

➔ Résumé

Depuis le 3 octobre 2013 en France, les industriels qui revendiquent le remboursement d'un produit de santé innovant ayant, ou étant susceptible d'avoir, un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie ont l'obligation de fournir à la Haute Autorité de santé (HAS) une évaluation de l'efficience de leur produit. Cette évaluation est expertisée par le service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP). À partir de cette expertise, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) émet un avis sur l'efficience prévisible ou constatée du produit, qu'elle transmet au Comité économique des produits de santé (CEPS), chargé de déterminer le prix du produit de santé. En 22 mois d'activité, la HAS a rendu 30 avis d'efficience.

Après avoir rappelé la place des avis d'efficience dans le circuit français de remboursement et de fixation des prix, l'objectif de cet article est de dresser un premier bilan sur les avis d'efficience rendus par la HAS.

Le processus, construit sur le principe d'un échange entre l'industriel et la HAS, a permis à la CEESP de documenter le critère économique dans la majorité des dossiers (20/30), tout en caractérisant le degré d'incertitude qui l'entoure. Pour dix dossiers, des réserves méthodologiques majeures ont conduit la CEESP à rejeter la démonstration de l'industriel.

Mots-clés : Analyse coûts-avantages ; Évaluation technologie biomédicale ; Produits de santé ; Fixation du prix ; Coûts et analyse des coûts.

➔ Summary

Since 3rd October 2013 in France, drug companies applying for reimbursement of an innovative and expensive drug or medical device are required to provide the French National Authority for Health (HAS) with a cost-effectiveness assessment of their product. After a methodological audit of the economic evaluation submitted by the drug company, the Health Economics and Public Health Committee (CEESP) issues an opinion on the expected or observed cost-effectiveness. This opinion is sent to the Pricing Committee (CEPS) which determines the price of the product.

After summarizing the French reimbursement and pricing system, the objective of this article is to review the first 22 months of activity, in which HAS issued 30 cost-effectiveness opinions.

The process, based on exchanges between drug companies and HAS, allowed the pricing committee to document the economic criterion in the majority of applications, while characterizing the degree of uncertainty of the results. For ten applications, major methodological concerns led the CEESP to reject the drug company's assessment.

Keywords: Cost-effectiveness; Health technology assessment; Health products, pricing; Costs and cost analysis.

¹ Haute Autorité de santé – 2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis-la-Plaine.

² Université Paris 1 Sorbonne – Hospinomics – Maison des Sciences Éco. – 106-112 boulevard de l'Hôpital – Paris.

Introduction

En France, tout produit de santé ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un marquage CE peut déposer une demande de remboursement, qui est renouvelable dans des délais variables selon le produit, avec un délai maximum de cinq ans. L'instruction de la demande s'inscrit dans le cadre de la Directive européenne dite de transparence [1]. Un dossier est soumis simultanément à la Haute Autorité de santé (HAS), organisme indépendant d'aide à la décision publique à caractère scientifique et au Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Le rôle de la HAS est d'expertiser les données fournies par l'industriel et de rendre un avis scientifique sur des critères définis réglementairement. L'avis est transmis au CEPS qui détermine le prix du produit de santé et, pour le médicament, à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) qui en fixe le taux de remboursement. La décision finale d'inscription ou de renouvellement d'inscription relève du ministre de la santé et est publiée au Journal officiel.

La création de la HAS en 2004 [2] et l'introduction de l'évaluation économique dans ses missions en 2008 [3] s'inscrivent dans une perspective de rationalisation du système de soins français. L'objectif est de garantir l'égalité d'accès aux soins en favorisant la performance et la

soutenabilité financière d'un système de santé dont le financement est socialisé [4]. Le rôle de l'évaluation économique n'a cessé de croître pour aboutir, en 2012, à l'introduction de l'efficacité dans les critères évalués par la HAS [5-7].

Avant octobre 2013, la HAS rendait un avis médico-technique, portant sur deux critères principaux : le service rendu par le produit et le progrès qu'il représente dans la stratégie thérapeutique (tableau I). Le taux de remboursement est fixé sur la base du service médical rendu (SMR) ou du service attendu (SA). Ainsi, un service rendu insuffisant implique en principe une décision de non prise en charge du produit par la collectivité. Le prix, quant à lui, est notamment fixé sur la base de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) ou du service attendu (ASA), du prix des produits à même visée clinique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger (Articles L162-16-4 et L165-2 du code de la santé publique (CSS), Accord-cadre du 5 décembre 2012 entre le CEPS et les entreprises du médicament).

Depuis le 3 octobre 2013, la HAS rend un second avis sur le critère d'efficacité, en vue de la négociation du prix des produits de santé revendiquant un caractère innovant et un impact sur les dépenses de l'assurance maladie. Cet avis est fondé sur l'expertise d'une évaluation économique soumise par l'industriel et il est émis par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), commission indépendante constituée par la HAS.

L'objectif de cet article est de décrire le dispositif mis en place par la HAS afin de répondre à sa nouvelle mission et

Tableau I : Critères médico-techniques d'évaluation des produits de santé (articles R163-3 et RL165-2 du code de la sécurité sociale) (Haute Autorité de santé, France, 2015)

	Médicaments	Dispositifs médicaux
Commission	Commission de la Transparence (CT)	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS)
Intérêt clinique du produit	Service médical rendu (SMR) : <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité et effets indésirables • Place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles • Gravité de l'affection • Caractère préventif, curatif ou symptomatique • Intérêt pour la santé publique 	Service attendu (SA) : <ul style="list-style-type: none"> • Rapport bénéfice/risque • Besoin médical et place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap • Intérêt de santé publique
Progrès clinique ou diagnostique	Amélioration du service médical rendu (ASMR) : <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité et tolérance par rapport aux thérapies existantes 	Amélioration du service attendu (ASA) : <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité, morbidité, qualité de vie, compensation du handicap • Effets indésirables • Commodité d'emploi

de faire un bilan des avis d'efficacité rendus, après 22 mois de fonctionnement. Ce bilan vise à dégager des perspectives sur les développements méthodologiques nécessaires et sur le rôle des avis d'efficacité dans les décisions de remboursement et de fixation de prix des produits de santé.

Méthodes

La méthode appliquée consiste en une analyse détaillée des documents institutionnels qui ont présidé à la mise en œuvre de l'évaluation médico-économique des produits de santé concernés par l'article R161-71-1 du CSS, d'une part, et des documents émis par la HAS, d'autre part, que ce soient des documents publiés par la HAS (comptes-rendus des séances de la CEESP, liste des questions techniques adressées au laboratoire) ou des documents à usage interne (comptes-rendus des réunions précoces, réponses du laboratoire aux questions techniques, comptes-rendus de la sous-commission Économie).

Le bilan des avis émis par la CEESP porte sur 30 avis, rendus entre le 1^{er} octobre 2014 et le 31 juillet 2015.

Une analyse transversale des réserves méthodologiques émises par la CEESP a été réalisée sur trois dimensions : les données cliniques introduites dans les modèles, le choix des comparateurs et la gestion de la dimension temporelle dans les modélisations. Une analyse transversale des conclusions de la CEESP a été réalisée sur l'ensemble des 30 avis émis.

Description du nouveau dispositif

Les avis d'efficacité de la HAS dans le circuit de remboursement et de fixation des prix des produits de santé

Depuis octobre 2013, la CEESP rend un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge d'un produit, lorsque l'industriel revendique une ASMR I à III ou une ASA I à III et lorsqu'il est attendu un « impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie compte-tenu de [leur] incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix » (Encadré 1). Afin de préciser les critères d'éligibilité à une évaluation économique, le Collège de la HAS a défini un critère fondé sur le

Encadré 1 : Art. R. 161-71-1. Du code de la sécurité sociale (extrait)

Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 165-1 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique, une évaluation médico-économique est requise lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

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

Dans ce cas, l'entreprise soumet à la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37, lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement, toute étude médico-économique.

chiffre d'affaires, en retenant un montant supérieur ou égal à 20 millions d'euros TTC la 2^e année pleine de commercialisation [8]. Cependant, tout produit revendiquant un impact sur les pratiques professionnelles, l'organisation des soins ou les modes de prise en charge est concerné par l'évaluation, quel que soit son chiffre d'affaires. *A contrario*, tout industriel peut demander à ne pas soumettre de dossier, s'il peut démontrer que son produit n'a aucun impact sur les critères définis dans le CSS, alors même que le chiffre d'affaires estimé dépasse les 20 millions d'euros.

L'avis d'efficacité consiste en une analyse comparative, entre les différentes options thérapeutiques médicalement pertinentes, du rapport entre les coûts engagés dans la prise en charge et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées. Cette analyse se fonde sur les données produites par l'industriel et sur les principes méthodologiques pour l'évaluation économique définis par la CEESP en 2011 [9].

L'évaluation économique déposée par l'industriel fait l'objet d'une expertise méthodologique par le Service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP) et la sous-commission économie, à laquelle la CEESP a délégué la validation de l'expertise méthodologique et technique des modèles produits par l'industriel. L'expertise méthodologique des dossiers soumis par les industriels doit permettre à la CEESP de rendre un avis sur le degré de confiance accordé à l'évaluation. Afin de s'inscrire dans une démarche d'amélioration de la qualité des dossiers déposés, et par voie de conséquence de réduction de l'incertitude, la HAS a prévu deux échanges qui peuvent éventuellement être organisés avec les industriels : une rencontre précoce,

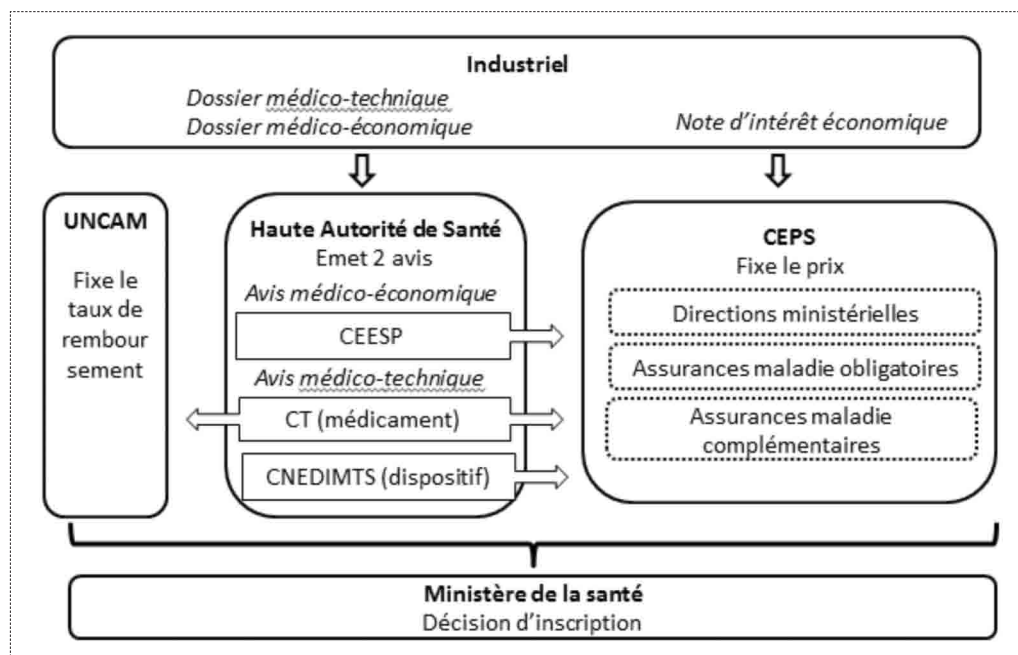


Figure 1 : Circuit des avis de la Haute Autorité de santé dans le processus d'accès au remboursement et de fixation des prix (Haute Autorité de santé, France, 2015)

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie. CEPS : Comité économique des produits de santé. CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique. CT : Commission de la transparence.

à l'initiative de l'industriel, avant le dépôt du dossier et un échange technique au cours de l'instruction, à l'initiative de la HAS. Au cours de cet échange, la HAS adresse une liste de questions techniques à l'industriel, lequel dispose alors d'un délai de 15 jours pour y répondre par écrit. Il peut également demander à présenter oralement ses réponses à la sous-commission économie. Cette phase d'échange est l'occasion pour les industriels de clarifier les choix méthodologiques qu'ils ont effectués, d'apporter des justifications sur des limites constatées par la HAS et de fournir des analyses complémentaires.

Sur la base de ces éléments, un projet d'avis d'efficacité est discuté et validé par la CEESP, puis transmis à l'industriel. Celui-ci dispose de huit jours à compter de la réception du projet pour faire des observations écrites ou faire une demande d'audition auprès du président de la CEESP. L'audition ne peut concerner que les éléments transmis par l'industriel au moment du dépôt de dossier ou de l'échange technique.

À la suite de cette phase contradictoire, l'avis définitif de la CEESP est transmis à l'industriel et au CEPS (figure 1).

Format des avis d'efficacité

L'avis d'efficacité est construit en trois parties, présentées ci-après [10]. Il est complété par quatre annexes présentant : le contexte de la demande déposée par

l'industriel, l'expertise méthodologique par le SEESP des données transmises par l'industriel, un tableau de synthèse des réserves émises par la CEESP, et la liste de questions transmises à l'industriel lors de l'échange technique.

Dans la première partie de l'avis, la CEESP évalue la conformité méthodologique de l'analyse coût-résultat proposée par l'industriel par rapport aux recommandations adoptées par la HAS en matière d'évaluation économique [9].

Les réserves identifiées lors de l'expertise méthodologique de l'évaluation sont hiérarchisées selon trois niveaux :

- Réserve mineure : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable ou limité par rapport aux autres réserves formulées.
- Réserve importante : élément non conforme aux recommandations en vigueur, qui peut être justifié, mais dont l'impact attendu sur les conclusions est important (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure : élément non conforme aux recommandations en vigueur, qui invalide tout (réserve majeure globale) ou partie (réserve majeure partielle) de l'étude médico-économique.

La seconde partie de l'avis présente la conclusion de la CEESP sur l'efficacité du produit, considérant le résultat de l'évaluation médico-économique présentée par l'industriel et le degré de confiance que l'on peut accorder à ce résultat.

En cas de réserve majeure globale, la CEESP invalide l'analyse coût-résultat, ne présente pas les résultats estimés et conclut que l'efficacité du produit n'est pas démontrée. Lorsque la réserve majeure est partielle, la CEESP invalide l'utilisation qui est faite du modèle, mais n'invalide pas le modèle en lui-même. La CEESP est alors en mesure de produire un avis sur l'efficacité du produit à partir, soit de résultats extraits de l'évaluation présentée par l'industriel, soit d'une analyse *de novo* réalisée par la CEESP. Dans tous les cas, lorsqu'aucune réserve majeure globale n'est émise sur l'évaluation, la CEESP rapporte les résultats quantitatifs de l'évaluation. Elle explicite ensuite tous les éléments dont elle dispose pour interpréter ce résultat, en particulier en termes d'incertitude. Enfin, la CEESP peut interpellier le CEPS sur certains éléments de contexte lorsqu'elle le juge nécessaire.

Dans une troisième partie, la CEESP précise, le cas échéant, la nature des données scientifiques qui devront être produites, pour permettre une mesure plus robuste de l'efficacité lors de la réévaluation des produits.

Bilan sur les 30 avis validés au 31 juillet 2015

Au 31 juillet 2015, 37 dossiers économiques ont été déposés, dont la majorité concerne un médicament (trois concernent un dispositif médical). Trente avis ont été définitivement validés et transmis au CEPS. Les autres dossiers sont en cours d'instruction au moment de la rédaction de cette analyse.

Échanges avec les industriels

Une rencontre précoce a été organisée à la demande de l'industriel pour 19 dossiers. Dans cette phase de mise en place, la majorité des demandes de rencontre précoce sont intervenues dans un calendrier incompatible avec l'objectif initial de discussion des choix méthodologiques de la modélisation, ces choix ayant déjà été entérinés par les industriels lors de la rencontre (14/19 rencontres se sont déroulées moins de 4 mois avant le dépôt de dossier).

En cours d'instruction, la totalité des dossiers a fait l'objet d'un échange technique sous la forme d'une liste de questions rédigées par le SEESP et auxquelles l'industriel a apporté des réponses écrites. Pour 12 dossiers, l'industriel a souhaité présenter ses réponses devant la sous-commission économie.

Après la rédaction du projet d'avis, 27 avis ont fait l'objet d'observations écrites par l'industriel, parmi lesquels 14 ont également sollicité une audition auprès de la CEESP.

Conformité méthodologique des évaluations soumises à la CEESP

Sur les 30 dossiers analysés, 10 avis ont été rendus avec une réserve majeure globale invalidant l'ensemble de l'étude (tableau II).

Dans la majorité des dossiers (20/30), la CEESP a pu documenter le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) du produit évalué par rapport à un ou plusieurs comparateurs. Ce ratio rapporte le différentiel de coût total au différentiel de résultat de santé attendu entre les produits. Le résultat de santé est généralement mesuré en année de vie pondérée par la qualité de vie (Quality adjusted life year, QALY). Le RDCR permet de mesurer le surcoût associé au gain de santé généré par le produit lorsque celui-ci est plus coûteux et plus efficace (coût par QALY gagné).

Les réserves émises par la CEESP, se structurent autour de trois points principaux : les données cliniques, le choix des comparateurs et la prise en compte de la dimension temporelle.

Tableau II : Bilan des réserves émises par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (Haute Autorité de santé, France, 2015)

Nature de la réserve	Nombre
Réserve majeure globale	10/30
Réserve majeure partielle	4/30
Réserve importante	15/30
Réserve mineure	1/30
Aucune réserve	0

Les réserves sur les données cliniques

L'enjeu est important puisque la fiabilité d'une évaluation économique ne peut être garantie si les données cliniques introduites dans les modèles ne sont pas robustes. Pour cinq dossiers, la CEESP a considéré que les données cliniques produites par l'industriel ne permettaient pas de réaliser une évaluation économique, ce qui s'est traduit par les réserves majeures globales ou partielles indiquées ci-dessous.

- Données issues d'une étude de phase III avec cohorte historique.

- Données issues d'une analyse en sous-groupe d'un essai ouvert, sans contrôle du biais de sélection.
- Essai de phase III *versus* placebo, sans contrôle avec un traitement actif et une méthode non valide pour comparer l'efficacité des traitements actifs (deux dossiers).
- Analyse en sous-population (réserve majeure partielle) réalisée à partir de données issues d'une analyse post-hoc sur neuf patients (14 % de l'effectif de l'essai).

Lorsque des réserves importantes sont émises, il est considéré que les données cliniques introduites dans le modèle présentent des limites, qui génèrent une incertitude forte sur le résultat de l'évaluation économique. Cependant, ce résultat peut être interprété à la lumière des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, et constitue ainsi une information utile au CEPS.

Les réserves sur les comparateurs

Sur les 30 dossiers analysés, aucune réserve majeure n'a été émise sur les comparateurs inclus dans l'évaluation. Pourtant, le choix des comparateurs dans l'analyse économique est une des dimensions qui soulèvent le plus de réserves (21 dossiers sur 30, dont 16 dossiers avec au moins une réserve importante).

L'analyse des comptes-rendus des discussions en sous-commission Économie et en CEESP permet d'apporter un premier éclairage à cette apparente contradiction. Il est en effet fréquemment mentionné, qu'au-delà du principe méthodologique appelant l'identification de toutes les options médicalement pertinentes, des contraintes opérationnelles sont à prendre en compte concernant l'introduction de certains comparateurs dans l'évaluation (ex. produits utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) ou produits dont le développement clinique est concomitant à celui qui est évalué). Un second éclairage est apporté par l'analyse de l'impact des principales limites importantes identifiées par la CEESP, à savoir l'absence de comparateurs pertinents (7/30) et un défaut de définition des comparateurs retenus (3/30).

Dans les deux cas, la limite identifiée n'invalide pas l'évaluation économique, mais en réduit la portée. Ainsi, lorsqu'il manque au moins un comparateur cliniquement pertinent, l'évaluation ne permet pas de documenter l'efficacité du produit dans la stratégie thérapeutique, puisque l'introduction d'un comparateur peut modifier de manière significative le RDCR du produit ou même sa place sur la frontière d'efficacité. Pour autant, le RDCR apporte une information utile en documentant le différentiel de coût et de résultat avec le comparateur retenu. Dans le cas d'un défaut de définition des comparateurs, cela génère une incertitude

importante sur la transposition des résultats en pratique courante. Par exemple, faire référence à la notion très générale de soin de support sans préciser à quelles modalités de prise en charge ces soins renvoient, ne permet pas de vérifier que cela correspond à une pratique ayant cours en France.

Ces évaluations permettent donc de produire une information partielle, qui reste utile au décideur, en situant le produit par rapport à certaines des options envisageables en termes de coûts et de résultat de santé. Cela explique l'émission de réserves importantes et non majeures.

Les réserves sur la prise en compte de la dimension temporelle

La prise en compte de la dimension temporelle dans l'évaluation recouvre des choix méthodologiques tels que l'horizon temporel, la durée de simulation, la durée de cycles de modélisation ou les méthodes d'extrapolation. Sur les 29 dossiers analysés¹, 11 ont fait l'objet d'une réserve sur l'un de ces choix méthodologiques. Or ces choix ont des conséquences importantes sur l'interprétation de l'efficacité. D'une part, la valeur du RDCR peut être considérablement modifiée en fonction de la durée sur laquelle sont estimés les coûts et les résultats de santé. D'autre part, l'extrapolation à long terme des effets du traitement observés dans les essais est une source importante d'incertitude.

Considérant la nature des pathologies étudiées, la majorité des évaluations est initialement envisagée sur un horizon de vie entière (18/30). Ce choix n'a été remis en question que dans un seul dossier, pour lequel il a été jugé inapproprié de considérer des conséquences jusqu'au décès des individus.

Cependant, le principe méthodologique qui privilégie l'horizon temporel sur la vie entière se heurte à l'absence de données de long terme. Techniquement, cela conduit à extrapoler les données cliniques au-delà de la période de suivi des études. En attendant un recul suffisant pour disposer de données cliniques, il est fondamental que les choix fondant ces extrapolations soient parfaitement explicités et justifiés. Des réserves mineures ou importantes ont été émises sur quatre dossiers, soit en raison d'une justification insuffisante de la distribution retenue pour modéliser des courbes de survie, soit en raison de la non justification d'une hypothèse de maintien de l'effet traitement.

¹ Un dossier repose sur un modèle dynamique qui ne soulève pas les mêmes problématiques que les modèles statiques en termes d'horizon temporel et qui a donc été exclu de l'analyse sur la dimension temporelle.

Afin de limiter le risque d'une simulation artificiellement trop longue de la durée de vie, le modèle définit en fait une durée de simulation maximale dans la moitié des évaluations portant sur un horizon temporel vie entière (9/18). Compte tenu des connaissances sur l'espérance de vie des patients, deux réserves ont été émises pour signaler une durée de simulation trop longue. À titre d'information, cette critique a été soulevée dans cinq dossiers lors de l'échange technique, mais a été prise en compte et corrigée par l'industriel dans trois dossiers.

Conclusions de la CEESP sur l'efficacité des produits

L'analyse des comptes-rendus des discussions en sous-commission Économie et en CEESP met en évidence la volonté d'améliorer le caractère pédagogique des avis, en ciblant les messages et en s'attachant davantage à clarifier l'interprétation des résultats de l'évaluation économique. Ainsi, la formulation de la conclusion de la commission a évolué en 22 mois d'activité : de moins en moins technique, la rédaction vise davantage de lisibilité en termes d'aide à la décision. Dans les avis les plus récents, la présentation des résultats et le recensement des facteurs principaux d'incertitude ont fait place à plus d'interprétation, de manière à estimer la possibilité de transposer les résultats en pratique réelle. Dans chaque situation, la CEESP tente d'apporter un éclairage sur les éléments dont elle dispose pour caractériser l'efficacité.

Sur les dix dossiers concernés par une réserve majeure, la CEESP n'a pas rapporté les résultats. Mais, lorsque cela était possible, elle a commenté les données disponibles afin d'apporter au CEPS une information pouvant aider à la fixation des prix. Par exemple, elle a souligné le caractère extrêmement élevé du RDCR estimé par l'industriel, s'il devait être confirmé par une étude de bonne qualité. Elle a également indiqué pour un produit, que les différences de coûts de traitement entre les deux stratégies étaient interprétables.

Concernant les quatre dossiers pour lesquels une réserve majeure partielle a été émise, la CEESP a redéfini l'analyse de référence en adoptant des choix méthodologiques en cohérence avec son guide méthodologique (définition d'une population d'analyse adaptée à l'indication ; définition de stratégies de traitement adaptées à la pratique courante) afin de produire des résultats quantitatifs plus pertinents.

Sur les 20 avis sans réserve majeure globale, les RDCR estimés par les industriels sont très variables. Deux produits étaient dominants (plus efficace et moins coûteux que le comparateur). Les ratios différentiels coûts-résultats des

autres produits étaient très hétérogènes, variant de moins de 10 000 € par QALY à plus de 200 000 € par QALY, avec une moitié de produits pour lesquels le RDCR est supérieur à 50 000 € par QALY (11/20). Sont majoritairement concernés : les produits en oncologie (3/3) et les produits traitant l'hépatite C (3/4). Les vaccins, *a contrario*, ont présenté des RDCR inférieurs à 30 000 €/QALY.

Compte tenu des réserves méthodologiques identifiées, la conclusion de la CEESP propose une interprétation de ces résultats, en précisant l'incertitude qui les entoure. Ainsi, la CEESP a indiqué une probable sous-estimation du RDCR pour dix dossiers, mentionné un niveau de confiance faible avec un risque d'observer un RDCR d'une valeur très différente en pratique courante pour trois dossiers et souligné l'intérêt limité du résultat pour quatre dossiers (analyse non adaptée au problème de décision, population de l'indication non intégralement couverte, comparateur peu utilisé en pratique). Pour six dossiers, la CEESP disposait de suffisamment d'éléments pour réaliser une nouvelle évaluation du produit : pour 3/6 dossiers, cette évaluation a été retenue en analyse de référence et seuls ses résultats ont été présentés dans l'avis ; pour 3/6 dossiers, la CEESP a présenté des résultats alternatifs, sans pour autant aller jusqu'à rejeter l'analyse retenue par l'industriel.

Un élément essentiel de l'interprétation du RDCR est le prix du produit. L'évaluation principale est fondée sur le prix revendiqué par l'industriel, ce qui pose deux difficultés. D'une part, le CEPS n'est pas renseigné sur l'impact d'une modification de prix sur le niveau d'efficacité ; d'autre part, aucune analyse *a posteriori* de l'efficacité des produits n'est réalisée lorsque le prix facial négocié est différent du prix revendiqué. Afin de surmonter ces limites, la CEESP a souhaité que différents prix soient simulés dans l'étude fournie par l'industriel. Tous les dossiers ont présenté des résultats en faisant varier les prix du produit étudié plus ou moins fortement, ce qui a permis d'indiquer la variation associée du RDCR dans la conclusion de l'avis.

Le prix du comparateur est également un élément fondamental de construction du RDCR, et sa variation, particulièrement probable lorsque le brevet arrive à échéance, peut fortement modifier le résultat, ce qui a été souligné pour deux dossiers.

Enfin, la CEESP souligne dans certaines de ses conclusions des éléments qu'elle juge importants à considérer dans la négociation des prix. Par exemple, l'existence d'un débat de société autour du produit évalué ou de la pathologie considérée, l'hétérogénéité des résultats en fonction des sous-populations, l'arrivée prochaine de comparateurs cliniquement pertinents ou l'importance de considérer dans les évaluations les stratégies non médicamenteuses.

Discussion

Perspectives sur le plan méthodologique

L'analyse réalisée sur trois dimensions méthodologiques de l'évaluation, bien que partielle, met à jour un certain nombre de défis à relever, tant pour les industriels que pour la HAS.

Les limites identifiées à propos des données cliniques renvoient aux choix méthodologiques établis lors de la réalisation des essais cliniques. Les réserves émises par la CEESP sur les données cliniques ne sont pas incohérentes au regard des avis émis par la Commission de la transparence (CT) ou la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) : sur les 29 dossiers examinés par la CT au moment de cette analyse, 20 ont obtenu une ASMR mineur (IV) ou inexistante (V). La qualité de la preuve sur l'apport des produits est une limite régulièrement soulevée par les commissions médico-techniques de la HAS. Dans un contexte où les demandes d'expertise précoces tendent à se multiplier sur la base d'essais de phase II, l'inscription initiale s'apparente à un premier jalon dans l'évaluation du produit, dont le moment fort deviendra le renouvellement d'inscription. Cela implique que des études postinscription de qualité soient mises en place par les industriels, pour confirmer en pratique courante l'efficacité anticipée au moment de la primo-inscription. En qualifiant l'incertitude sur les données, l'avis de la CEESP permet d'avoir une idée de l'amplitude de la révision à venir de l'efficacité anticipée, et apporte des arguments pour des accords de prix pouvant limiter les effets pervers d'une inscription précoce fondée sur des bases fragiles.

Concernant la question des comparateurs, il est nécessaire de distinguer leur identification et leur intégration dans l'évaluation. L'identification de toutes les alternatives pertinentes au produit évalué permet d'interpréter l'évaluation présentée. Les réserves émises montrent que ce principe de transparence minimale n'est pas encore suffisamment respecté. La légitimité d'identifier certains comparateurs est remise en cause par les industriels : comparateurs utilisés hors AMM ou comparateurs non encore disponibles sur le marché sont régulièrement exclus de l'analyse. La légitimité d'identifier ces comparateurs reste affirmée par la HAS, tout en reconnaissant que leur introduction dans l'évaluation pose de réelles difficultés techniques, en particulier en l'absence de données cliniques ou de prix. Une réflexion et des développements

méthodologiques sont donc nécessaires sur la meilleure façon de prendre en compte ces comparateurs. *A contrario*, la réalisation d'évaluations multi-options, et non pas *versus* un seul comparateur, semble de plus en plus appliquée dans les dossiers.

Concernant la gestion de la dimension temporelle dans les modélisations, l'analyse des échanges avec l'industriel et des réserves émises par la CEESP montrent qu'il existe un réel défaut de justification des techniques statistiques d'extrapolation ou des hypothèses d'extrapolation. Compte tenu de l'incertitude générée, il est indispensable qu'un travail de validation soit apporté par les industriels à partir de données en vie réelle lorsqu'elles existent. L'analyse a montré un réel apport de l'échange technique sur cette question, plusieurs industriels ayant fourni des simulations complémentaires en réponse aux questions posées par la HAS.

Au-delà des aspects techniques, l'analyse des limites méthodologiques dans les dossiers permet de distinguer trois orientations visant à l'amélioration du processus.

- 1) Les limites méthodologiques posent la question centrale des conditions de transposition des résultats de l'évaluation économique à la vie réelle. Une première piste à suivre pour y répondre est l'amélioration de la qualité des méthodes de validation et d'estimation de la sensibilité des résultats. Mais la réponse ne peut se limiter à une approche technique. D'une manière générale, l'interprétation des résultats quantitatifs de la modélisation est souvent trop peu développée dans les dossiers soumis. Dépasser la dimension technique, pour donner du sens à l'évaluation réalisée, constitue un défi pour tous les acteurs concernés.
- 2) L'observation d'un délai très court entre la rencontre précoce et le dépôt du dossier interroge sur la marge de manœuvre réelle que se donne l'industriel pour améliorer la conformité de son évaluation. Pour que cette rencontre constitue un apport réel pour l'industriel, il faudrait que celui-ci demande à rencontrer le SEESP très en amont, dès la fin des études de phase II.
- 3) Une actualisation régulière du cadre méthodologique publié en 2011 est indispensable du point de vue de la HAS. Les éléments de bilan rapportés ici permettent de distinguer deux directions d'amélioration. La première est une explicitation plus précise des éléments de dossier attendus par la HAS, afin de réduire les demandes de précisions adressées à l'industriel lors de l'échange technique. Dans cette perspective, un format de rédaction des évaluations médico-économiques a été soumis en consultation publique par la HAS à l'été 2015. La seconde est la réponse à des questionnements d'ordre

méthodologique pour tenir compte de l'évolution des connaissances scientifiques, afin d'améliorer la qualité de l'information produite. Cela nécessite une actualisation du guide méthodologique, avec une évolution plus opérationnelle, qui devrait être soumise à la consultation publique fin 2016.

Perspectives sur le rôle des avis d'efficience

L'avis de la CEESP offre un outil complémentaire au CEPS pour négocier les prix [11] : d'une part, en explicitant l'arbitrage entre le surcoût d'un produit de santé et les résultats de santé supplémentaires qu'il génère ; d'autre part, en décryptant les arguments en faveur d'une révision de l'efficience en vie réelle. Il apparaît que les échanges entre la HAS, les industriels et le CEPS ont contribué à faire évoluer la qualité et la lisibilité de l'information produite. Cet effort doit cependant être poursuivi, en faisant de l'interprétation des résultats quantitatifs une priorité. Cette évolution passe, entre autres, par l'initiation d'une réflexion sur la manière de qualifier l'efficience compte tenu du contexte dans lequel s'insèrent les produits de santé faisant l'objet d'un avis d'efficience [12, 13].

À terme, la production d'une information médico-économique fiable devrait favoriser la fixation d'un « juste » prix, c'est-à-dire d'un prix qui soit en équation avec la valeur du produit pour la collectivité, bien que les marges de négociation dépendent en partie de l'ASMR obtenue. Lorsque l'ASMR obtenue est de niveau I, II ou III, la possibilité de documenter l'efficience conditionne l'accès des industriels à un prix européen [14]. En termes de niveaux de prix, l'avis de la CEESP pourrait être particulièrement utile au CEPS lorsque l'ASMR finalement obtenue est de niveau IV (15 produits sur 30), situation dans laquelle la marge de négociation est *a priori* la plus importante compte tenu de l'apport limité du médicament. Le faible nombre de produits pour lesquels un prix a été publié ne permet pas, à ce jour, d'observer formellement un impact des avis d'efficience sur la fixation du prix.

La place de l'évaluation économique reste cependant limitée, dans son champ d'application, mais également dans son usage concret, qui reste aujourd'hui difficile à évaluer faute d'un recul suffisant. L'évaluation économique pourrait se développer, en précisant sa place dans la prise de décision.

1) À l'heure actuelle, l'avis d'efficience n'intervient pas sur la décision de remboursement, qui reste fondée sur l'avis médico-technique de la HAS. L'évolution des critères d'inscription des médicaments et des dispositifs

médicaux sur la liste des produits de santé remboursables a été évoquée dès le début des années 2000 [15]. Par ailleurs, l'intérêt de l'évaluation médico-économique dans la perspective de la sortie de certains produits du panier de soins remboursable, en particulier au moment du renouvellement d'inscription, pourrait être pris en considération.

- 2) L'évaluation économique n'est obligatoire que pour les produits se revendiquant *a priori* innovants (ASMR I à III) et susceptibles d'avoir un impact sur les dépenses d'assurance maladie, ce qui ne représente qu'une minorité des produits remboursables. En ciblant certains produits, le processus réduit *de facto* la population concernée par les décisions fondées sur l'évaluation économique, et l'impact attendu sur le système de santé. En particulier, le processus actuel ne permet pas de s'interroger sur certains produits qui peuvent potentiellement coûter très cher compte tenu de leur volume, pour une efficacité limitée. L'évaluation économique des produits revendiquant une ASMR modérée ou élevée devrait s'accompagner de réévaluations de classe régulières (ou par pathologie).
- 3) Si le calcul économique permet de documenter le coût du gain en santé produit par une innovation, la question de l'acceptabilité de ce coût pour la collectivité n'est pas tranchée puisqu'aucune valeur de référence n'est à ce jour spécifiée en France. La question de la détermination d'une valeur de référence et de sa place dans le processus de décision pour le remboursement et la fixation des prix des produits de santé se pose alors. Afin d'initier un débat démocratique sur ce sujet, la HAS a réalisé un travail de recherche et d'analyse documentaire sur les questions que soulève la notion de valeur de référence pour interpréter le résultat d'une analyse coût-résultat dans les décisions de prix et de remboursement des produits de santé [12].

Conclusion

La société française est aujourd'hui confrontée à la question de concilier l'intérêt individuel du patient qui aspire légitimement à la meilleure prise en charge possible et l'intérêt collectif, qui vise à garantir une prise en charge équitable de tous les patients dans un contexte de budget contraint. Répondre à cette question impose de faire des choix collectifs.

Les avis de la CEESP s'inscrivent pleinement dans cette perspective en permettant de discuter et de qualifier le rapport entre le gain en santé attendu d'un produit et le surcoût qu'il génère.

En octobre 2013, la faisabilité et la pertinence des avis d'efficience dans le contexte français étaient débattues. Au terme de 22 mois d'exercice, les interrogations suscitées par la mise en œuvre de cette nouvelle modalité d'évaluation ne sont plus les mêmes. La faisabilité d'avis d'efficience dans un délai raisonnable ne pose plus question [16]. Le défi aujourd'hui porte sur le rôle que doivent jouer ces avis dans la négociation des prix et sur la place de l'évaluation économique dans le financement collectif des produits de santé. C'est pourquoi, l'un des objectifs partagés par la HAS et le CEPS est d'aller vers des avis davantage orientés vers l'aide à la décision. Concrètement, cela se traduit par la rédaction de conclusions moins techniques et plus précises dans l'interprétation qu'il est possible de faire des éléments quantitatifs produits par l'industriel. Les derniers avis publiés marquent sur ce point une nette évolution.

Aucun conflit d'intérêt déclaré

Remerciements

Nous remercions Isabelle Hirtzlin et Magali Cognet pour leur relecture, respectivement, de la version initiale du projet de publication et de la version révisée.

Références

1. République française. Loi n° 2004-806 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. JORF n° 190 du 17 août 2004. p 14 598.
2. République française. Loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008. JORF n° 0296 du 21 décembre 2007. p 20603.
3. Benamouzig D. La Haute Autorité de santé au cœur des choix économiques. Regards croisés sur l'économie. 2009;1(5):229-37.
4. République française. Loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. JORF n° 0296 du 22 décembre 2011. p 21682.
5. République française. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. JORF n° 0231 du 4 octobre 2012. p 15522.
6. République française. Loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015. JORF n° 0297 du 24 décembre 2014. p 21748.
7. Conseil des communautés européennes. Directive 89/105/CEE du Conseil concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie. JOCE n° 40 du 11 février 1989. p 8.
8. Haute Autorité de santé. Décision n° 2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la HAS relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III. Disponible sur <www.has-sante.fr>.
9. Haute Autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Paris : Haute Autorité de santé ; Octobre 2011. 82 p. Disponible sur <www.has-sante.fr>.
10. Haute Autorité de santé. Format de l'avis d'efficience. Paris : Haute Autorité de santé ; Juillet 2013. 24 p. Disponible sur <www.has-sante.fr>.
11. Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2014/2015. Septembre 2015. 195 p. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/les-activites-du-ceps.html>.
12. Haute Autorité de santé. Valeurs de référence pour l'évaluation économique – Revue de littérature. Décembre 2014. 76 p. Disponible sur <www.has-sante.fr>.
13. Jeantet M, Lopez A, Destais N. Évaluation médico-économique en santé. Paris : Inspection générale des affaires sociales (Fr) ; décembre 2014. 203 p. Rapport 2014-066R.
14. Accord-cadre du 5 décembre 2012 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. Décembre 2012. 24 p. Disponible sur <www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf>.
15. Haut Comité de la santé publique. Le panier de biens et services de santé. Première approche. Rapport adressé à la Conférence nationale de santé et au Parlement. La documentation française ; Février 2000. 50 p.
16. Haute Autorité de santé. Rapport annuel d'activité pour 2014. Juin 2015. 144 p. Disponible sur <www.has-sante.fr>.