



Inspection générale
des affaires sociales

Evaluation médico-économique en santé

RAPPORT

Établi par

Marine JEANTET

Alain LOPEZ

avec le concours de Nathalie DESTAIS

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Décembre 2014 -

2014-066R

SYNTHESE

La présente mission, inscrite au programme de travail de l'IGAS, a pour objet d'étudier, en France et dans d'autres pays européens, la relation existante entre les évaluations médico-économiques et la prise de décision publique. Elle a été menée par Marine Jeantet et Alain Lopez, avec le concours de Nathalie Destais.

L'évaluation médico-économique consiste à mettre en regard une évaluation des bénéfices cliniques d'une stratégie de santé, d'une technologie ou d'un produit de santé et leurs coûts, en vue d'une allocation optimale des ressources disponibles. En posant les termes des alternatives envisageables, elle permet d'éclairer des choix. Mais elle ne fait pas la décision. Le cadre de contraintes n'est pas posé par elle mais par l'autorité publique confrontée à un certain contexte économique et social.

1. LA PLACE DE L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE, ENCORE MODESTE EN FRANCE, PREND UNE PLACE DIFFÉRENTE SELON LES PAYS

- *L'insertion de l'évaluation médico-économique dans les procédures de décision est récente en France. Elle porte principalement sur les produits de santé et sert de référence dans la négociation du prix.*

Alors qu'elle existe depuis les années 1990 en Angleterre, l'évaluation médico-économique des produits de santé innovants et coûteux n'a été introduite en France qu'en 2012 dans les procédures d'inscription au remboursement. Elle n'intervient pas directement pour l'admission au remboursement, mais elle est prise en compte lors de la négociation du prix des produits de santé. A ce jour, seuls 21 médicaments ont bénéficié d'une évaluation par la commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) qui rend son avis sur la base du dossier présenté par l'industriel. Il est difficile d'apprécier l'importance exacte de la place de cette évaluation médico-économique, car on ne dispose que de très peu de recul, aucun prix n'ayant encore été fixé en application de cette nouvelle procédure.

Les vaccins bénéficient toutefois depuis 1997 d'une évaluation médico-économique. En effet, le comité technique des vaccinations (CTV) s'appuie sur des études qu'il commande pour établir la stratégie vaccinale des nouveaux vaccins. En revanche, ces études n'interviennent pas réellement pour la négociation de leur prix. La majorité des autres pays européens disposent également d'un comité d'experts spécialisé chargé d'établir les recommandations vaccinales.

En dehors de ces deux domaines, la place de l'évaluation médico-économique dans les processus de décision est plutôt réduite en France. La plupart des recommandations de pratique clinique de la haute autorité de santé (HAS) ne s'appuie pas sur une évaluation médico-économique, l'approche médicale prévaut encore largement. Très peu de travaux d'évaluation portent sur les parcours et sur les organisations de soins.

Quant aux projets d'investissements hospitaliers dépassant un montant de 50 M€ HT, ils sont certes soumis à une évaluation dite « socioéconomique » depuis 2013. Mais il s'agit plutôt d'une analyse de soutenabilité. Aucune comparaison avec des solutions alternatives n'est effectuée. Il n'y a pas non plus de mise en perspective territoriale du projet.

- ***Dans d'autres pays européens, l'évaluation médico-économique sert à déterminer le panier de soins remboursables.***

En Angleterre, l'évaluation économique des technologies de santé n'intervient que marginalement et indirectement dans des négociations financières entre autorités gestionnaires du NHS et industriels mais elle contribue en revanche directement et de façon déterminante à la gestion du panier de soins pris en charge par le NHS. En Suède, la liste des produits de santé remboursés par la collectivité, leur taux de remboursement des produits de santé et leur prix, sont également déterminés sur la base d'une évaluation médico-économique.

Par ailleurs, en Angleterre, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a introduit l'analyse coût-efficacité dans toutes les recommandations de pratique clinique et de santé publique. Pour ce faire, il finance des recherches universitaires médico-économiques sur ces champs.

- ***Le choix a été fait en France d'internaliser l'évaluation au sein de quelques structures publiques, à l'inverse de l'Angleterre qui s'appuie sur une expertise universitaire et qui se distingue par une transparence complète du processus d'évaluation.***

La HAS a une compétence générale d'évaluation médico-économique qui s'applique aux stratégies de prise en charge (y compris les stratégies de prévention), aux produits de santé et aux protocoles de coopération entre professionnels de santé. Elle a recours principalement à une expertise interne pour exercer ses missions. De même, le CTV s'appuie sur l'institut de veille sanitaire (InVS) et sur quelques chercheurs pour mener ses travaux.

A l'inverse, l'Angleterre a privilégié une externalisation de son expertise. Les contributeurs extérieurs du NICE sont quatre fois plus nombreux que ses effectifs propres. Toutes les missions du NICE impliquent des équipes académiques. Les incitations sont fortes pour les universités, qui trouvent dans ces travaux d'expertise publique une source de financement précieuse.

L'Angleterre se distingue également sur la place qu'il réserve aux parties prenantes à toutes les étapes d'évaluation. Les choix des sujets traités par le NICE fait l'objet de débats. Des groupes de patients et les sociétés savantes peuvent faire des suggestions. Les projets d'avis et de recommandations sont publiés sur le site internet à chaque étape du processus, ce qui permet aux parties prenantes de signaler des erreurs ou des imprécisions. Les réunions des commissions sont également ouvertes au public. La transparence du processus est un principe fondamental du fonctionnement du NICE. Cet organisme assume le risque de voir ses écrits provisoires violemment attaqués car cela lui permet de tester au fur et à mesure la façon dont les patients et les médecins comprennent et réagissent à ses travaux. Il recherche par ce processus une meilleure acceptabilité des recommandations finales par le public et les professionnels de santé.

L'élaboration du programme annuel de travail du KCE en Belgique obéit aussi à une procédure publique selon un calendrier précis.

- ***Contrairement à l'Angleterre, la France a fait le choix d'une évaluation médico-économique informationnelle.***

L'évaluation médico-économique en France a pour objectif d'enrichir l'information du décideur mais elle ne détermine pas automatiquement des choix. Tous les avis documentant l'efficacité sont consultatifs, qu'ils soient produits par le CTV, la HAS ou le comité interministériel de la performance et de la modernisation de l'offre de soins hospitaliers (COPERMO). Le décideur peut s'appuyer dessus mais reste libre de prendre en compte d'autres paramètres.

A l'inverse, l'avis du NICE détermine le panier de soins pris en charge par le National Health Service (NHS). La décision est fonction d'un seuil monétaire rapportant l'efficacité thérapeutique additionnelle du produit au supplément de coût induit. Il a été établi en 2004, par consensus d'experts, sous la forme d'un intervalle de 20 000 à 30 000 £ par QALY. Cet intervalle de décision ne s'applique cependant pas à certains types de traitements, pour lesquels d'autres considérations ont conduit à abaisser l'exigence d'efficacité, comme par exemple les traitements en fin de vie, les anticancéreux ou les médicaments orphelins.

► ***Les liens entre recherche et évaluation médico-économique sont encore ténus en France alors qu'ils sont centraux en Angleterre.***

Depuis 2000, la direction générale de l'offre de soins (DGOS) a lancé un programme de soutien aux technologies innovantes et coûteuses (PSTIC), transformé en 2013 en programme de recherche médico-économique (PRME). Mais le nombre de projets financés est faible : seuls 7 programmes ont été sélectionnés en 2013. Ils représentent un total de près de 13 M€. De même, le bilan des programmes de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) visant à financer des projets de recherche relatifs à l'organisation de l'offre de soins, est modeste : 20 projets ont été financés depuis 2007, pour un montant total de 4,3 M€.

En Angleterre, le lien entre les missions du NICE et le milieu académique repose en grande part sur une institution partenaire et complémentaire, l'Institut national de la recherche en santé (*National Institute of Health Research* - NIHR). Ce dernier joue un rôle capital à la fois dans la structuration de l'offre académique, que dans l'intermédiation des commandes du NICE auprès des centres de recherche et dans l'orientation de l'effort de recherche vers des sujets touchant concrètement aux pratiques professionnelles et aux résultats de santé. Il centre en effet les travaux de recherche sur les zones où l'allocation des ressources du NHS est jugée peu efficace. Cela reviendrait, en France, à envisager qu'une partie des financements de recherche soient alloués en lien avec les constats des rapports charges et produits de l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

Le NIHR a ainsi contribué de manière essentielle à l'expansion de la capacité de recherche en économie de la santé en Angleterre, capacité sur laquelle est assise la mission d'évaluation des technologies de santé du NICE. Aujourd'hui la majorité du financement de la recherche en santé et en économie de la santé passe par cette institution.

2. L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE FAIT L'OBJET DE CRITIQUES PARFOIS FONDÉES, SOUVENT CONTESTABLES

L'évaluation médico-économique est souvent jugée compliquée et longue à réaliser. Parfois elle est considérée comme inutile ou impossible. Confondue avec un rationnement des soins, elle peut être estimée par certains comme néfaste pour la santé des personnes.

► ***La qualité des évaluations est parfois décevante***

Les défauts de qualité des évaluations s'expliquent en grande partie parce que les moyens consacrés en France par les administrations et établissements publics à l'évaluation médico-économique sont modestes. Les agences régionales de santé (ARS) par exemple ne disposent pas de professionnels ayant des compétences suffisantes pour leur permettre de préparer de façon satisfaisante le cahier des charges de telles études confiées à des opérateurs externes et de suivre leur bonne mise en œuvre.

Par ailleurs, le vivier des économistes de la santé compétents dans cette matière n'est pas abondant. Les évaluations médico-économiques ne sont pas un domaine d'investissement intéressant pour les économistes français : la participation à de tels travaux n'est pas valorisée par le milieu universitaire car ils ne sont pas considérés comme de la recherche.

➤ *Les méthodes sont contestées*

Les données utiles sont parfois manquantes ou d'accès difficile, les comparateurs sont discutables, l'objectif d'optimisation de la ressource ne doit pas occulter l'importance de la distribution des gains de santé, le recours au QALY est controversé, etc. Toutefois, des évolutions méthodologiques sont possibles sur l'ensemble de ces champs.

➤ *Les résultats de l'évaluation peuvent décevoir le décideur*

Assortis de nombreuses considérations relatives, les résultats de l'évaluation peuvent parfois empêcher d'opter pour un parti définitif. De plus, les avis et recommandations rendus par la HAS ne vont pas jusqu'à formuler un jugement sur le niveau d'efficacité des produits ou stratégies évalués. La préférence à donner à l'intervention de moindre coût n'est pas toujours affirmée avec suffisamment de force. Enfin, les avis d'efficacité sont rarement accompagnés d'une évaluation de l'impact budgétaire et organisationnel.

➤ *Le choix des évaluations à réaliser n'obéit pas à un ordre de priorité toujours rigoureux*

L'ambition de réaliser des évaluations médico-économiques est de plus en plus affichée, sans se doter d'une véritable stratégie pour la soutenir. Ainsi, par exemple, l'administration centrale entend soutenir le développement des évaluations par les ARS, ce qui est une initiative pertinente, mais, les besoins n'ont pas été déterminés préalablement. Les programmes de travail ne sont pas non plus établis sur la base d'une priorisation argumentée et rendue publique.

3. LES EVALUATIONS MEDICO-ECONOMIQUES APPORTENT UN ECLAIRAGE NECESSAIRE SUR LA NATURE DES CHOIX POSSIBLES DANS UN CONTEXTE DE RESSOURCES LIMITEES

Sans mesure de l'efficacité, les choix imposés par la limitation des ressources se font en aveugle, sans apprécier les conséquences qui en résultent pour satisfaire les besoins de la population. L'évaluation médico-économique éclaire le décideur qui doit arbitrer entre les soins possibles. Elle permet une allocation optimale des ressources. Ses résultats sont à rendre publics afin que le citoyen soit en mesure d'apprécier la cohérence des décisions de gestion prises à son profit.

Cependant, la décision publique, même éclairée par les évaluations médico-économiques, reste difficile quand des choix s'opposent sur des sujets sensibles en faisant référence à des principes éthiques différents. Aussi, il convient de **fixer le cadre des principes** structurant le processus d'arbitrage. Ces principes devront être établis à l'issue d'un débat public et non pas seulement technique. Leur cohérence, entre eux et par rapport à d'autres fondements de notre système de santé, devra être recherchée.

La finalité de l'évaluation médico-économique doit aussi être mieux établie. De tels travaux sont utiles pour notamment permettre de définir le panier de soins. Ils doivent être intégrés dans un système cohérent de régulation. Dans tous les cas, l'évaluation médico-économique ne saurait être le seul critère de décision.

La fixation d'un seuil d'efficacité entraînant des décisions automatiques ne serait pas acceptable. En revanche, il faut rechercher un consentement collectif au financement des interventions en santé, au regard de leurs efficacités comparatives. Cette recherche devra s'appuyer sur l'emploi d'**un référentiel pour l'interprétation des résultats des évaluations** que la mission recommande d'élaborer. La HAS pourrait être chargée de constituer une base de données publique rapportant les valeurs des rapports coût-efficacité incrémentaux des produits et des stratégies évalués afin de faire émerger des valeurs de référence.

D'autre part, il est nécessaire de se doter d'une stratégie en matière d'évaluation médico-économique autour de cinq axes :

- **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 soins.** Toute décision publique peut avoir besoin d'un éclairage apporté par une évaluation médico-économique, quelle que soit la nature de l'intervention en santé qu'elle concerne ;
- **Cibler les évaluations médico-économiques sur les grands enjeux de santé.** Cela nécessite d'établir un programme d'évaluation partagé au niveau national, complété par les programmes des ARS, et en assurer la publicité auprès des équipes de chercheurs. Par ailleurs, l'évaluation initiale des produits de santé doit surtout préparer leur réévaluation ;
- **Améliorer les méthodes et simplifier les procédures d'évaluation :** mieux prendre en compte les inégalités de répartition des bénéfices en santé, prévoir une étude de l'impact budgétaire, qualifier les avis d'efficience, être prescriptif sur le choix du comparateur, rédiger les recommandations dans un style le plus simple et le plus compréhensible possible, mieux coordonner les différentes commissions de la HAS et rattacher le CTV à la HAS ;
- **Structurer une offre académique dans le domaine de l'évaluation médico-économique** en constituant des équipes de recherche et d'évaluation de taille critique, en valorisant mieux les travaux effectués pour le compte des organismes publics dans les carrières universitaires, en faisant évoluer le financement de la recherche et en favorisant la mobilité des carrières ;
- **Insérer la réalisation des évaluations médico-économiques dans un cadre public et transparent** en mettant en place, au niveau national comme au niveau régional, une procédure ouverte de sélection des projets d'évaluation et en assurant la publication des résultats des évaluations réalisées.

Sommaire

SYNTHESE.....	3
1. LA PLACE DE L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE, ENCORE MODESTE EN FRANCE, PREND UNE PLACE DIFFERENTE SELON LES PAYS	3
2. L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE FAIT L’OBJET DE CRITIQUES PARFOIS FONDEES, SOUVENT CONTESTABLES	5
3. LES EVALUATIONS MEDICO-ECONOMIQUES APPORTENT UN ECLAIRAGE NECESSAIRE SUR LA NATURE DES CHOIX POSSIBLES DANS UN CONTEXTE DE RESSOURCES LIMITEES	6
RAPPORT.....	17
INTRODUCTION.....	17
I. EN QUOI CONSISTE L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE ?	18
II. L’ETAT DES LIEUX EN FRANCE ET AILLEURS.....	20
1 LES SEGMENTS DU DISPOSITIF DE SANTE SUR LESQUELS PORTE L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE.....	20
1.1 L’évaluation médico-économique est surtout organisée en France dans le cadre de l’inscription au remboursement des produits de santé.....	20
1.2 L’évaluation médico-économique existe aussi, mais de façon plus limitée, dans deux autres domaines.....	23
1.2.1 Les vaccins sont le premier domaine à avoir fait l’objet d’une évaluation médico-économique en France.....	23
1.2.2 Les investissements hospitaliers sont soumis à une évaluation dite « socioéconomique ».....	24
1.3 Une application plus rare dans d’autres domaines	25
2. LE PROCESSUS DE REALISATION.....	28
2.1 Le choix français : une internalisation de l’évaluation au sein de quelques structures publiques	28
2.1.1 Trois acteurs jouent un rôle majeur en termes d’évaluation médico-économique.....	28
2.1.2 D’autres institutions ont une implication plus limitée	29
2.2 Une plus grande place donnée au monde académique dans d’autres pays européens	30
2.3 Une plus grande intégration des parties prenantes dans le processus d’évaluation est également constatée à l’étranger.....	31
3. LA PLACE DE L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DANS LA REGULATION DU SYSTEME DE SANTE	33
3.1 La France a fait le choix d’une évaluation médico-économique informationnelle	33
3.2 La question du seuil ou le choix d’une évaluation médico-économique décisionnelle.....	34
3.3 L’impact de l’évaluation médico-économique sur la décision est variable	36
3.4 La prise en compte des résultats de l’évaluation médico-économique tant par le décideur que par les professionnels de santé dépend de sa formulation et de sa diffusion	38
4. LES LIENS AVEC LA RECHERCHE	40
4.1 Les liens entre recherche et évaluation médico-économique sont encore ténus en France	40
4.2 En Angleterre, les liens entre recherche et évaluations opérationnelles sont étroits	42
III. L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE FAIT L’OBJET DE CRITIQUES PARFOIS FONDEES, SOUVENT CONTESTABLES	44
1 LES OBJECTIONS A L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE ET LEURS LIMITES	45

1.1	La mesure du rapport coût/efficace serait sans portée, car limiter en conséquence l'accès aux soins est éthiquement inacceptable.....	45
1.2	Les exigences de compétence pour réaliser des évaluations médico-économiques sérieuses sont difficiles à satisfaire et les méthodes ne sont pas exemptes de critiques.....	46
1.2.1	Les compétences et les savoir-faire sont rares	46
1.2.2	Les méthodes peuvent être contestées	48
1.2.3	Dans le domaine du médicament, le calcul de l'efficacité se fait à partir d'un prix facial	51
1.3	L'évaluation est généralement accusée de trop prendre son temps.....	51
1.4	Les résultats de l'évaluation peuvent décevoir le décideur.....	52
1.5	Une bonne régulation rend peut-être moins utiles les évaluations médico-économiques	52
2.	MALGRE LES OBJECTIONS, L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE A PROGRESSE EN FRANCE, PARFOIS DANS L'AMBIGUÏTE.....	53
2.1	Des évaluations laissées au milieu du gué.....	53
2.1.1	Les avis et recommandations rendus par la HAS ne vont pas jusqu'au jugement.....	54
2.1.2	Une gradation des mesures correctrices en fonction des niveaux d'efficacité n'a pas été définie <i>ex ante</i>	55
2.1.3	Les avis d'efficacité sont rarement accompagnés d'une évaluation de l'impact budgétaire et organisationnel.....	56
2.1.4	Le choix du comparateur est laissé libre alors qu'il conditionne la qualité de l'évaluation médico-économique.....	57
2.2	L'ambition de développer l'évaluation médico-économique est de plus en plus affichée, sans qu'une véritable stratégie vienne la soutenir.....	58
2.2.1	L'administration centrale entend soutenir le développement des évaluations par les ARS, de manière encore peu finalisée.....	58
2.2.2	Les programmes de travail ne sont pas établis sur la base de priorités argumentées et rendues publiques	59
IV.	LES EVALUATIONS MEDICO-ECONOMIQUES APPORTENT UN ECLAIRAGE NECESSAIRE ET SONT A VALORISER.....	60
1	INSCRIRE L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DANS UN CADRE STRUCTURANT LA DECISION PUBLIQUE.....	61
2.	SE Doter d'une stratégie pour développer l'évaluation médico-économique.....	63
2.1	Recourir à l'évaluation médico-économique dans tous les domaines d'intervention en santé.....	63
2.2	Cibler les évaluations médico-économiques sur les grands enjeux de santé	64
2.3	Améliorer les méthodes et simplifier les procédures d'évaluation.....	66
2.4	Structurer une offre académique dans le domaine de l'évaluation médico-économique	69
2.5	Insérer la réalisation des évaluations médico-économiques dans un cadre public et transparent.....	70
	RECOMMANDATIONS DE LA MISSION.....	73
	LISTE DES PERSONNES RENCONTREES.....	77
	ANNEXE 1 : DESCRIPTION DU DISPOSITIF D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN FRANCE	81
I.	LA HAS EST UN ACTEUR MAJEUR DE L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN FRANCE	81
1	EVOLUTION DES COMPETENCES DE LA HAS EN MATIERE D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE	81

2.	LA COMMISSION EVALUATION ECONOMIQUE ET DE SANTE PUBLIQUE DE LA HAS.....	84
2.1	Missions et composition.....	84
2.2	Exemples de production de la HAS en matière d'évaluation médico-économique.....	85
2.3	Bilan d'activité de la CEESP au titre des avis d'efficience.....	87
II.	PROCEDURE DE REMBOURSEMENT ET DE FIXATION DU PRIX DES MEDICAMENTS ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX.....	89
1	L'AMM ET LE MARQUAGE CE.....	89
2.	LE DEROULE DE LA PROCEDURE DE REMBOURSEMENT ET DE FIXATION DU PRIX POUR LES MEDICAMENTS EN PREMIERE INSCRIPTION	90
2.1	L'examen par la HAS.....	91
2.1.1	La commission de transparence (CT).....	91
2.1.2	La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP).....	93
2.1.3	Les questions posées par ce dispositif d'avis établis sous la responsabilité de la HAS	98
2.2	Une décision sur le prix prise par le ministre de la santé	98
2.3	Une décision sur le taux de remboursement prise par l'UNCAM.....	99
3.	LA REEVALUATION DE L'INSCRIPTION DES MEDICAMENTS SUR LA LISTE DES MEDICAMENTS REMBOURSES ET DE LEURS TARIFS	99
4.	LE CAS PARTICULIER DES MEDICAMENTS INNOVANTS UTILISES EN ETABLISSEMENT DE SANTE	100
5.	LA PROCEDURE D'ADMISSION AU REMBOURSEMENT ET LA FIXATION DU PRIX DES DISPOSITIFS MEDICAUX	100
5.1	La mission de la CNEDiMTS.....	100
5.2	Les avis rendus par la CNEDiMTS	101
5.3	La méthode de travail de la CNEDiMTS	102
5.4	La composition de la CNEDiMTS	102
5.5	L'examen par la CEESP	102
5.6	Les conditions de fixation des tarifs pour les DM	102
6.	LE CAS PARTICULIER DES VACCINS.....	103
6.1	Cadre juridique.....	103
6.2	Le fonctionnement du CTV.....	105
6.3	Le CTV a recours à un modèle économique propre.....	106
6.4	Articulation du CTV avec les travaux de la HAS	108
6.4.1	Une évaluation redondante qui mérite d'être optimisée.....	108
6.4.2	Perspectives.....	109
6.5	Place de l'évaluation médico-économique dans la négociation des prix des vaccins.....	110
III.	L'EVALUATION « SOCIO-ECONOMIQUE » DES INVESTISSEMENTS HOSPITALIERS : LE ROLE DU COPERMO.....	112
1	MISSION, ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU COPERMO	112
1.1	La mission	112
1.2	L'organisation du COPERMO « Investissement ».....	113
1.3	La procédure d'évaluation socio-économique des investissements hospitaliers devant le COPERMO.....	113
2.	ACTIVITE ET AVIS RENDUS AU TITRE DE L'EVALUATION SOCIO-ECONOMIQUE DES INVESTISSEMENTS HOSPITALIERS.....	115

IV. PLACE DE L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DANS LA PRISE DE DECISION DES ARS	118
1 LES TRAVAUX ENVISAGES OU CONDUITS PAR LES ARS AUJOURD'HUI	118
1.1 La mise en place d'un archivage des images radiologiques commun aux établissements de santé et aux professionnels libéraux dans la région Centre	119
1.2 L'ARS Bretagne évalue la plus-value médico-économique des réseaux de santé sur le diabète	119
1.3 L'ARS Ile-de-France réalise une évaluation médico-économique de la réponse à la demande de soins non programmée.....	120
2. LES BESOINS D'ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES DANS LES ARS	120
2.1 Les évaluations médico-économique dont l'intérêt est national, portant sur les stratégies et organisation de santé.....	121
2.2 Les évaluations médico-économiques dont l'intérêt est régional.....	122
3. LES CONDITIONS DE LA REALISATION D'ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES PAR LES ARS..	122
V. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE MEDICO-ECONOMIQUE.....	124
1 LES PROGRAMMES DE RECHERCHE MEDICO-ECONOMIQUE A L'HOPITAL	124
2. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE SUR LA PERFORMANCE DU SYSTEME DE SOINS.....	128
3. DISCUSSION ET PERSPECTIVES	129
ANNEXE 2 : LES EXPERIENCES ETRANGERES	131
I. LE ROYAUME UNI : UNE EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE TRES CONSTRuite, A FINALITE DECISIONNELLE, CONDUITE EN RELATION ETROITE AVEC LES MILIEUX ACADEMIQUES ET QUI CONDITIONNE LA PRISE EN CHARGE DE CERTAINS PRODUITS DE SANTE.....	131
1 PLACE DE L'ANALYSE COUT-EFFICACITE DANS LA REGULATION DU SYSTEME DE SANTE ANGLAIS	132
1.1 Champ d'application de l'évaluation médico-économique et des analyses coût-efficacité en santé	132
1.2 Deux types d'évaluation médico-économique des technologies de santé	134
1.3 Une finalité clairement affirmée	134
1.4 Le rôle central du <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE).....	136
1.5 ...en lien étroit avec les milieux académiques	140
1.5.1 Un recours important du NICE à l'expertise externe	140
1.5.2 Assorti de règles précises de gestion des conflits d'intérêts	141
1.5.3 Le rôle capital de l'Institut national de recherche en santé (NIHR)	142
2. LA PROCEDURE STANDARD D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE	144
2.1 Critères de sélection des produits de santé soumis à évaluation nationale.....	144
2.2 Déroulement de la procédure d'évaluation.....	144
2.3 Contestation des avis du NICE.....	147
2.4 Publication et communication des recommandations	148
3. L'INTEGRATION DE L'ANALYSE COUT-EFFICACITE DANS LES RECOMMANDATIONS DE PRATIQUE CLINIQUE	149
4. LIMITES ET INTERROGATIONS METHODOLOGIQUES	151
4.1 Le seuil d'efficacité et ses exceptions.....	151

4.2	Le prix.....	153
4.3	La mesure de la valeur.....	155
4.4	L'accès aux données pertinentes.....	156
4.5	La prise en compte de l'impact budgétaire	156
4.6	La mise en œuvre des recommandations du NICE.....	157
II.	L'ALLEMAGNE : UNE EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE REDUITE A UNE FONCTION RESIDUELLE D'ARBITRAGE, DANS UN CONTEXTE DE REGULATION PLUS LARGE DU MEDICAMENT	158
1	L'INTRODUCTION DE L'EVALUATION PHARMACO-ECONOMIQUE (2007-2009).....	159
1.1	Le rôle de l'Institut pour la Qualité et l'Effizienz du Système de Santé (IQWiG)	159
1.2	La méthode des « frontières d'efficacité ».....	159
1.3	Des applications toutefois très limitées.....	162
2.	UN NOUVEAU CADRE LEGISLATIF ENTRE EN VIGUEUR AU 1^{ER} JANVIER 2011 CONFERE UN ROLE DETERMINANT A L'EVALUATION COMPAREE DU BENEFICE CLINIQUE.....	162
2.1	Une évaluation clinique rigoureuse devenue centrale	162
2.2	Un choix du comparateur contraignant	164
2.3	Un lien de procédure entre bénéfice clinique additionnel et détermination du prix remboursé des médicaments.....	164
2.4	L'évaluation médico-économique réduite à une fonction résiduelle d'arbitrage	165
3.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	166
III.	LA BELGIQUE : UNE FONCTION D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN DEVELOPPEMENT, Y COMPRIS EN DIRECTION DES STRATEGIES DE SOINS ET DES ORGANISATIONS.....	168
1	LES MISSIONS DU KCE.....	168
2.	LA GOUVERNANCE ET LES MOYENS	169
3.	LE FONCTIONNEMENT DU KCE	170
3.1	La constitution du programme de travail obéit à une procédure publique	170
3.2	Les principes méthodologiques retenus pour les évaluations HTA	172
3.3	La réalisation des études et la formalisation des recommandations	173
4.	L'ACTIVITE DU KCE ET SES TRAVAUX PRINCIPAUX.....	173
4.1	Travaux GCP sur les bonnes pratiques.....	173
4.2	Travaux HTA sur les nouvelles techniques médicales et les traitements médicamenteux	174
4.3	Travaux HSR sur l'organisation et le financement des soins.....	175
5.	L'IMPACT DES TRAVAUX DU KCE	176
6.	COLLABORATIONS AVEC D'AUTRES PAYS.....	176
IV.	LA SUEDE : UNE EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE A FINALITE DECISIONNELLE AVEC UN SEUIL IMPLICITE PROPORTIONNE A LA GRAVITE DE LA MALADIE	177
1	LE SYSTEME DE SANTE SUEDOIS, LARGEMENT DECENTRALISE, S'APPUIE SUR PLUSIEURS AGENCES NATIONALES D'EVALUATION.....	177
2.	L'AGENCE SUEDOISE TLV EST CHARGEE DE L'EVALUATION DES PRODUITS DE SANTE EN VUE DU REMBOURSEMENT	178

2.1	Missions de TLV.....	178
2.2	Organisation et fonctionnement de l'agence TLV.....	180
2.2.1	Pour les médicaments.....	180
2.2.2	Les dispositifs médicaux.....	182
3.	L'AGENCE SBU EST CHARGÉE DE L'ÉVALUATION DES SOINS, TECHNOLOGIES DE SANTÉ ET STRATÉGIES DE SANTÉ	182
4.	DIFFUSION ET MISE EN ŒUVRE DES RECOMMANDATIONS AU NIVEAU LOCAL.....	183
	ANNEXE 3 : EXEMPLES D'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE EN FRANCE.....	185
I.	LE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES DU BAS APPAREIL URINAIRE LIÉ À L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE PAR LASER.....	185
1	LA COMMANDE DE L'ÉTUDE D'ÉVALUATION	185
1.1	Le contexte de la demande et les objectifs poursuivis.....	185
1.2	Les conditions de production du rapport d'évaluation et les délais de réalisation.....	186
2.	ANALYSE CRITIQUE DES CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE D'ÉVALUATION	186
3.	OBSERVATIONS.....	187
II.	LA PERTINENCE DES CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES EN HOSPITALISATION À DOMICILE.....	188
1	LA COMMANDE DE L'ÉTUDE D'ÉVALUATION	188
1.1	Le contexte de la demande et les objectifs poursuivis.....	188
1.1.1	Le rapport de 2005 de la HAS.....	188
1.1.2	La note de cadrage de la HAS en novembre 2013.....	190
2.	ANALYSE CRITIQUE	190
III.	ANGIOPLASTIE CORONARIENNE : INTÉRÊT ET LIMITES DES STENTS ACTIFS.....	192
1	LA COMMANDE DE L'ÉTUDE D'ÉVALUATION	192
2.	LE CONTEXTE DE L'ÉVALUATION ET LES OBJECTIFS POURSUIVIS.....	192
3.	LES CONDITIONS DE PRODUCTION DU RAPPORT D'ÉVALUATION ET LES DÉLAIS DE RÉALISATION	193
4.	ANALYSE CRITIQUE DES CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE D'ÉVALUATION.....	194
5.	LES CONSÉQUENCES DE CETTE ÉTUDE	195
IV.	LE NOUVEAU TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C : LE SOFOSBUVIR (SOVALDI®).....	196
1.	L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C.....	196
2.	LES RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DU SOFOSBUVIR (SOVALDI®) EST CONTRASTÉE SELON LES PAYS	197
2.1	La HAS recommande l'usage du SOVALDI® mais se dit préoccupée par l'impact budgétaire de cette nouvelle classe thérapeutique.....	197
2.1.1	La commission de la transparence a attribué une ASMR II au sofosbuvir.....	197
2.1.2	La commission d'évaluation économique et de santé publique ne s'est pas prononcée sur le niveau d'efficacité, faute de données selon les stades de fibrose.....	197
2.1.3	Le collège de la HAS s'est prononcé sur la prise en charge de l'hépatite C dans un avis de juin 2014.....	198
2.2	L'évaluation de l'IQWIG est plus sévère que celle de la HAS mais elle n'a pas été suivie par le GBA.....	199

2.3	L'avis provisoire du NICE est plus précis et moins favorable que celui de la HAS.....	200
2.4	D'autres pays européens ont aussi estimé qu'il apportait un bénéfice clinique	201
3.	LES MESURES DE REGULATION PROPOSEES EN FRANCE	201
	SIGLES UTILISES	203

RAPPORT

INTRODUCTION

Réunir les termes « médico » et « économique » en une même formule qualifiant les évaluations, peut apparaître contradictoire. D'un côté, il y aurait la défense farouche et intraitable de l'intérêt du malade. De l'autre, l'appel insistant au réalisme, celui des comptables¹. Cette opposition radicale si souvent affirmée, n'est en fait qu'une caricature. Loin de se contredire, les approches médicales et économiques se complètent pour évaluer une situation de santé dans toutes ses dimensions.

Chargée de veiller à l'intérêt de chacun et à celui de tous, l'autorité publique en santé doit fixer les mesures les plus justes « *dans les situations d'incertitude et de conflit ou, pour tout dire, sous le régime ordinaire ou extraordinaire du tragique de l'action* »². Pour ce faire le décideur a besoin de connaître l'efficacité des dispositions à prendre en faveur de la santé et leur coût, avant de déterminer, dans une situation de ressources limitées mobilisées par la solidarité collective, s'il doit et s'il peut les retenir. Les évaluations médico-économiques entendent apporter cet éclairage utile sur le rapport entre l'efficacité et le coût des mesures en faveur de la santé. Elles posent les termes des alternatives envisageables et permettent des arbitrages faits en toute conscience de leurs conséquences. Mais elles ne font pas la décision. Le cadre de contraintes dans lequel les choix sont à faire, n'est pas posé par elles mais par l'autorité publique confrontée à un certain contexte économique et social.

L'insertion de l'évaluation médico-économique dans les procédures de décision est récente en France. Elle a été introduite explicitement au sein des procédures relatives à l'inscription au remboursement de produits de santé innovants et particulièrement coûteux depuis 2012 seulement, afin de doter le ministre de nouveaux outils d'aide à la décision.

La présente mission, inscrite au programme de travail de l'IGAS, avait pour objet d'étudier, en France et dans d'autres pays européens, la relation existante entre les évaluations médico-économiques et la prise de décision publique. Elle a été menée par Marine Jeantet et Alain Lopez, avec le concours de Nathalie Destais.

Au cours des investigations, la mission a mesuré à quel point la confusion et les malentendus, voire les idées fausses, empêchaient d'examiner objectivement les intérêts et les limites des évaluations médico-économiques. Aussi, dans une première partie il est apparu indispensable de préciser ce qu'étaient la nature et les objectifs de telles études.

Dans la seconde partie du rapport, est dressé un état des lieux des évaluations médico-économiques en France et dans quatre pays européens où la mission s'est déplacée ou avec lesquels des contacts ont été pris : le Royaume Uni, l'Allemagne, la Suède, la Belgique.

La mission a choisi de s'intéresser aux décisions publiques prises par l'Etat, ses agences, l'assurance maladie, au niveau central et au niveau déconcentré (agences régionales de santé - ARS), et d'investiguer un large champ d'application de l'évaluation médico-économique en santé incluant :

- les biens médicaux : médicaments et dispositifs médicaux ;

¹ Certains interlocuteurs rencontrés par la mission regrettent même l'emploi de ce qualificatif pour désigner en France des évaluations qui portent sur l'efficacité des actions de santé. Ils considèrent qu'il prend figure d'oxymore, ce qui desservirait la cause de ceux qui souhaitent voir développer ces travaux pour éclairer le décideur public.

² Paul Ricoeur. *Le juste*. Editions Esprit 1995. Page 27.

- les prestations de services délivrées aux patients individuellement : actes réalisés dans le cadre d'une stratégie de prise en charge d'une pathologie ou d'un problème de santé ou dans le cadre d'un programme d'accompagnement médico-social ;
- les programmes collectifs spécifiques centrés sur le dépistage et la prévention de certaines pathologies ou l'information et l'éducation des patients ;
- les structures et organisations de soins, notamment, les protocoles de coopération entre professionnels de santé.

Pour désigner cet ensemble de sujets concernés par des décisions publiques, faisant l'objet de telles évaluations, le rapport fera mention « *d'intervention en santé* ».

Dans une troisième partie, la mission expose son analyse des objections classiquement faites aux évaluations médico-économiques et de la situation actuelle de leur développement en France.

Enfin, la quatrième partie traite des recommandations que la mission a souhaité présenter selon deux axes :

- l'un fixe le cadre de principes structurant la décision publique au sein duquel les évaluations médico-économiques peuvent avoir une place ;
- l'autre détaille les dispositions à prendre pour se doter d'une politique en matière d'évaluation médico-économique.

Les annexes du rapport sont composées sous la forme de fiches. Elles décrivent le dispositif d'évaluation en France et à l'étranger et résument quelques exemples d'études menées par la Haute Autorité de santé (HAS).

I. EN QUOI CONSISTE L'ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE ?

L'évaluation médico-économique consiste à mettre en regard les bénéfices cliniques d'une stratégie de soins, d'une technologie ou d'un produit de santé et ses coûts, en les comparant à des alternatives, en vue d'une allocation optimale des ressources disponibles.

Elle est présentée par la HAS comme un exercice consistant à « *mettre 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* ». La HAS souligne que « *l'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables (...) en vue d'une allocation optimale des ressources* ».

Ainsi, l'évaluation médico-économique doit permettre d'opérer un tri entre des interventions dont l'utilité et l'efficacité sont prouvées et documentées, de manière à distinguer celles qui sont le plus efficaces (dont le rapport entre le coût et l'efficacité est plus ou moins élevé).

Il faut la distinguer des études à visée budgétaire qui cherchent à rationaliser les coûts sans faire référence à des résultats.

Dans un contexte d'optimisation de la dépense collective, l'évaluation médico-économique permet d'aller au-delà d'une simple évaluation du bénéfice individuel pour chaque patient en fournissant au décideur une évaluation du service rendu à la collectivité, y compris aux personnes non atteintes de la pathologie concernée. Selon Claude Le Pen, « *le sacrifice de quelques patients auxquels on refuserait des soins « inefficients » (c'est-à-dire procurant un bénéfice réel mais jugé disproportionné par rapport aux dépenses) est moralement justifiable, pourvu qu'il résulte de la réallocation des sommes ainsi économisées un plus grand bénéfice pour le reste de la population* »³. En révélant la demande non exprimée et le coût-opportunité de certaines décisions, les économistes documentent l'intérêt collectif d'une population et évaluent ce que la société est prête à investir en faveur de la santé. L'évaluation médico-économique comporte donc un enjeu politique en révélant des choix implicites et les injustices possibles du système de santé.

Pour autant, l'évaluation médico-économique reste un concept à clarifier tant pour le grand public que pour les professionnels de santé. Elle correspond pour beaucoup de personnes à un moyen de « faire des économies ». Elle est en effet encore trop souvent assimilée, à tort, à un rationnement budgétaire.

Cet amalgame est dommageable et réducteur. En effet, comme précisé ci-dessus, l'évaluation médico-économique n'est pas la simple mesure du coût d'une prestation de santé ou d'une organisation de santé, elle permet avant tout de hiérarchiser des alternatives et d'éclairer des choix. Son objectif est la bonne allocation des ressources : elle vise à éviter des gâchis et à maximiser le bénéfice de santé pour la population.

Elle peut aider à respecter une enveloppe budgétaire en orientant le choix du décideur vers l'option la moins coûteuse pour un bénéfice équivalent. A l'inverse, dans certains cas, elle peut induire des dépenses supplémentaires en démontrant qu'une option plus coûteuse pour la collectivité produit cependant beaucoup plus de bénéfices cliniques. Ainsi, elle ne garantit pas nécessairement le respect d'une enveloppe.

L'évaluation comparative mesurant la différence d'efficacité ou de bénéfice au regard des coûts de deux interventions, repose sur deux principaux critères d'évaluation⁴ :

- le rapport coût-efficacité : l'effet des soins est exprimé en unités physiques telles que le nombre de malades évités ou le nombre d'années de vie gagnées ;
- le rapport coût-utilité, qui pondère qualitativement les années de vie gagnées, ce qui rejoint la notion anglo-saxonne de *quality-adjusted-life-years* (QALY).

Une analyse de sensibilité est effectuée afin d'étudier les variations des conclusions de l'étude en fonction des hypothèses faites sur certains paramètres.

Le choix du comparateur ou de la stratégie alternative est fondamental pour éclairer correctement la décision.

Mais selon la HAS, l'évaluation médico-économique ne se traduit pas seulement par un ratio différentiel coût-résultat (RDCR ou *incremental cost-effectiveness ratio* - ICER en anglais). Elle peut intégrer plus largement :

- une évaluation des conséquences de la modification de l'organisation des soins induite par le choix d'une intervention particulière ;
- une évaluation de l'impact de la décision de prise en charge collective de l'intervention en termes d'équité ;

³ Claude Le Pen. *L'évaluation médico-économique des biens de santé : entre impossibilité et inutilité !* Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie. N°2 - 2014

⁴ Le guide méthodologique de la HAS d'octobre 2011 précise que l'analyse coût-bénéfice qui mesure les effets de l'intervention en unité monétaire, n'est pas recommandée dans l'analyse de référence mais elle peut être présentée comme un élément d'information complémentaire.

- une réflexion sur la façon dont les incitations peuvent influencer les comportements des professionnels de santé et des patients ;
- une analyse d'impact budgétaire, qui consiste à mesurer les incidences de la décision de prise en charge collective d'une intervention sur le budget d'une institution (cette analyse n'a de sens que dans un second temps, dès lors que le ratio coût-résultat est favorable à l'intervention).

II. L'ETAT DES LIEUX EN FRANCE ET AILLEURS

1 LES SEGMENTS DU DISPOSITIF DE SANTE SUR LESQUELS PORTE L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

1.1 L'évaluation médico-économique est surtout organisée en France dans le cadre de l'inscription au remboursement des produits de santé

Depuis 2012, les procédures relatives à l'inscription au remboursement ou au renouvellement d'inscription des produits de santé en France (voir graphique ci-dessous et annexe 1 I.1) prévoient un avis de la commission de l'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS, en amont des décisions du comité économique des produits de santé (CEPS). Cet avis est produit parallèlement à l'avis des commissions médicales compétentes. Sans effet sur l'admission au remboursement, cet « avis d'efficience » peut être pris en compte lors de la négociation du prix des produits, à côté de la valeur ajoutée clinique⁵, du prix des comparateurs et des volumes de ventes.

Cette évaluation est requise lorsque les produits de santé satisfont deux conditions cumulatives :

- Une revendication (ou une confirmation) d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) ou d'une amélioration du service attendu (ASA) de niveau I, II ou III⁶ ;
- Un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie⁷. Le collège de la HAS a décidé qu'une évaluation médico-économique était requise dès lors que le chiffre d'affaires (CA) toutes taxes comprises du produit était supérieur ou égal à 20 M€ annuels⁸.

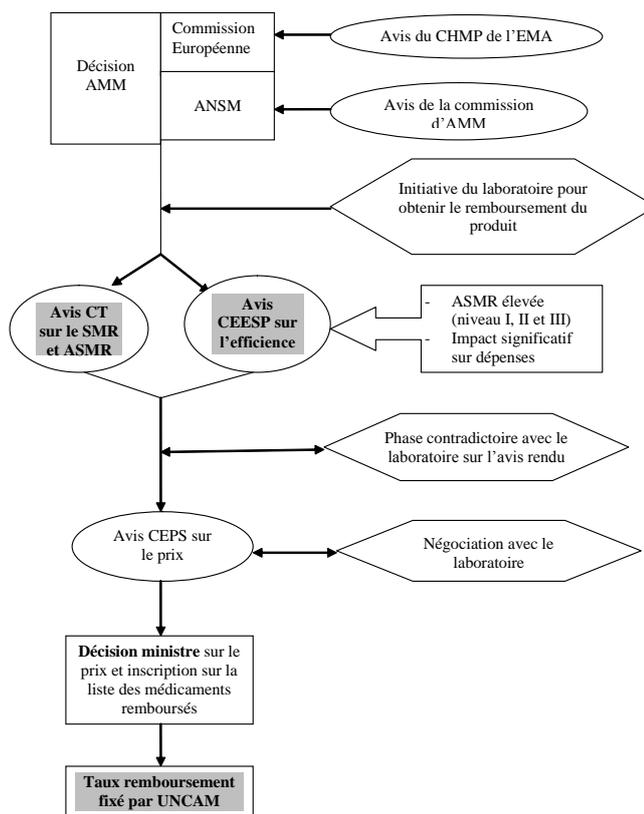
⁵ En fonction de l'appréciation de la valeur ajoutée clinique, plusieurs niveaux d'amélioration du service médical rendu (ASMR) sont définis : ASMR I, majeure, ASMR II, importante, ASMR III, modérée, ASMR IV, mineure, ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

⁶ Une ASMR de niveau I est dite majeure, une ASMR II est dite importante et une ASMR III est dite modérée.

⁷ Dans une lettre rendue publique (lettre du 24 septembre 2013 signée du Président de la HAS et du Président du CEPS), il est reconnu que « l'appréciation précise de « l'impact potentiel sur les dépenses d'assurance maladie » reposerait d'une part sur la prise en compte de l'ensemble des déterminants de cet impact et d'autre part sur des hypothèses tant sur la pénétration attendue du marché par la nouvelle spécialité que sur les changements de comportement des professionnels de santé et des patients qu'elle pourra induire ». Compte-tenu de la lourdeur de cette évaluation, notamment en matière de transferts entre le secteur hospitalier et le secteur ambulatoire, a été retenu un critère plus simple, dans un souci d'opérationnalité. Cependant, certains produits présentant un CA prévisionnel attendu inférieur à 20 M€ pourront légitimement relever d'une évaluation d'efficience s'ils ont une incidence forte sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. Le Collège en appréciera l'opportunité sur le fondement des revendications de l'industriel.

⁸ Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre. Il s'agit du CA TTC après deux ans de commercialisation en cas de primo inscription et du CA TTC constaté l'année précédant la demande en cas de renouvellement d'inscription.

Graphique 1 : Procédure de remboursement et de fixation du prix pour les médicaments



Source : Mission

Cette nouvelle procédure est entrée en vigueur en octobre 2013. Fin septembre 2014, seuls 21 produits de santé (dont un seul dispositif médical) sur les 58 dossiers reçus par la HAS ont fait l'objet d'une évaluation par la CEESP (voir annexe 1). La procédure a été appliquée dans le cadre :

- d'une primo-inscription pour 16 dossiers,
- d'un renouvellement pour un seul dossier,
- d'une modification des conditions d'inscription pour un dossier ;
- d'une extension d'indication pour deux dossiers ;
- et d'une réévaluation pour un autre dossier.

Il convient de noter que dans sept cas sur dix, l'évaluation de la commission de la transparence n'a pas confirmé l'ASMR revendiquée de niveau I, II ou III : deux produits ont eu une ASMR IV, quatre une ASMR V et un autre, un service médical rendu (SMR) insuffisant.

La CEESP rend son avis sur la base du dossier présenté par l'industriel. Elle se prononce sur la qualité méthodologique du modèle proposé, ses avis pouvant être assortis de réserves qualifiées de majeures, importantes ou mineures. En cas de réserve majeure, l'évaluation produite par le laboratoire est invalidée. C'est le cas dans deux des dix avis rendus entre octobre 2013 et septembre 2014. Dans trois autres cas, les réserves étaient majeures et importantes et dans quatre cas, elles étaient importantes. Un seul avis a fait l'objet de réserves mineures.

La CEESP produit une analyse critique du ratio différentiel coût-résultat (RDCR) ainsi que des analyses de sensibilité. Le RDCR peut aller de plus de 30 000€ à plus de 100 000€.

A ce jour, aucun avis n'a encore été publié, les négociations n'étant pas encore terminées entre le CEPS et les laboratoires concernés.

Ce type d'évaluation pour les produits de santé existe depuis des années dans d'autres pays européens. En matière d'évaluation économique dans le domaine de la santé, l'Angleterre se distingue par son expérience et son antériorité historique. Le système de santé anglais dédie depuis les années 1990 des financements à l'évaluation économique des technologies de santé, mais une étape déterminante a été la création, en 1999, du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Cet institut a pour mission d'établir les recommandations cliniques du système de santé en Angleterre (et au Pays de Galles) et de contribuer à la qualité des soins sur l'ensemble du territoire et à une allocation efficiente des ressources du système de santé (voir annexe 2.I).

L'évaluation médico-économique en Angleterre s'inscrit dans le cadre du système national de santé (*National Health Service* - NHS) et d'un système de prix libres des médicaments et dispositifs médicaux. Elle n'intervient que marginalement et indirectement dans des négociations financières entre autorités gestionnaires du NHS et industriels mais elle contribue en revanche directement et de façon déterminante à la gestion du panier de soins pris en charge par le NHS - soit en recommandant l'intégration d'un nouveau produit de santé soit en la déconseillant ou encore en la conditionnant à une collecte de données économiques et cliniques additionnelles. Toutefois, le nouvel accord quinquennal signé entre le ministère de la santé et l'industrie pharmaceutique (*Pharmaceuticals Price Regulation Scheme* - PPRS), entré en vigueur au 1^{er} janvier 2014, crée un contexte à la fois plus contraignant et plus compliqué pour les arbitrages collectifs dans ce domaine. Il introduit en effet le principe de reversements par l'industrie pharmaceutique au budget de l'Etat en cas de progression des dépenses publiques de médicaments (hors génériques) au-delà d'un taux plafond prévisionnel.

L'évaluation du NICE s'appuie sur une revue critique du dossier médico-économique soumis par le fabricant pour son produit effectuée par une équipe universitaire indépendante (*single technology appraisal* - STA). Quant il s'agit d'une revue systématique des stratégies de traitement d'une pathologie (*multiple technology appraisal* - MTA), l'équipe universitaire construit un modèle ad hoc, ce qui rallonge la durée de l'évaluation (de l'ordre de 60 semaines).

L'examen du NICE ne porte pas sur l'ensemble des produits de santé nouvellement admis sur le marché, mais sur une sélection d'une partie d'entre eux, effectuée en étroite collaboration avec le ministère de la santé, suivant plusieurs critères : population ou pathologie prioritaire pour le NHS, potentiel en termes de gain de santé, d'économies ou de coût pour le système de santé, controverses ou variabilité de pratiques associées au produit, besoin clinique, etc.

S'agissant des innovations à venir, un processus de veille (« *horizon scanning* ») est assuré par l'institut, avec l'appui du *National Horizon Scanning Centre* de l'Université de Birmingham. Ainsi, la sélection des sujets et la programmation des travaux d'évaluation sont réalisées souvent en amont de l'autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM) – afin d'engager au plus vite ces travaux dès délivrance de l'AMM.

Les groupes de patients et les sociétés savantes peuvent également faire des suggestions via le site internet du NICE et demander l'inscription de tel ou tel produit de santé, même si cette disposition connaît une application limitée.

En pratique, 30 % à 40 % des médicaments passent par la procédure d'évaluation du NICE mais la plupart des médicaments innovants, particulièrement en cancérologie, sont concernés.

En Suède, la liste des médicaments, dispositifs médicaux et soins dentaires remboursés par la collectivité est déterminée au niveau national par le *Tandvårds- och läkemedelsförmansverket* (TLV) sur la base d'une évaluation médico-économique. Depuis 1982, l'évaluation médico-économique est en effet l'un des trois critères inscrits dans la loi pour définir les priorités du système de santé suédois⁹. TLV détermine le taux de remboursement des produits de santé et arrête leur prix. Il réévalue régulièrement l'efficacité des médicaments, soit produit par produit, soit par classe thérapeutique, soit par indication. Comme pour le NICE, les décisions de TLV sont basées sur le dossier présenté par l'industriel. Elles s'imposent aux comités qui gèrent leur propre budget de santé et qui sont chargés de garantir l'accès aux soins des résidents. Les comités peuvent cependant aussi financer, sur leurs fonds propres et avec une participation du patient, la prise en charge de médicaments non prévus au remboursement par le gouvernement central (voir annexe 2.IV).

1.2 L'évaluation médico-économique existe aussi, mais de façon plus limitée, dans deux autres domaines

1.2.1 Les vaccins sont le premier domaine à avoir fait l'objet d'une évaluation médico-économique en France

Comme dans d'autres pays européens, les vaccins font l'objet d'une procédure particulière. La législation européenne prévoit en effet que chaque vaccin doit être utilisé selon les recommandations vaccinales nationales en vigueur. Ainsi, dès qu'un nouveau vaccin arrive sur le marché ou en cas de modification d'une AMM, le comité technique des vaccinations (CTV), rattaché au Haut conseil de santé publique (HCSP), est chargé d'élaborer la stratégie vaccinale et de proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales pour la mise à jour du calendrier vaccinal (voir annexe 1 II.6). Cet avis intervient préalablement à l'avis de la commission de la transparence.

Depuis 1997, le CTV s'appuie sur des études médico-économiques pour établir la stratégie vaccinale des nouveaux vaccins. Le CTV examine les études produites par l'industriel. Mais pour analyser l'apport et la place d'un nouveau vaccin, le CTV peut être amené à le comparer à des stratégies non médicamenteuses. Ainsi, par exemple, l'efficacité du vaccin anti-HPV a été comparée à celle du dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin. Il peut aussi s'agir d'évaluer une stratégie de rattrapage afin de déterminer les cohortes pour lesquelles ce rattrapage présente un intérêt de santé publique. Le CTV est donc amené à élaborer son propre modèle médico-économique ou à adapter les modèles existants en y intégrant des données épidémiologiques françaises.

D'autres pays européens disposent également d'un comité d'experts chargé d'établir les recommandations vaccinales. En Allemagne, le Comité permanent pour la vaccination se fonde avant tout sur des preuves cliniques mais une analyse coût-efficacité peut également intervenir. En Angleterre, le *Joint Committee on Vaccination & Immunisations* (JCVI) existe depuis les années 60 et dépend actuellement de l'agence *Public Health England*. Il s'agit d'une institution distincte du NICE pour des raisons historiques. Son avis est contraignant pour le NHS depuis 2009. La décision est basée sur une évaluation médico-économique réalisée par des universitaires pour le compte du JCVI.

⁹ Les deux autres sont la valeur de la vie humaine et le principe de solidarité et de réponse aux besoins.

1.2.2 Les investissements hospitaliers sont soumis à une évaluation dite « socioéconomique »

Depuis 2013, le comité interministériel de la performance et de la modernisation de l'offre de soins hospitaliers (COPERMO) valide, en lien avec les ARS, les projets d'investissement des établissements de santé dépassant un montant de 50 M€ HT, et de façon exceptionnelle, des projets inférieurs à ce seuil mais dont la finalisation du financement réclame l'apport de subventions nationales ou des conditions d'emprunt préférentielles (voir annexe 1 III). Son avis, consultatif, est adressé au ministre en charge de la santé pour une prise de décision sur le montant et les conditions de l'accompagnement financier par l'Etat.

L'analyse du projet, dite « socioéconomique », porte sur la justesse du dimensionnement capacitaire, en référence aux perspectives d'activité et aux évolutions prévisibles des modes de prise en charge, le positionnement par rapport au projet régional de santé (PRS), au schéma régional de l'investissement en santé (SRIS) et à l'organisation territoriale de l'offre, la conception technique et la soutenabilité financière de l'opération. Le COPERMO a rendu 19 avis sur les 12 derniers mois. De plus, sept décisions d'éligibilité ont été rendues pour lesquelles un travail d'instruction est en cours.

Il convient de noter que ce type d'évaluation a déjà été mis en œuvre en France pour évaluer les investissements publics dans d'autres secteurs économiques, notamment les transports et l'énergie. Elle y est dénommée « évaluation socioéconomique » et consiste, selon la mission présidée par M. Emile Quinet en 2013 à « *jauger les effets de chaque projet sur l'ensemble de la collectivité nationale, en évaluant les gains de productivité ou de capacité de production apportés aux entreprises ainsi que les suppléments de consommation marchande et les améliorations de qualité de vie procurés aux citoyens, et en permettant de comparer ces effets aux coûts de l'investissement* »¹⁰.

L'évaluation réalisée dans le cadre du COPERMO s'inscrit dans cette démarche et retient la même terminologie. Pour autant, au delà de la sémantique, l'analyse effectuée relève plus d'une analyse de soutenabilité d'un projet d'investissement hospitalier, sans véritable projet alternatif, que d'une analyse socioéconomique au sens de la commission Quinet.

Les gains d'efficacité attendus de ces opérations d'investissement ne sont pas toujours estimés avec rigueur. Il faut toutefois souligner l'intérêt du dispositif de suivi des recommandations du COPERMO, des gains d'efficacité et des retours sur investissement attendus qui doit se mettre en place à l'automne 2014.

Mais, au-delà des gains d'efficacité « internes » liés à l'optimisation de l'établissement restructuré, des effets peuvent être induits sur les autres établissements du bassin de santé qui perdront ou gagneront une activité créée ou abandonnée par l'établissement modernisé. Cette mise en perspective du projet d'un établissement au niveau d'un territoire de santé fait défaut aujourd'hui. Un tel élargissement de l'analyse permettrait en outre de mieux appréhender l'impact budgétaire de l'opération envisagée sur les dépenses régionales à moyen terme – ce que le dossier d'évaluation actuel ne permet pas de faire.

De plus, l'approche actuelle très centrée sur l'établissement ne permet pas de comparer des solutions alternatives en termes de coût/efficacité. Les seules comparaisons envisagées portent sur des scénarios de mise en œuvre technique différents.

¹⁰ Commissariat général à la stratégie et à la prospective. *L'évaluation socioéconomique des investissements publics*. Rapport de la mission présidée par Emile Quinet. Septembre 2013.

Malgré ses limites, l'approche actuelle des investissements hospitaliers grâce au COPERMO a permis de mieux encadrer les demandes des établissements. Elle est adaptée aux cas d'établissements dont la position territoriale est indiscutable et qui doivent investir pour se mettre aux normes de sécurité ou optimiser leur structure. La décision de la ministre peut être prise sur la base d'une analyse objective du projet d'investissement pour lequel une aide financière est demandée.

Cette approche est aujourd'hui insuffisante pour les opérations d'investissement induisant une recomposition de l'offre de soins et ayant des conséquences indirectes sur les structures environnantes. Elle ne permet pas non plus de prioriser les projets d'investissement entre eux.

1.3 Une application plus rare dans d'autres domaines

En dehors des produits de santé, des vaccins et des investissements hospitaliers, la place de l'évaluation médico-économique dans les processus de décision est plutôt réduite en France.

Dans son projet stratégique 2009-2011, la HAS s'était engagée à produire dix évaluations médico-économiques par an. Selon elle, cet objectif aurait été largement dépassé : un bilan d'activité de la CEESP à fin 2013 fait état de 50 évaluations médico-économiques produites. Outre les avis d'efficacité pour les produits de santé, elle produit des recommandations de santé publique concernant des dépistages, des recommandations de bonnes pratiques professionnelles, des évaluations des technologies de santé et des évaluations de stratégies de prise en charge. Des exemples sont listés en annexe 1 I.2.

Toutefois, il s'agit de commandes ponctuelles qui, si elles sont inscrites au programme de travail de la HAS, restent à la discrétion du décideur public qui souhaite être éclairé sur l'efficacité comparée de certaines stratégies de soins, de prescription ou de prévention. C'est le cas par exemple des travaux sur les inhibiteurs de la pompe à protons, les chimiothérapies à domicile ou la télémedecine. Ces évaluations ne s'inscrivent pas dans une logique d'évaluation ou de réévaluation systématique, et ne sont pas ou peu en lien avec les analyses produites dans le cadre du rapport « charges et produits » de l'assurance maladie¹¹.

La plupart des recommandations de pratique clinique de la HAS ne s'appuie pas sur une évaluation médico-économique. Peu de travaux d'évaluation portent sur les parcours de soins. A ce titre, le guide « parcours de soins diabète de type 2 chez l'adulte » apparaît comme une occasion manquée d'évaluation médico-économique. L'approche médicale prévaut encore largement et est trop rarement accompagnée d'une dimension économique. Il n'y a aucune hiérarchisation des thérapeutiques en fonction de leur rapport coût-efficacité alors que cette approche pourrait aider à certains choix.

De même, s'il existe quelques évaluations médico-économiques pour les nouveaux vaccins et les dépistages, il n'y a pas de réelle comparaison des stratégies de prévention entre elles.

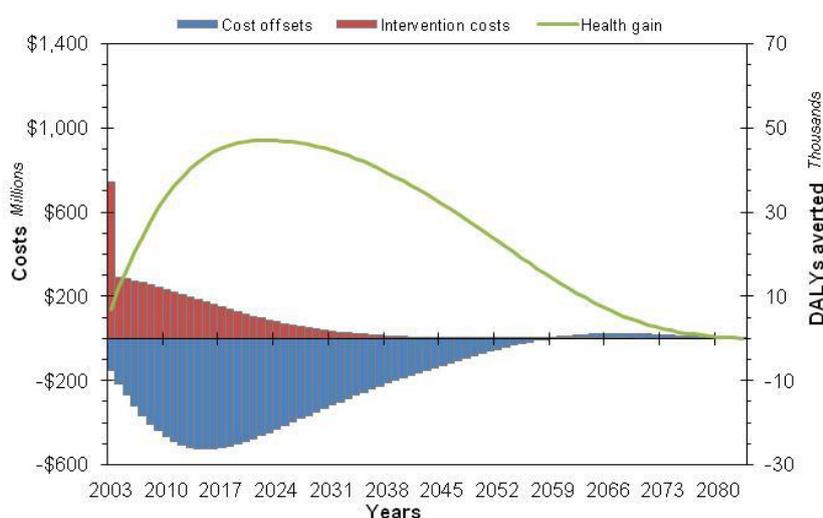
En revanche, *le NICE* a introduit dès sa création l'approche médico-économique et l'analyse coût-efficacité dans ses recommandations de pratique clinique et de santé publique. Il finance des recherches universitaires médico-économiques sur ces champs (voir annexe 2.I).

¹¹ Conformément à l'article 39 de la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie et à l'article L111-11 du Code de la Sécurité Sociale, « l'Union nationale des caisses d'assurance maladie transmet avant le 15 juin de chaque année au ministre chargé de la sécurité sociale et au Parlement des propositions relatives à l'évolution des charges et des produits de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, de la Caisse nationale d'assurance maladie et maternité des travailleurs non salariés des professions non agricoles et de la Caisse centrale de mutualité sociale agricole au titre de l'année suivante et aux mesures nécessaires pour atteindre l'équilibre prévu par le cadrage financier pluriannuel des dépenses d'assurance maladie. Ces propositions tiennent compte des objectifs de santé publique ».

En Suède, le Conseil national de la santé et du bien-être (*Socialstryelsen*) qui établit les recommandations de bonnes pratiques, classe les différents traitements en fonction de leur efficacité clinique relative, de la sévérité de la maladie, mais aussi de critères médico-économiques.

Des chercheurs australiens ont conduit en 2010 des travaux éclairants dans le champ de la prévention qui permettent de hiérarchiser les interventions de santé publique. Ils ont analysé 150 interventions de prévention et ont modélisé leurs effets dans le temps, en termes de gains de santé (Daly)¹² et de coûts (les coûts pris en compte sont uniquement ceux du système de soins). Ils les ont classés en 3 catégories : intervention « dominante », c'est-à-dire qui permet des gains de santé et induit des économies, intervention coût/efficace et intervention « dominée » (contre productives). Les résultats sont illustrés dans le graphique suivant. Ils montrent des économies importantes pour 23 interventions de prévention.

Graphique 2 : Economies générées par 23 interventions de santé dominantes



Source : ACE-Prevention Research Team, The University of Queensland and Deakin University, Australia

Lecture du graphique : les coûts décroissants des interventions (en rouge) génèrent des économies (en bleu) qui leur sont supérieures et des gains de santé (en vert) qui se prolongent bien au-delà des échéances de financement.

En revanche, en France, on ne relève, selon l'institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES), que deux études médico-économique dans le domaine de la prévention :

- En 2007, une étude sur les aspects psycho-sociaux et économiques de la prévention des fractures par l'exercice physique chez les personnes âgées (étude PREFRAC renommé OSSEBO)
- En 2014, un programme de recherche interventionnelle et évaluative mené pour la prévention du suicide (PRINTEMPS).

Au total, en 11 ans, le financement consacré à de tels travaux dans le champ de la prévention s'est élevé à 550 000 €. Il faudrait donc prendre modèle sur l'Australie, et au moins adapter ces travaux réalisés dans ce pays aux coûts et profils épidémiologiques français.

¹² Disability adjusted life year.

Les actes médicaux ne font pas non plus l'objet d'une évaluation médico-économique lors de leur inscription au remboursement, à l'exception de certains actes innovants. La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2014 a en effet introduit un dispositif accéléré de hiérarchisation et de tarification des actes innovants associés à des dispositifs médicaux lorsque ces actes présentent un bénéfice clinique significatif. Toutefois, à ce jour, aucun acte n'a bénéficié de cette procédure. Le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour 2015 complète le dispositif en l'élargissant aux actes réalisés en établissements de santé qui, même s'ils n'ont pas de bénéfice clinique significatif, induisent une réduction significative des dépenses de santé, ainsi qu'aux actes identifiés dans le cadre d'expérimentations, sous réserve qu'ils présentent une amélioration de service attendu suffisante ou un bénéfice médico-économique.

Les évaluations médico-économiques concernant les organisations des soins sont également très rares. L'évaluation confiée à l'institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) des expérimentations de nouveaux modes de rémunération (ENMR) a le mérite d'avoir été programmée dès la mise en place du dispositif expérimental. Néanmoins, ce travail ne se rattache que modérément à une démarche d'évaluation médico-économique. Il s'agit bien de mesurer l'impact de ces nouvelles rémunérations et de ces organisations pluridisciplinaires sur le système de soins mais l'aspect efficience n'est pas central.

Il en va de même des expérimentations organisationnelles conduites en régions. Plusieurs ARS ont engagé des travaux cherchant à comparer des organisations et des stratégies de santé différentes, en fonction de leur coût et de leur efficacité (voir annexe 1.IV). Il s'agit par exemple des évaluations des réseaux de soins. Cependant, outre que ces travaux sont encore rares, leur réalisation présente des difficultés, notamment en raison de manque de compétences internes et d'un défaut d'accès à certaines données. Par ailleurs certains travaux auraient gagné à être accompagnés par le niveau national en vue d'une mutualisation future dans toutes les ARS. Aucun échange interrégional n'est organisé. Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune approche structurée permettant de distinguer les évaluations qui relèvent d'un besoin national mais qui pourraient être déléguées à une ou plusieurs ARS, et celles qui correspondent à un besoin strictement régional et qui devraient relever de la responsabilité propre de chaque ARS.

Les programmes expérimentaux portés par la CNAMTS¹³ (le programme d'accompagnement du retour à domicile – PRADO ou le programme d'accompagnement des malades chronique – SOPHIA notamment) ont également fait l'objet d'une évaluation. Mais là encore, il s'agit plus d'une appréciation d'un retour sur investissement des actions menées que d'une véritable évaluation coût-efficacité comparée : une comparaison par exemple entre le programme SOPHIA et le protocole de coopération ASALEE sur des indicateurs de résultats communs aurait pu être menée.

Enfin, depuis 2014, les procédures d'autorisation et de pérennisation des protocoles de coopération soumis par les professionnels de santé prévoient une évaluation médico-économique par la HAS. Un travail exploratoire sur les enjeux économiques des coopérations entre professionnels de santé a été mené en 2007 par un groupe de travail présidé par Mireille Elbaum¹⁴. Ce document propose une revue de la littérature internationale et pose les bases des enjeux mais ne constitue ni une évaluation précise et chiffrée de l'efficience des coopérations entre professionnels de santé, ni un cadre de référence méthodologique. A ce jour, aucune évaluation de protocole n'a été réalisée par la HAS.

Il est possible qu'il existe des travaux médico-économiques au sein des établissements de santé, mais la mission n'a pas exploré ce champ.

¹³ La caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.

¹⁴ HAS. Enjeux économiques des nouvelles formes de coopération entre professionnels de santé. Rapport du groupe de travail présidé par Mireille ELBAUM. Décembre 2007

2. LE PROCESSUS DE REALISATION

2.1 Le choix français : une internalisation de l'évaluation au sein de quelques structures publiques

2.1.1 Trois acteurs jouent un rôle majeur en termes d'évaluation médico-économique

La HAS a une compétence générale d'évaluation médico-économique qui s'applique à plusieurs champs¹⁵ :

- les stratégies de prise en charge (y compris les stratégies de prévention) ;
- les produits de santé innovants ayant un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie ;
- et les protocoles de coopération entre professionnels de santé.

Cette compétence s'est construite progressivement depuis la création de la HAS. Les étapes de cette construction sont détaillées en annexe I.I.1.

La HAS a recours principalement à une expertise interne pour exercer ses missions, notamment la production des avis d'efficience. Elle dispose à cet effet de 9,6 ETP en 2014.

Elle a toutefois la possibilité de s'appuyer sur d'autres acteurs. L'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale prévoit depuis 2004 qu'elle « peut mener toute action commune avec les organismes ayant compétence en matière de recherche dans le domaine de la santé ». De même, l'article L. 161-71 du même code précise que la HAS « réalise, le cas échéant, les évaluations médico-économiques requises » et qu'elle « s'appuie, en tant que de besoin, sur les travaux émanant d'autorités scientifiques ou d'organismes français ou étrangers ».

La HAS a consacré un budget de 200 000€ en 2012 et de 240 000€ en 2013 et 2014 à des prestations externes. Mais ces budgets ne sont pas tous consacrés à l'évaluation médico-économique. Le tableau suivant retrace les prestations payées par la HAS dans le cadre d'évaluations médico-économiques. Il s'agit principalement de revues de la littérature ou de modélisations.

Tableau 1 : Budgets consacrés par la HAS à des prestations externes dans le cadre d'évaluation médico-économiques de 2008 à 2012

Prestation effectuée	Montant	Année
Méta-analyse des traitements par hormones de croissance dans les retards de croissance chez l'enfant non déficitaire	52 145 €	2008
Revue de la littérature en évaluation économique : Imagerie cardiaque	17 573 €	2009
Revue de la littérature médico-économique : Evaluation et place de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques dans le traitement des pathologies non cancéreuses	59 560 €	2010
Télé médecine	7 600 €	2010
Réalisation d'un modèle coût efficacité sur les différentes classes de médicaments antihypertenseurs	103 968 €	2010 / 2011
Convention Hospices civils de Lyon « IRCT »	34 933 €	2011 / 2012
Modélisation, aide à la décision et analyse coût-efficacité : tests rapides antitétaniques aux urgences	11 625 €	2011
TOTAL	287 407 €	

Source : HAS retraitement mission.

¹⁵ Article L. 161-37 du code de la sécurité sociale.

Le **comité technique des vaccinations** (CTV) a été l'un des premiers organismes à faire des évaluations médico-économiques en France, l'inscription de vaccins étant conditionnée à une plus-value populationnelle. Il s'est jusqu'à présent appuyé sur l'institut de veille sanitaire (InVS) pour mener ces études. Ce dernier évaluait en interne l'impact épidémiologique d'une vaccination et sous-traitait la partie économique à des laboratoires de recherche en santé publique.

L'expertise française dans ce domaine est fragile car elle ne repose que sur quelques chercheurs qui acceptent de travailler dans les délais contraints du CTV. De plus, compte tenu de la faible rémunération de ces études, les équipes universitaires n'ont pas un intérêt économique à les réaliser. Par ailleurs, en raison des restrictions budgétaires sur l'ensemble des opérateurs de l'Etat, l'InVS refuse désormais de financer ces études. Des réflexions sont donc à mener à la fois pour sécuriser le financement de ces études, pérenniser l'offre de recherche dans ce domaine et optimiser leurs coûts.

Le modèle élaboré par le CTV n'est pas non plus beaucoup discuté au sein des groupes techniques, ni en réunion plénière du CTV. C'est un sujet très technique et il n'y a qu'un économiste au sein du CTV, souvent celui qui a élaboré le modèle en tant qu'universitaire. Cette absence de critique interne du modèle constitue une autre zone de risque et de fragilité.

Enfin, **l'assurance maladie** se positionne comme une autorité complémentaire dans la production d'études et de recommandations médico-économiques. Elle cherche en effet soit à améliorer la qualité et la pertinence des soins et services délivrés, soit à baisser leurs coûts. Les études figurant dans le rapport « charges et produits » correspondent à cette logique d'optimisation de la dépense et des parcours¹⁶. Il s'agit d'approches médico-économiques pragmatiques, qui s'inscrivent dans un horizon temporel court (recherche de rendement rapide). Cependant, si l'assureur doit cibler les travaux d'évaluation nécessaires et en suivre la conduite, il n'est pas dans son rôle de réaliser les évaluations elles-mêmes.

2.1.2 D'autres institutions ont une implication plus limitée

Les directions d'administration centrale ont un rôle de commanditaire de l'évaluation médico-économique, notamment à travers le programme de travail de la HAS ou les priorités du programme de recherche médico-économique (PRME) ou du programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS).

La direction de la recherche des études et des évaluations statistiques (DREES) réalise également certaines études essentiellement grâce à une expertise interne appréhendant des coûts¹⁷, sans véritablement calculer une efficience.

Les ARS ont des compétences larges concernant l'organisation de l'offre de santé. Par les autorisations qu'elles accordent, les conventions d'objectifs et de moyens qu'elles signent avec les établissements de santé et médico-sociaux, par les financements qu'elles allouent notamment dans le domaine de la prévention, en s'appuyant sur des contrats locaux de santé passés avec toutes sortes de partenaires notamment du champ social, les ARS peuvent privilégier différentes organisations de santé ou stratégies de réponse aux besoins de la population.

La mission a rencontré quatre ARS¹⁸ qui considèrent toutes que leurs prises de décision devraient davantage s'appuyer sur les résultats d'études médico-économiques et qui ont engagé quelques travaux cherchant à comparer des organisations et stratégies de santé différentes, en fonction de leur coût et de leur efficacité (voir annexe 1.IV).

¹⁶ Il convient de noter que le contenu du rapport « charges et produits » a évolué entre 2010 et aujourd'hui, en s'éloignant des recommandations juridiques et en se rapprochant d'une approche médico-économique plus stratégique.

¹⁷ Par exemple : « *Les surcoûts des événements indésirables associés aux soins à l'hôpital* », 2007.

¹⁸ Ile-de-France, Centre, Bretagne, Limousin.

La DREES a mis en place depuis septembre 2014 une cellule d'appui méthodologique¹⁹ aux ARS sur le développement de telles études, qu'elles soient à l'initiative des ARS ou que ce soit des projets pilotés par le niveau national. Il s'agit également de favoriser l'exploitation des données médico-administratives en apportant un appui aux utilisateurs des données dans les ARS ou en administration centrale.

Enfin, l'Institut national du cancer (INCa) est aussi un acteur de l'évaluation médico-économique, même si sa production dans ce domaine n'est pas aisément identifiable. L'institut intervient :

- au titre de son soutien à l'innovation médicale, technologique et organisationnelle, il gère notamment, pour le compte de la DGOS, le programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (PHRC-K) et le programme de recherche médico-économique en cancérologie (PRME-K) ;
- pour l'organisation des dépistages et des soins à travers la définition de référentiels, des procédures de reconnaissance ou de labellisation et de l'évaluation ;
- pour produire des expertises sous forme de recommandations nationales, de référentiels, de rapports et d'avis en réponse notamment aux saisines du ministère de la santé ;
- pour développer l'observation des cancers par des outils de veille, des études, du recueil et de l'analyse de données.

2.2 Une plus grande place donnée au monde académique dans d'autres pays européens

Plusieurs pays ont fait, comme la France, le choix d'internaliser l'expertise médico-économique au sein de leurs institutions. C'est le cas, par exemple, de la Suède avec son institut TLV et de la Belgique avec le centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE).

Un pays se distingue sur la scène européenne en ayant privilégié une externalisation de son expertise, il s'agit de *l'Angleterre*.

Si le NICE compte quelque 560 personnes (équivalents-temps-plein) dans ses effectifs propres, les contributeurs extérieurs sont quatre fois plus nombreux, issus des universités et des sociétés savantes.

Toutes les missions du NICE impliquent des équipes académiques. Pour l'activité d'évaluation des technologies de santé, les neuf « centres académiques » référencés (universités, pour l'essentiel, ainsi que quelques sociétés de consultants) collaborent avec le NICE sur la base de contrats de moyen terme : les contrats sont de cinq ou trois ans respectivement pour la participation aux *Evidence Review Groups* et aux *Appraisal Committees*. Pour les travaux relatifs aux recommandations de pratiques cliniques, les contrats sont généralement de deux ans. Les incitations sont fortes pour les universités, qui trouvent dans ces travaux d'expertise publique une source de financement précieuse.

Ce choix place le NICE dans une position d'arbitre entre l'industrie et le monde académique, entre la volonté du premier de promouvoir son produit et l'exigence de preuves du second. Ce choix est considéré comme garant d'un processus de décision plus robuste, donc moins exposé aux contestations.

¹⁹ L'objectif est de constituer, à partir de redéploiements internes, une équipe d'environ cinq personnes composée de statisticiens, économistes, médecins.

Pour les universitaires, les enjeux s'expriment surtout en termes de valorisation académique de ces travaux d'expertise très prenants. Si les possibilités de publication sont plus importantes pour les travaux de MTA (multiple technology appraisal) que pour le STA (single technology appraisal), ces derniers sont néanmoins pris en considération, par les jeunes chercheurs surtout, en raison de l'expérience offerte dans l'utilisation des modèles et des bases de données. On signalera par exemple la base *General Practitioner Research Database* (devenue *Clinical Practice Research Datalink*) gérée par le ministère de la santé, qui rassemble des données cliniques, démographiques et de consommation / prescription de soins - ainsi que certains résultats de santé - sur un échantillon d'environ 650 prestataires de soins primaires et de cinq millions de dossiers patients actifs anonymisés, pouvant être chaînées avec des consommations de soins secondaires. Cette base se prête à des utilisations à la fois cliniques et académiques en matière de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie, d'optimisation d'essais cliniques et d'économie de la santé²⁰. Pour autant, elle ne permet pas un suivi en routine de la mise en œuvre des recommandations du NICE (cf. *infra*).

Le NICE est directement responsable de ses procédures de travail et des méthodes, ainsi que du recrutement des membres des comités et de leurs présidents. Les comités d'évaluation rendent leur avis de façon indépendante, mais le NICE exerce un contrôle fort sur les méthodes de travail de ses collaborateurs et le déroulement des comités : les délais sont stricts et la qualité des travaux est vérifiée à chaque étape.

Le NICE s'assure également du respect des règles relatives aux déclarations d'intérêts exigées de chacun de ces membres et publiées sur le site web du NICE. Ces règles sont précises et prévoient une différenciation des cas selon que le contrat avec un industriel est signé avec un chercheur *intuitu personae* ou avec son département universitaire, et selon que le contrat porte sur un produit spécifique ou sur une problématique multi-produit (voir annexe 2.I).

2.3 Une plus grande intégration des parties prenantes dans le processus d'évaluation est également constatée à l'étranger

L'Angleterre se distingue également sur la place qu'il réserve aux parties prenantes à toutes les étapes d'évaluation.

Tout d'abord, la dimension à la fois scientifique et sociale des jugements formulés est reconnue et encadrée avec la publication dès 2005 par le NICE d'un document explicitant les critères devant être pris en compte par les comités d'évaluation – et plus généralement par la communauté médicale (*Social value judgements: principles for the development of NICE guidance*). Ce document, soumis à consultation publique, a été mis à jour et révisé périodiquement, notamment en 2008, avec les contributions de plusieurs *Citizens Councils* et de nombreuses consultations.

Le choix des sujets traités par le NICE fait également l'objet de débats. Des groupes de patients et les sociétés savantes peuvent faire des suggestions via le site internet et demander l'inscription de tel ou tel produit de santé ou telle stratégie de prise en charge, même si cette disposition connaît une application limitée.

²⁰ Cette base correspond en partie à l'enquête santé et protection sociale (ESPS) qui est l'enquête de référence sur la santé, l'accès aux soins et la couverture maladie en France. Elle recueille depuis 1988 des données sur l'état de santé, la couverture maladie, la situation sociale et le recours aux soins d'un échantillon de 8 000 ménages ordinaires, soit 22 000 personnes. Elle est représentative d'environ 97 % de la population vivant en France métropolitaine. Elle a lieu tous les deux ans et interroge les mêmes ménages tous les quatre ans. Elle est appariée avec les données de consommation de soins issues de l'Assurance maladie.

Les représentants des professionnels de santé, des patients et de leurs aidants, le ministère de la santé, les structures locales d'achats de soins sont également consultés à chaque étape de l'évaluation d'un produit de santé, d'une recommandation de pratique clinique ou de santé publique. Les centres de recherche universitaires, sociétés savantes - *national collaborating centers*-, structures gestionnaires du NHS, fabricants de produits de santé sont également sollicités. Les projets d'avis et de recommandations sont publiés sur le site internet à chaque étape du processus. S'il y a des erreurs ou des imprécisions, les parties prenantes les signalent au NICE qui les prend en compte.

Les réunions des commissions sont également ouvertes au public, l'inscription se fait par internet. La mission a ainsi pu assister à un *appraisal committee* le 21 octobre 2014. Les parties prenantes sont invitées à proposer des experts au titre des patients ou des spécialistes cliniques susceptibles de témoigner devant les comités d'évaluation. La réunion d'un *appraisal committee* se déroule en deux temps :

- Un premier temps, public, qui dure environ deux heures, est consacré à l'audition des témoignages des patients et des cliniciens, témoignages personnels et souvent influents. Le fabricant assiste à cette première partie et peut répondre aux questions sur des points d'incertitude. Si le produit considéré interfère avec des recommandations de pratiques cliniques en cours d'élaboration, un représentant du groupe chargé de ces recommandations (*Guideline Development Group*) est également invité à assister à la réunion du comité pour faire valoir ses observations (notamment sur la place du produit considéré dans les stratégies de soins).
- Le second temps, plus court, hors présence du public, des patients et des cliniciens, est consacré au délibéré.

La transparence du processus est un principe fondamental du fonctionnement du NICE. Cet organisme assume le risque de voir ses écrits provisoires violemment attaqués car cela lui permet de tester au fur et à mesure la façon dont les patients et les médecins comprennent et réagissent à ses travaux. Il recherche par ce processus une meilleure acceptabilité des recommandations finales tant par le public que par les professionnels de santé. Le NICE adapte sa stratégie de communication aux groupes de patients ou de professionnels concernés et aux sujets. Ainsi par exemple, lors de l'élaboration d'une recommandation délicate sur la sclérose en plaque qui s'annonçait plutôt en défaveur de la prise en charge de certains traitements, il a mis en place très en amont une communication proactive en direction des associations de patients pour permettre une bonne appropriation collective du sujet.

En Belgique, l'élaboration du programme annuel de travail du KCE obéit à une procédure publique selon un calendrier précis²¹ :

- Un appel à projet est lancé à la fin du premier semestre de chaque année. Il est public et dure deux mois : il n'est pas ouvert aux seules institutions ou associations, de simples citoyens peuvent en leur nom propre proposer un sujet d'étude. Chaque année une à deux études conduites par le KCE, sur un total d'une trentaine, correspondent à un sujet proposé à titre individuel par un auteur ne relevant pas d'une institution ou d'une association.

La forme à laquelle doit obéir un projet est codifiée²². Environ 150 propositions parviennent au KCE chaque année à l'issue de cet appel à projet.

- Une sélection des demandes est opérée en interne : les fiches projet, établies à partir des propositions reçues, sont examinées par la direction générale et par différents

²¹ Voir annexe 2.

²² Doivent figurer sous la forme d'une fiche : le titre de l'étude, les questions de recherche, les références bibliographiques, des explications sur le contexte, la prévalence du problème de santé concerné, les possibilités d'amélioration...

experts du KCE. Elles font l'objet d'une cotation sur la base de cinq critères²³ tous considérés d'égale valeur.

- La commande publique (ministre, ministère, Institut national d'Assurance maladie-invalidité, collectivités régionales) fait l'objet d'un traitement privilégié : il existe une procédure pour le traitement des questions urgentes, qui ne donnera pas lieu forcément à l'établissement d'un rapport en bonne et due forme, mais à la rédaction d'une simple note. Le ministre a le droit de recourir à tout moment à cette procédure de traitement d'urgence.

En 2013, sur 150 propositions d'études adressées au KCE, cinq émanaient du ministre et 18 du ministère. Toutes n'ont pas été retenues à l'issue de la procédure de sélection destinée à définir le programme de travail annuel. Au total, le poids de la commande publique ne pèse que pour environ un tiers des activités du KCE.

- Le choix du programme est fait après validation par le conseil d'administration, fin décembre.

3. LA PLACE DE L'ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DANS LA REGULATION DU SYSTEME DE SANTE

3.1 La France a fait le choix d'une évaluation médico-économique informationnelle

A la différence de la France, *l'Angleterre, à travers le NICE*, a fait le choix d'une évaluation médico-économique décisionnelle pour les technologies de santé évaluées. L'avis du NICE détermine la prise en charge par le NHS. S'il est favorable à la nouvelle technologie évaluée, il s'impose aux *clinical commissioning group* (CCGs) qui doivent prendre en charge ce traitement. La Suède s'inscrit dans la même logique.

Cette approche correspond aux principes fondamentaux du système « *beveridgien* », financé intégralement par l'impôt et où les soins sont délivrés gratuitement à toute la population. Dans ce contexte, l'Etat gestionnaire cherche en priorité à optimiser la dépense collective au bénéfice du plus grand nombre.

Les décisions du NICE prennent toutefois en compte des arguments qualitatifs et éthiques - comme la sévérité de la pathologie ou son incidence chez les enfants - selon des principes explicités dans un document public²⁴. Les principes méthodologiques de l'analyse coût-efficacité et les critères de décision du NICE sont également régulièrement revus et adaptés à partir des contributions de panels d'experts et de groupes consultatifs tels que le *Citizens Council*. Plusieurs des questions soulevées donnent lieu à débat public (appels à contributions, consultations publiques en ligne, etc.).

En France, le choix a été fait d'une évaluation médico-économique informationnelle. En effet, la logique privilégiant l'intérêt collectif ayant cours en Angleterre apparaît en France comme négligeant trop les droits individuels fondamentaux des patients et l'obligation de moyens des médecins.

²³ La pertinence politique ; la faisabilité scientifique ; la prévalence du problème de santé ; la sévérité ; la possibilité d'améliorer le problème de santé.

²⁴ *Social Value Judgements: Principles for the Development of NICE Guidance*, NICE, 2008

La déontologie médicale considère que priver un individu d'un traitement efficace constitue une perte de chance inacceptable. Une évaluation médico-économique décisionnelle heurterait en France le principe de l'indépendance de la décision médicale individuelle, en la soumettant aux contingences économiques. Cette opposition est à nuancer toutefois au regard, d'une part, de l'évolution des cultures professionnelles, d'autre part, de l'article L. 162-2-1 du code de la sécurité sociale selon lequel « *les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins* ». Mais cette tâche de conciliation médico-économique reste difficile et renvoie autant à l'organisation collective des soins et aux incitatifs financiers qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

Dans ce contexte, le choix a été fait en France d'introduire l'évaluation médico-économique de manière souple dans les procédures de décision. Elle a pour objectif d'enrichir l'information du décideur en déterminant, parmi plusieurs stratégies de prise en charge comparables ou types d'organisation des soins, celui ou ceux qui présentent la plus grande efficacité et permet, sur cette base, la formulation de recommandations de pratiques professionnelles. Elle conduit aussi à ajuster les prix des produits de santé en fonction de leur efficacité respective. Mais elle ne détermine pas automatiquement des choix.

Ainsi, tous les avis documentant l'efficacité, qu'ils soient produits par le CTV ou la HAS, sont consultatifs. Le décideur peut les prendre en compte à l'appui de sa décision mais il reste libre de se fonder sur d'autres paramètres. Par ailleurs les différentes interventions en santé ne sont pas comparées à un référentiel d'efficacité. Enfin, la prise en compte de ces calculs d'efficacité dans le processus de décision n'accorde pas une place toujours bien définie au débat public.

3.2 La question du seuil ou le choix d'une évaluation médico-économique décisionnelle

En Angleterre, la décision quant à la prise en charge ou non de tel médicament ou de tel soin est fonction d'un seuil monétaire rapportant son efficacité thérapeutique additionnelle au supplément de coût induit. La notion de seuil d'efficacité consiste en une valeur limite donnée au RDCR, en-deçà de laquelle le produit est considéré comme efficace et au-delà de laquelle il est considéré comme non efficace. Le seuil d'efficacité constitue le prix maximal à payer pour obtenir un bénéfice thérapeutique. Il reflète en principe la productivité marginale du système de santé ou le coût d'opportunité d'un traitement (beaucoup plus que le consentement des citoyens à payer). Il s'agit d'un compromis entre « il faut tout faire pour l'individu » (logique reposant sur des droits fondamentaux individuels) et « il faut faire le maximum pour le plus grand monde » (logique ayant cours en Angleterre).

Un seuil a été établi en Angleterre en 2004, par consensus d'experts, sous la forme d'un intervalle de 20 000 à 30 000 £ par QALY. C'est l'intervalle de décision qu'utilise le NICE depuis dix ans ; si plusieurs technologies de santé sont comparées entre elles, seront privilégiées celles qui présentent la valeur clinique la plus élevée et qui se situent dans l'intervalle d'efficacité.

Cet intervalle de décision ne s'applique cependant pas à certains types de traitements, pour lesquels d'autres considérations ont conduit à abaisser l'exigence d'efficacité :

- depuis 2009, les traitements en fin de vie (i.e. concernant des populations inférieures à 7 000 patients par an, qui ont moins de 24 mois d'espérance de vie et ne disposent pas d'un traitement de même efficacité) sont acceptés avec un ICER allant jusqu'à 50 000 £ voire 70 000 £ / QALY ;
- les molécules innovantes en cancérologie bénéficient aussi depuis 2010 d'un seuil monétaire d'acceptabilité *de facto* élevé, par le biais d'un financement spécifique : le *Cancer Drugs Fund* qui apporte chaque année une enveloppe additionnelle de 200 M£ pour financer des

médicaments non pris en charge par le NHS. Ce fonds, d'abord institué pour une période de quatre ans, a été prorogé pour une durée courant jusqu'en mars 2016 ;

- enfin les médicaments orphelins relèvent de critères de décision spécifiques, qui ont évolué à la suite de la loi santé de 2012 conférant aux enjeux budgétaires et économiques un poids accru dans l'évaluation des médicaments orphelins et dans leur référencement par le NHS.

La différenciation des exigences d'efficacité pour les soins en fin de vie, de même que pour les médicaments anticancéreux, reste contestée en termes d'équité car cela aboutit à donner plus d'importance à certains patients qu'à d'autres. Mais indépendamment de ces dispositifs spécifiques, l'intervalle de décision communément admis (20 000 – 30 000 £ / QALY) est lui-même sujet à discussion en Angleterre.

Son niveau, plus historique qu'économique, ne serait plus en rapport avec la contrainte budgétaire du NHS et le coût d'opportunité de ses ressources. Un raisonnement économique conduit en effet à considérer que le seuil d'efficacité (ou coût acceptable par QALY) devrait s'élever en phase d'expansion budgétaire (comme ce fut le cas pour le NHS durant la première décennie 2000) et au contraire diminuer en phase de contraction budgétaire. Il devrait de même s'abaisser tendanciellement sous l'effet de la hausse de productivité des services de santé – elle-même induite par l'introduction de technologies plus performantes.

Or la réalité des avis du NICE et des prises en charge par le NHS montre au contraire une élévation depuis quelques années du ratio coût-efficacité considéré comme acceptable : la borne haute de la fourchette (soit 30 000 £ / QALY) est de plus en plus souvent atteinte voire dépassée, sous l'effet d'innovations médicamenteuses coûteuses et de pressions fortes de la part des patients.

Le NIHR a récemment financé pendant deux ans un travail de recherche de l'université de York²⁵ visant à définir une méthode pour ré-estimer le seuil d'efficacité du système de santé (voir annexe 2.I). Sur la base des décisions passées et de données certes fragiles, le coût moyen par QALY apparaît proche de 13 000 £. La fourchette de 20 000 – 30 000 £ est donc considérée aujourd'hui par plusieurs économistes de la santé éminents comme trop élevée. Sous l'effet des économies demandées par le gouvernement au système de santé, ce seuil pourrait évoluer à la baisse.

Ces travaux académiques se sont également attachés à mesurer les QALYs perdus, par grande famille de pathologies, du fait de l'introduction de médicaments ou procédures au rapport coût-efficacité médiocre - les ressources correspondantes n'étant alors plus disponibles pour d'autres actions de santé. Par exemple, le référencement d'un produit très onéreux utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire lié au diabète aurait pesé négativement sur la prise en charge des pathologies respiratoires, neurologiques, mentales et endocriniennes, avec une perte de qualité de vie pour les patients concernés ; il aurait aussi affecté négativement, mais dans une moindre mesure, la mortalité liée aux pathologies cardio-vasculaires, gastro-intestinales et aux cancers.

D'autres pays européens ont plutôt recours à un seuil implicite. Ainsi, en Suède, il n'y a pas de seuil officiel explicite mais des seuils informels ajustés en fonction de la sévérité de la maladie. Ces seuils s'élèvent environ à 50 000 €/QALY pour les maladies peu sévères ou pour lesquelles il existe des alternatives, et à 100 000 €/QALY pour les maladies graves, ce dernier seuil pouvant être dépassé dans certains cas particuliers. L'objectif n'est pas de maîtriser un budget de santé mais d'identifier le consentement maximum des personnes à payer pour un QALY. En pratique, le coût moyen par QALY des médicaments évalués par l'agence suédoise TLV entre 2002 et 2007 s'élevait à 36 000 €²⁶.

²⁵ K. Claxton, P. Smith, M. Sculpher et al., *Methods for the estimation of the NICE cost-effectiveness threshold - Final report*, The university of York, Centre for Health Economics Research Paper Nr. 81, November 2013.

²⁶ Ulf Persson, Swedish institute for health economics. *Value based pricing in Sweden: lessons for design?* November 2012.

Enfin d'autres pays comme la Belgique n'ont aucun seuil, même implicite. Le KCE ne qualifie donc pas le RDCR, sauf quand il est extrêmement élevé comme par exemple à 750 000 €/Qaly. Il procède plutôt à une hiérarchisation des produits en termes relatifs et à des analyses de sensibilité.

La France a de même fait le choix de ne pas de se référer à un seuil d'efficacité pour éclairer l'évaluation, même de manière implicite. Pourtant, ce seuil existe dans d'autres secteurs que la santé, notamment celui de l'environnement et de la sécurité routière. Ainsi, le rapport Boiteux a fixé la valeur statistique de la vie à 1,5 M€ en 2001, soit près d'1,9 M€ en valeur 2010²⁷. Ce référentiel est utilisé pour décider d'investissements routiers car ils visent, comme dans le domaine de la santé, à sauver des vies humaines et éviter des handicaps. Les chercheurs de l'*European value of a quality adjusted life year* (EuroVAQ) estiment que cela correspond à une valeur non actualisée de l'année de vie de 45 064 €²⁸.

Afin de progresser dans la réflexion sur la nécessité de situer le RDCR par rapport à des valeurs de référence, la CEESP vient d'effectuer un travail bibliographique visant à faire le point sur les différentes méthodes disponibles pour estimer des valeurs de référence²⁹. Ainsi par exemple, l'Organisation mondiale de la santé propose de retenir une valeur-seuil équivalente à trois fois le PIB par tête, soit pour la France, 93 000€ (valeur 2012) par année de vie gagnée pondérée par l'incapacité (*disability adjusted life years*, DALY). Mais la justification de cette valeur reste fragile.

L'Allemagne, en 2007, lors de sa brève tentative d'introduction de l'évaluation médico-économique, a engagé des travaux originaux et complexes pour objectiver davantage l'acceptabilité d'un nouveau produit à partir d'une « frontière d'efficacité » (voir annexe 2.II)

Il s'agit d'un raisonnement par domaine thérapeutique (ou par indication), éventuellement désagrégé par type de résultat clinique, pour lequel l'efficacité n'est pas absolue mais relative au regard de l'ensemble des produits déjà disponibles.

Une courbe d'efficacité est tracée pour chaque domaine thérapeutique (ou indication) concerné, à partir des niveaux de bénéfice et de prix des médicaments existant sur le marché. Elle reprend les seuls produits considérés comme efficaces. Plusieurs frontières d'efficacité doivent donc parfois être établies pour un même traitement, selon ses indications.

L'avis donné pour un nouveau médicament tient compte du positionnement relatif des produits disponibles en termes de rapport coûts / bénéfices. Le gain de santé obtenu par le nouveau traitement sera valorisé à partir d'un compromis coûts / bénéfices déjà observé, autrement dit d'une échelle de valeurs effectives et non théoriques, pour l'indication considérée. Cette méthode, qui vise à établir plus de cohérence dans l'allocation des ressources par classe thérapeutique permet aussi d'ouvrir le débat sur la révision des décisions passées.

3.3 L'impact de l'évaluation médico-économique sur la décision est variable

Il convient de distinguer deux cas de figure :

- les évaluations conduites dans un cadre formalisé comme dans la procédure d'admission au remboursement des produits de santé ;

²⁷ Commissariat général du Plan, *Transports : pour un meilleur choix des investissements*, 1994

²⁸ Evaluation médico-économique des produits de santé. Méthodologie pour la définition d'un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie et choix de référentiels pour l'interprétation des résultats. B. Dervaux, E. Baseilhac, JY Fagon and al. *Thérapie* 2014 Juillet-Août; 69 (4): 323–330

²⁹ Valeur de référence pour l'évaluation médico-économique, revue de la littérature. En cours de validation par le collège de la HAS.

- celles qui s'inscrivent dans une perspective d'amélioration progressive de l'organisation des soins (par exemple, l'évaluation des réseaux de soins).

En France, l'évaluation médico-économique n'intervient pas pour l'admission au remboursement mais entre dans le cadre de la négociation des prix des produits de santé par le CEPS. Selon les termes de l'article 4 de la convention cadre passée avec les industriels, le niveau de prix « *ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables...* », dès lors que le produit de santé a obtenu une ASMR de niveau I à III et une absence de réserve majeure de la part de la CEESP sur la validité de son étude d'efficacité. L'intérêt du laboratoire est donc que ces deux conditions soient réunies, afin d'éviter que le prix puisse être fixé en dessous de la valeur plancher retenue au niveau européen.

Il est difficile d'apprécier aujourd'hui l'incidence exacte de l'évaluation médico-économique réalisée par la CEESP, alors que l'on ne dispose d'aucun recul, aucun prix n'ayant été fixé aujourd'hui en application de cette nouvelle procédure donnant une place à l'évaluation de l'efficacité.

Il est probable qu'au début, connaître la valeur d'efficacité du produit incitera à faire preuve de modération dans la revendication d'un prix. Le déroulement des négociations en disposant d'un avis d'efficacité semble aller dans ce sens. Il est vrai cependant que cela peut aussi conduire à un jeu sur les prix aboutissant à une convergence du rapport coût-efficacité sur une valeur considérée comme raisonnable. A plus long terme, au fur et à mesure des dossiers traités, une base documentaire existera et permettra de mieux étalonner les produits et leurs prix.

L'évaluation médico-économique, en tant qu'outil de détermination des prix, se situe encore dans une phase transitoire nécessitant une appropriation des outils par les membres du CEPS, puis la réalisation d'un bilan. Aussi, il sera utile de constituer au niveau du CEPS une base de données compilant ratios d'efficacité, ASMR, population-cible, estimation budgétaire, prix facial arrêté et remises obtenues.

Cependant, les analyses médico-économiques existent dans un domaine depuis au moins 1997, celui des vaccins. Les avis du CTV constituent une forme d'avis d'efficacité dont le CEPS aurait pu se saisir. Pour autant, jusqu'à présent, le CEPS a peu pris en compte ces avis dans le cadre de ses négociations. Les modèles médico-économiques ont principalement servi à élaborer la stratégie vaccinale. Il est encore trop tôt pour savoir si la doctrine du CEPS a évolué. Plusieurs vaccins sont actuellement en cours d'évaluation et ont fait l'objet d'un avis d'efficacité, mais la procédure n'était pas achevée au moment de la finalisation de ce rapport.

L'impact des évaluations menées dans le deuxième cas de figure est également difficile à apprécier. Quelques exemples de travaux de la HAS peuvent toutefois être relevés :

- la réévaluation de la classe des statines a conduit à des baisses de prix ;
- la recommandation sur le dépistage à distance de la rétinopathie diabétique via la télémédecine a été reprise dans la LFSS pour 2014 qui prévoit des expérimentations portant sur le déploiement de la télémédecine (mises en œuvre par les ARS sur la base de conventionnements avec les organismes locaux d'assurance maladie et les prestataires de soins et de services médico-sociaux volontaires).

En outre, pour que l'étude soit prise en compte par le décideur, ses résultats doivent arriver à temps pour la décision. Or cette condition n'est pas toujours remplie.

Ainsi, l'ARS du Centre a commandité une étude visant à démontrer les avantages qu'auraient les établissements de santé à adhérer à une mutualisation des images radiologiques avec les professionnels de santé libéraux afin d'optimiser la dépense d'archivage collective. La réalisation de cette étude médico-économique a été difficile, l'ARS ne disposant pas des compétences en interne lui permettant de préparer de façon satisfaisante le cahier des charges nécessaire. Cependant, l'ARS, pressée d'aboutir, a réussi à convaincre les établissements de santé de sa région de s'engager dans une mutualisation de leurs images, sans attendre les résultats de l'étude qui ne sont pas encore connus.

Comme la réalisation de ces études prend du temps, il convient d'anticiper au maximum leur mise en place afin de pouvoir disposer de leurs résultats à temps. Ce point concerne les projets de réorganisation du système de santé, mais également les réévaluations de produits de santé. En effet, il est nécessaire d'organiser le plus en amont possible le recueil des données en vie réelle afin de pouvoir vérifier au moment de la réévaluation si les hypothèses de départ sont bien confirmées.

En conclusion, les travaux menés en France restent peu nombreux, surtout centrés sur les produits de santé, et mobilisent peu de ressources (moins de 10 ETP à la HAS et un financement modeste de projets de recherche, cf. *infra*). Leur impact sur la décision est difficile à apprécier, soit parce que leur utilisation est encore récente (exemple du médicament), soit parce que les évaluations menées ne sont pas allées jusqu'à leur terme (cf. études menées par les ARS cités en annexe 1 IV).

3.4 La prise en compte des résultats de l'évaluation médico-économique tant par le décideur que par les professionnels de santé dépend de sa formulation et de sa diffusion

La formulation et la présentation des évaluations médico-économiques et des avis d'efficacité produites par la HAS doit faire l'objet d'une attention particulière.

Les enjeux sont importants tant en termes d'utilité pour le décideur public (notamment dans sa négociation des prix des produits de santé) et pour le professionnel de santé, que de capacité pour l'administration de capitaliser les avis d'efficacité afin de constituer au fil des années des niveaux d'efficacité de référence par catégorie de médicaments ou par niveau d'ASMR et de pouvoir offrir aux fabricants toutes garanties d'égalité de traitement.

Le NICE porte une attention forte à la rédaction de ses avis et de ses recommandations : une équipe de publication de 50 personnes est chargée de réécrire tous les avis du NICE en un style simple, concis et aisément compréhensible.

La mission a comparé quelques avis produits par la HAS (CT et CEESP) avec ceux du NICE. Il en ressort que la présentation des différents cas de figure, la segmentation et la formulation des recommandations est beaucoup plus simple, intelligible et explicite dans les avis du NICE.

Il existe un souhait de simplification et de standardisation au sein de la CEESP, avec un réel souci de ne pas voir les avis attaqués par les industriels sur le terrain du défaut d'égalité ou d'équité de traitement. Faut-il, pour ce faire, standardiser davantage et surtout simplifier les avis sur le RDCR ? Il est prévu un nouveau temps d'échange entre HAS/CEESP et CEPS en fin d'année 2014 pour faire le point sur la présentation et la formulation des avis d'efficacité.

A cette occasion, la mission recommande de s'interroger sur certains points de doctrine, comme par exemple :

- Plusieurs réserves mineures sur un même domaine, comme par exemple la modélisation, constituent-elles une réserve importante ?

- L'absence de comparateur actif (quand le produit existe) doit-elle donner lieu à réserve majeure ?
- Ne faut-il pas dissocier la transmission de l'avis de la CEESP aux pouvoirs publics et la nature des réserves émises ? Aujourd'hui, lorsqu'une réserve majeure est formulée, la CEESP renonce à transmettre aux pouvoirs publics une information sur le RDCR du produit considéré. Ce choix conduit la CEESP à n'utiliser que très rarement de réserves majeures même quand le choix du comparateur est fortement contesté. On pourrait considérer que la qualification des réserves reflète plus rigoureusement l'ampleur des critiques adressées au modèle médico-économique sans affecter la transmission au CEPS d'une information et d'un jugement sur l'efficacité du produit.
- Enfin, faut-il avoir un jugement d'ensemble et qualifier globalement l'efficacité ?

Par ailleurs, si la publication et la formulation des conclusions des études et avis sont un pré-requis nécessaire pour permettre leur diffusion et leur appropriation, cela ne suffit pas. Certains pays ont mis en place une stratégie de communication très structurée afin d'améliorer la diffusion de leurs recommandations.

Compte-tenu de l'étendue de son champ, *le NICE* choisit par exemple de concentrer son action sur certains domaines considérés comme prioritaires par le *Department of Health*. Il ne communique que sur six à huit points clés extraits de chaque recommandation et pour lesquels il essaie d'avoir un indicateur de suivi (*Quality standard*). Il identifie également d'emblée avec des cliniciens de terrain les points qui peuvent être difficiles à mettre en œuvre.

Il a mis en place une stratégie de communication « *corporate* » : il communique sur la rigueur de son évaluation sur le plan scientifique et son indépendance afin d'être suffisamment reconnu pour être sollicité pour des partenariats par des organisations externes (associations de patients et professionnelles). Sa stratégie de diffusion se base en effet essentiellement sur des relais d'opinion : à l'exception d'une newsletter mensuelle adressée à tous les généralistes reprenant les principaux messages des nouvelles recommandations, le NICE ne fait plus d'information directe aux professionnels mais s'inscrit plutôt dans les canaux de diffusion de ses partenaires. Il vise la complémentarité plutôt que la concurrence entre institutions. De même, il diffuse son information là où les patients trouveront d'autres données sur leur maladie comme par exemple le site des associations de patients ou *NHS choice*. Des personnes relais sur le terrain (« *field team* ») développent des partenariats locaux, et des « *NICE fellows* », sorte d'ambassadeurs du NICE, aident à la conduite du changement dans les organisations et les comportements individuels.

Le NICE labellise également les outils élaborés par des organismes de formation, des organisations professionnelles et même des industriels.

Il dispose d'indicateurs de suivi de l'impact de sa communication. Il s'agit par exemple des statistiques d'utilisation du site internet du NICE (nombre de visites, durée de navigation sur le site, nombre de connexion à partir de la newsletter, etc.) ou du nombre de contacts par mail ou par téléphone. Il conduit également des études spéciales sur la perception du NICE et le retour des CCGs.

Cependant, de fortes incertitudes existent quant à la mise en œuvre effective de ces recommandations par les acteurs locaux du système de santé : il n'existe en effet pas de recueil de données en vie réelle permettant au NICE d'avoir une évaluation précise de l'appropriation et du suivi de leurs recommandations par les professionnels de santé.

La Suède est confrontée au même problème. Les comtés sont censés mettre en œuvre les décisions de TLV concernant la prise en charge des médicaments, mais il n'y a pas de dispositif organisé permettant de le vérifier. Or compte tenu de la contrainte budgétaire et du caractère complexe des évaluations produites par TLV, de fortes disparités régionales d'accès à certaines innovations sont constatées.

4. LES LIENS AVEC LA RECHERCHE

4.1 Les liens entre recherche et évaluation médico-économique sont encore ténus en France

Depuis 2000, la DGOS a lancé un programme de soutien aux technologies innovantes et coûteuses (PSTIC). Pendant plus de dix ans, le PSTIC a permis de favoriser l'innovation médicale hospitalière qui était définie comme une technologie ou un produit de santé coûteux, récemment validé et en phase de première diffusion. Cela passait par une validation précise, en contexte français, de la place de l'innovation dans la stratégie de prise en charge et de son impact en termes médico-économiques.

Ses objectifs étaient de :

- favoriser la diffusion et l'appropriation de la nouvelle technique en accordant des crédits spécifiques aux établissements de santé participant aux protocoles multicentriques retenus ;
- préciser les conditions d'utilisation pertinentes de l'innovation en vie réelle ;
- favoriser les échanges et consensus entre les professionnels concernés.

En 10 ans, ce programme a permis de financer 119 projets de recherche, dont 52 dédiés à la thématique cancer.

Toutefois, il n'a pas atteint tous ses objectifs. S'il a permis à plusieurs milliers de patients d'accéder à des technologies innovantes, la plupart des études médico-économiques permettant de préciser la place de l'innovation dans les stratégies diagnostiques ou thérapeutiques n'ont pas été initiées ou ont abouti dans des délais largement dépassés et étaient de qualité très variable³⁰.

Par ailleurs, le PSTIC était déconnecté du processus d'évaluation de la HAS conduisant à une prise en charge par la collectivité. Ainsi, les données issues du PSTIC étaient rarement disponibles pour alimenter en temps réel l'évaluation de la HAS.

Le programme de recherche médico-économique (PRME), piloté par la DGOS, a été créé en 2013, en substitution au programme STIC afin de « renforcer la validation de l'efficacité des technologies de santé innovantes grâce à des études médico-économiques en vue d'une évaluation par la Haute Autorité de santé » et « de pouvoir comparer en vie réelle l'efficacité des stratégies de prise en charge alternatives impliquant des technologies de santé »³¹.

Ce programme bénéficie de financements spécifiques accordés par le ministère de la santé à travers des appels à projets structurés autour de deux axes :

- les projets éligibles au titre de l'axe « innovation » interviennent en amont d'une évaluation par la HAS. Il s'agit d'établir dans un contexte français l'efficacité de la technologie de santé innovante et son impact budgétaire ;
- les projets éligibles au titre de l'axe « parcours de soins » s'insèrent au contraire en aval d'une primo-évaluation de technologies de santé par la HAS. Ils concernent des stratégies déjà prises en charge et vise à identifier les plus efficaces. Ils reposent sur une analyse des

³⁰ Cédric Carbonneil, *Du programme de soutien aux technologies innovantes et coûteuses au programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses ou non, une évolution nécessaire*. Revue hospitalière de France n° 543, novembre – décembre 2011.

³¹ Circulaire n°DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013 relative au programme hospitalier de recherche clinique, au programme de recherche médico-économique, au programme de recherche sur la performance du système de soins, au programme de recherche infirmière et paramédicale, au programme de recherche translationnelle pour l'année 2013.

coûts de production et sur une analyse de l'utilité clinique en vie réelle. Dans tous les cas, une analyse d'impact budgétaire doit être réalisée.

En 2013, les priorités définies par la ministre étaient les soins primaires, le vieillissement et la sécurité des patients ; en 2014, les soins primaires étaient la seule priorité thématique. Sept programmes de recherche, dont deux ayant trait au cancer, ont été sélectionnés en 2013. Ils représentent un total de près de 13 M€. Le nombre de projets financés est faible mais selon la DGOS, le programme sature déjà toutes les équipes de recherche disponibles.

Malgré la priorité affichée sur les soins primaires, les projets sélectionnés par le PRME en 2013 étaient très hospitaliers et concernaient avant tout une évaluation de techniques innovantes. Seul un projet concerne réellement un travail de recherche sur une optimisation du parcours de soins. De plus, le processus de détermination des priorités n'est ni transparent, ni public.

Par ailleurs, le volet médico-économique, inscrit auparavant dans le PHRC, est trop artificiellement détaché du PRME aujourd'hui. La DGOS a souhaité distinguer le PRME du PHRC considérant qu'il faut d'abord prouver l'efficacité d'une technologie avant de regarder son coût. Cet argument est toutefois discutable car il n'est pas concevable de refaire un essai clinique pour avoir des données économiques si l'on sait déjà qu'un traitement est plus efficace qu'un autre. Un essai clinique peut parfaitement comporter d'emblée un volet médical et un volet médico-économique. Ainsi, pour plusieurs chercheurs rencontrés par la mission, la séparation entre PRME et PHRC n'est pas optimale et mériterait d'être réinterrogée.

Le ministère de la santé a également mis en place depuis 2012 un programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) qui a succédé au programme de recherche en qualité hospitalière (PREQHOS). Il vise à financer des projets de recherche relatifs à l'organisation de l'offre de soins, afin de développer de nouvelles formes de prise en charge des patients, d'améliorer la qualité des pratiques et d'optimiser les parcours de soins. L'objectif est de mieux appréhender l'impact des changements organisationnels, des pratiques professionnelles, des politiques de santé et des outils de régulation sur la performance du système de soins.

Depuis 2007, 20 projets ont été financés, pour un montant total de 4,3 M€ : 17 concernaient des organisations favorisant l'amélioration du suivi et de la prise en charge des patients, cinq portaient sur des dispositifs alternatifs à l'hospitalisation, quatre avaient pour but de favoriser la pluri-professionnalité, quatre portaient sur la télémédecine et six favorisaient la coordination ville-hôpital. Le bilan est donc modeste.

Les projets peuvent concerner des protocoles de coopération entre professionnels de santé, des innovations en matière de systèmes d'information ou la mise au point d'indicateurs de mesure de la performance d'une organisation de soins. Le programme n'a en revanche pas vocation à financer le fonctionnement d'organisations ou l'élargissement du périmètre de fonctionnement d'organisations existantes. Il s'agit par exemple d'un programme visant à éviter les ré-hospitalisations ou de l'évaluation de l'accès au dossier pharmaceutique par les services d'urgences, de gériatrie et d'anesthésie-réanimation afin de vérifier s'ils s'en servent, si cela leur est utile et si cela permet de diminuer la iatrogénie.

Le PREPS est intéressant car il comble un manque dans le spectre de la recherche en France qui est assez pauvre actuellement sur l'organisation des soins. Cependant, comme le niveau d'exigence scientifique est important, cela peut mettre en difficultés des équipes libérales de médecine de ville. Actuellement, seules des équipes hospitalières répondent à ce type d'appel à projet. Il importe donc de réfléchir aux moyens d'associer de jeunes médecins généralistes afin qu'ils puissent mieux s'inscrire dans ces programmes de recherche et ainsi diffuser la culture de la recherche et de l'évaluation, notamment médico-économique, vers la médecine de ville.

4.2 En Angleterre, les liens entre recherche et évaluations opérationnelles sont étroits

Dans certains pays européens, et notamment en Angleterre, le processus de choix des priorités de recherche est différent.

La liaison entre les missions du NICE et le milieu académique repose en grande part sur une institution partenaire et complémentaire, l'Institut national de la recherche en santé (*National Institute of Health Research - NIHR*).

Le NIHR joue un rôle capital à la fois :

- dans la structuration de l'offre académique qu'il a contribué à développer considérablement ;
- dans l'intermédiation des commandes du NICE - et de leur financement - auprès des centres de recherche ;
- dans l'orientation de l'effort de recherche vers des sujets touchant concrètement aux pratiques professionnelles et aux résultats de santé.

Le NIHR a ainsi contribué de manière essentielle à l'expansion de la capacité de recherche en économie de la santé en Angleterre, capacité sur laquelle est assise la mission d'évaluation des technologies de santé du NICE. Il participe également d'une stratégie nationale visant à faire de l'Angleterre un centre de référence pour la recherche en santé, notamment dans le domaine pharmaceutique.

Aujourd'hui l'essentiel du financement de la recherche en santé et en économie de la santé passe par cette institution. Celle-ci finance ainsi, au titre de son programme « *Health technology assessment* » :

- des revues de littérature ;
- des travaux de modélisation ;
- des essais cliniques sur des sujets non traités par l'industrie pharmaceutique : produits à un stade de développement très précoce, produits non brevetés, produits ne suscitant pas d'intérêt commercial. Cette activité absorbe 80% du budget HTA du NIHR. Il s'agit par exemple de comparer des stratégies de traitement supposant d'augmenter une durée de prescription de tel médicament et de réduire la durée de tel autre ;
- des travaux de recherche sur des sujets peu traités par ailleurs mais présentant de forts enjeux de santé publique, notamment des sujets qui ne mettent pas en jeu des « domaines d'excellence ». Plutôt qu'en oncologie ou cardiologie, où les acteurs sont nombreux, le NIHR s'est ainsi concentré sur des domaines de la chirurgie et de la médecine peu traités. Il a notamment adopté une stratégie volontariste de recherche en psychiatrie, qui a suscité un vigoureux développement de l'offre dans ce domaine. A ce titre, par exemple, a été conduite une recherche sur la prescription de certains produits psychotiques aux enfants connaissant des troubles de l'apprentissage, recherche qui a démontré les effets nocifs de ces produits pour la population considérée ;
- enfin, quelques travaux de recherche portant sur les organisations de soins sont engagés sur la base d'un programme spécifique – « *health service and delivery research program* ».

Il est important de souligner que les travaux de recherche financés par le NIHR au titre du programme HTA sont tournés vers la pratique de soin et vers les résultats pour le patient, beaucoup plus que vers des enjeux purement scientifiques. La sélection des sujets³² de recherche relève d'ailleurs d'un panel dans lequel sont présents non pas des chercheurs mais des cliniciens, des patients et des gestionnaires du NHS. Les scientifiques vont présenter leurs propositions de travaux devant ces panels. Ces derniers font également leurs propres propositions qu'il faut ensuite faire converger en sujet de recherche. Le NIHR arbitre mais respecte un équilibre entre des sujets purement scientifiques et des sujets validés par les panels.

Le NICE contribue à la définition de priorités de recherche dans le cadre du *National Research Agenda*, dans des domaines où données cliniques et preuves restent insuffisantes (soins pédiatriques par exemple). Le NIHR analyse aussi les zones où les ressources du NHS sont peu efficaces et centre les travaux de recherche sur ces zones. Même s'ils couvrent plusieurs années, ces travaux s'inscrivent donc en continuité avec la promotion d'une allocation efficace des ressources du système de santé et la production de recommandations de bonnes pratiques.

Cela reviendrait, en France, à envisager qu'une partie des financements de recherche soient alloués en lien avec les constats des rapports charges et produits de l'UNCAM. Il n'est en effet pas illégitime que le payeur oriente certaines recherches, sous réserve bien entendu de respecter ensuite les principes d'indépendance des équipes de recherche et d'obligation de publication.

Dans le domaine de l'évaluation médico-économique des technologies de santé, le NIHR a par ailleurs un rôle d'intermédiation des commandes du NICE (*commissioning*) aux centres académiques ; les contrats sont ainsi signés par le NIHR pour le compte du NICE. Cette intermédiation n'est pas seulement formelle mais permet aussi d'assurer une certaine régulation des flux d'activité confiés aux différents centres.

La programmation par le NICE des travaux d'expertise (ceux des *Evidence Review Groups*), qui intervient très en amont et parfois avant même l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, est en effet constamment réajustée, certains dossiers étant retirés de la programmation (produits n'ayant pas reçu d'AMM par exemple) ou reportés. Le NIHR veille à compenser ces aléas et à lisser les flux de commandes adressées au réseau académique afin de maintenir un niveau d'activité soutenable pour chaque centre ; pour ce faire, il dispose de l'initiative pour engager certains travaux d'évaluation médico-économique qu'il gère en propre.

Toutefois, après des années d'expansion budgétaire pour le NIHR, et d'expansion subséquente des capacités de recherche en économie de la santé, les inquiétudes sont vives aujourd'hui quant à l'évolution future du budget de cette institution dans le contexte de réduction générale des dépenses publiques.

³² Afin de garder une programmation équilibrée, un *medical research council* encourage pour sa part la recherche pré-clinique.

III. L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE FAIT L'OBJET DE CRITIQUES PARFOIS FONDÉES, SOUVENT CONTESTABLES

La logique voudrait que les décisions publiques en faveur de la santé retiennent les options pour lesquelles le rapport entre le coût et l'efficacité est le meilleur possible, afin d'assurer un usage optimal de la ressource collective en matière de santé. Les évaluations médico-économiques devraient être la règle, au moins quand il existe un enjeu fort sur le plan financier ou sur celui de la santé de la population. L'état des lieux réalisé par la mission montre que c'est loin d'être le cas³³, en France comme dans les autres pays dont les expériences ont été étudiées, même si l'intérêt de ces évaluations s'est vu partout davantage reconnu ces dernières dix ou quinze années, notamment afin d'éclairer les décisions de remboursement des médicaments.

Ce faible développement des évaluations médico-économiques peut sans doute s'expliquer par le fait qu'elles sont mal connues des professionnels de santé. Un récent sondage réalisé par la HAS auprès de médecins généralistes le montre.

Les médecins généralistes et l'évaluation médico-économique en santé

La HAS a réalisé une enquête par téléphone en 2009 auprès de 501 médecins généralistes (MG) libéraux afin d'évaluer leur perception de l'évaluation médico-économique.

Cette enquête a mis en évidence :

- Un niveau de connaissance médiocre pour 47 % des MG interrogés ;
- 44 % des MG estimaient que les évaluations médico-économiques étaient utiles de manière générale, mais seulement 26 % leur reconnaissaient une utilité pour leur pratique quotidienne ;
- Ils en attendaient un bénéfice plutôt dans le domaine de l'organisation des soins et de la production de recommandations que pour la décision clinique ;
- Elle devait concerner par ordre décroissant la prévention, les méthodes diagnostiques et les médicaments ;
- La complexité des concepts, l'absence de visibilité des économies réalisées et le manque de garantie de la validité des études produites constituent les principaux freins à l'appropriation de ces études par les médecins ;
- Une sensibilisation du grand public et une meilleure formation des médecins à l'économie de la santé seraient facilitateurs.

Cependant, si le recours aux évaluations médico-économiques ne s'est pas autant généralisé qu'on aurait pu le penser, des raisons plus profondes l'expliquent, autres qu'une simple méconnaissance de leur intérêt. Ces raisons méritent d'être analysées. Enfin, il convient de bien saisir les contradictions ou ambiguïtés qui ne permettent pas de tirer un meilleur parti des évaluations aujourd'hui réalisées.

³³ Voir « Dix ans de débats. Évaluations médico-économiques : pourquoi tant de tergiversations ? ». Etienne Caniard. Les tribunes de la santé n°41. Hiver 2013.

1 LES OBJECTIONS A L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE ET LEURS LIMITES

L'évaluation médico-économique est souvent jugée compliquée et longue à réaliser. Parfois elle est considérée comme inutile ou impossible³⁴. Confondue avec un rationnement des soins, elle peut être estimée par certains comme néfaste pour la santé des personnes.

1.1 La mesure du rapport coût/efficace serait sans portée, car limiter en conséquence l'accès aux soins est éthiquement inacceptable

La première objection apportée par les détracteurs de l'évaluation médico-économique réside en cette question : l'autorité publique peut-elle décider de ne pas rembourser un médicament ou un dispositif médical, au motif que son coût serait trop élevé pour la collectivité pour une efficacité très faiblement supérieure à celle des produits existants ou à celle des autres interventions en santé possibles ?

Un principe moral fondamental, repris par un code millénaire que chaque médecin s'engage par serment à respecter à l'entrée dans la carrière, est que toute souffrance individuelle mérite secours. Ce principe est absolu et affirmé sans qu'une limite de moyens puisse lui faire obstacle, puisque l'indigent devra être soigné gratuitement³⁵.

Cette morale « *déontologique* » condamne toute limitation d'accès aux soins fondée sur l'argument du coût. Elle définit *a priori* les principes d'une conduite à respecter³⁶ et se refuse à prendre en considération les conséquences des actes pour identifier le « *bien* », la bonne décision à prendre. Dès lors qu'un soulagement, une amélioration infime est possible, même avec une probabilité faible, il faudrait tout tenter pour l'apporter. Le reste ne serait que contingence.

- ***Se ranger à cette morale « déontologique » devrait conduire à ce que le choix du moindre coût soit la règle quand l'efficacité est égale.***

Le secours porté à l'un doit-il être toujours sans condition, au prix même du sacrifice de tous, ou bien le plus grand avantage pour tous peut-il admettre la perte d'une personne ? Poussé dans sa radicalité extrême le dilemme est autant éternel qu'irrésoluble. S'accorder au moins sur le refus des gaspillages de ressources publiques devrait aller de soi.

Ainsi, deux principes mériteraient d'être strictement observés et faire l'objet de dispositions précises pour les faire appliquer :

- quand une action de santé se révèle aussi efficace qu'une autre avec laquelle elle a pu être comparée, la moins coûteuse devrait être la seule retenue et mise en œuvre ;
- quand la supériorité d'une action de santé par rapport à une autre reste incertaine, le doute doit conduire à retenir la moins coûteuse, car l'avantage probable pour un malade n'a pas à l'emporter sur l'inconvénient certain pour d'autres du fait de ressources diminuées par une orientation trop aléatoire de l'effort.

³⁴ *L'évaluation médico-économique des biens de santé : entre impossibilité et inutilité !* ». Claude Le Pen. Journal de Droit de la Santé et de l'Assurance Maladie / N° 2 – 2014. Pages 9 à 15.

³⁵ « Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.... Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera ». Version du serment d'Hippocrate reprise par l'Ordre National des Médecins le 05 janvier 2012.

³⁶ « Le moraliste « *déontologique* » se tient responsable de sa propre attitude, non des conséquences qu'elle a sur l'état du monde. La question fondamentale est pour lui : où est mon devoir ?... [il] se refuse à subordonner la loi morale à une notion empirique du bien ». Anne Fagot-Largeault. *Réflexions sur la notion de qualité de la vie*. Archives de philosophie du droit. Ed Sirey 1991.

L'application de ces deux principes doit pouvoir accepter une seule souplesse, quand une action de santé, aussi efficace ou d'une efficacité supérieure encore insuffisamment démontrée, bien que plus coûteuse, est prometteuse de progrès à venir. Il suffirait alors de prévoir un temps d'expérimentation au terme duquel une conclusion serait possible. C'est l'objet du forfait innovation prévu par la LFSS pour 2014.

Aussi, même si l'on se place dans la logique de la morale « *déontologique* » les études médico-économiques sont utiles.

- ***Se ranger à la stricte application d'une morale « déontologique » et, pour cette raison, récuser l'utilité des évaluations médico-économiques conduirait à ignorer les limites des ressources publiques***

Le décideur de son côté est confronté à une dure réalité. Quand les moyens sont contraints et les besoins exponentiels, il faut faire des choix pour apporter le plus de santé possible au plus grand nombre. Privés de l'éclairage permis par une mesure de l'efficacité, soumis aux pressions plus ou moins fortes et habiles exercées par les groupes d'intérêts particuliers, ces choix se feront en aveugle, sans savoir si les ressources disponibles permettront de répondre par ailleurs aux autres besoins de la population.

L'arrivée sur le marché des premiers antiviraux destinés à lutter contre l'hépatite C est un bon exemple. Les bénéfices cliniques promis par ces nouveaux médicaments dans le traitement des hépatites C sont importants. Mais au final, le coût pour la ressource publique est estimé à 5 Mds€ par an, soit 20 % des dépenses médicamenteuses totales en France. Sauf à accepter de ne plus maîtriser les dépenses d'assurance maladie, il faudra bien, pour financer le remboursement de ces traitements efficaces, faire des économies en conséquence sur d'autres dépenses, limitant de ce fait l'accès aux soins destinés à satisfaire d'autres besoins de santé. En l'absence de comparaisons sur les degrés d'efficacité de différents médicaments admis au remboursement, l'impact budgétaire élevé d'un nouveau produit risque d'être compensé par des mesures d'économies qui n'assureront pas au bout du compte une offre de soins optimale pour la population.

L'excès de dépenses de certaines interventions de santé a des conséquences qui se diluent dans la masse des dépenses consenties pour la population. Mais parce qu'elles ne sont pas visibles, elles ne sont pas pour autant inexistantes. Les torts que nous causons ne sont pas moindres quand ils ne sont pas connus. Si limiter un tant soit peu l'accès aux soins est jugé éthiquement inacceptable, laisser les choix se faire en aveugle n'est pas davantage acceptable.

1.2 Les exigences de compétence pour réaliser des évaluations médico-économiques sérieuses sont difficiles à satisfaire et les méthodes ne sont pas exemptes de critiques

1.2.1 Les compétences et les savoir-faire sont rares

Les moyens consacrés en France par les administrations et établissements publics à l'évaluation médico-économique sont modestes, le vivier des économistes de la santé compétents dans cette matière n'est pas abondant et il existe peu d'équipes universitaires investies sur ces sujets. Ces constats nouent probablement entre eux des relations de cause à effet opérant dans les deux sens.

➤ ***Les travaux sont peu nombreux et parfois imparfaits***

- *Le nombre des évaluations réalisées est faible*

L'état des lieux réalisé par la mission démontre qu'excepté le secteur des médicaments, certains domaines ne font l'objet d'évaluation que de façon très exceptionnelle (cf. II). C'est le cas des dispositifs médicaux, des actes de soin, des stratégies de santé et des organisations de santé. Le nombre de PRME financés est également limité à moins de dix projets par an.

- *La conduite de certains travaux est imparfaite*

Si au niveau national, les évaluations réalisées le sont par des services ayant en leur sein toutes les compétences nécessaires, ce n'est pas le cas en général dans les ARS où pourtant il n'y aurait que des avantages à ce que certaines décisions bénéficient de l'éclairage apporté par une évaluation médico-économique. Certaines ARS ont pu s'organiser pour engager et suivre des évaluations médico-économiques. C'est le cas notamment pour l'Île-de-France. Mais, le plus souvent, les ARS ne disposent pas des professionnels ayant des compétences suffisantes pour leur permettre de préparer de façon satisfaisante le cahier des charges de telles études et de suivre leur bonne mise en œuvre par les opérateurs retenus³⁷.

➤ ***Le potentiel d'équipes évaluatrices universitaires est faible***

Les évaluations médico-économiques ne sont pas un domaine d'investissement intéressant pour les économistes français. La participation à de tels travaux n'est pas très valorisante en milieu universitaire et n'est pas un atout dans le déroulement d'une carrière car ils ne sont pas considérés comme de la recherche. De plus, les projets d'études restant aléatoires, il n'est pas possible pour un laboratoire universitaire de compter sur une activité régulière permettant d'assurer l'emploi de chercheurs à moyen ou long terme.

La HAS par exemple collabore plutôt avec quelques chercheurs motivés et non pas des universités décidées à s'engager dans le développement de ce type de travaux. Certains chercheurs rencontrés par la mission prétendent même que se prévaloir de leur implication dans des évaluations médico-économiques a un effet contreproductif sur leur carrière. Leurs travaux par ailleurs sont faiblement reconnus par la communauté scientifique pour deux raisons :

- ils ne bénéficient pas toujours d'une publication dans des conditions leur permettant d'être lus et connus ;
- les revues internationales répugnent à publier des travaux français obligeant à avoir, pour en saisir la portée exacte, une bonne connaissance du système de santé de notre pays. Aussi, dans les revues de littérature internationales, les études d'origine françaises sont assez peu représentées.

Au sein de l'université, la gestion d'un laboratoire conduisant des évaluations médico-économiques est lourde, mobilisant trop fortement le responsable universitaire en l'accaparant dans de nombreuses tâches administratives. L'exemple du LEGOS (laboratoire d'économie et de gestion des organisations de santé) dirigé par Brigitte DORMONT à la faculté Dauphine est significatif. L'équipe, composée de quatre professeurs et de sept maîtres de conférences, est en difficulté pour mener toutes les activités de recherche et d'enseignement qui lui incombent et gérer l'enquête SHARE³⁸ dont elle a la charge. Un nouveau recrutement de professeur est envisagé, il sera vraisemblablement affecté à la recherche.

Les financements consacrés à ces évaluations sont modestes. Cela explique en partie le peu d'investissement des équipes de recherche dans ce domaine.

³⁷ Voir l'annexe sur la place de l'évaluation médico-économique dans la prise de décision des ARS.

³⁸ *Survey on Health, Ageing and Retirement in Europe*.

Outre Manche, la situation est très nettement différente. Les autorités anglaises ont très clairement induit la constitution de nombreuses équipes universitaires de recherche en économie de la santé pour réaliser une partie de leurs missions. Si le NICE compte 560 salariés, les contributeurs extérieurs sont quatre fois plus nombreux, issus des universités et des sociétés savantes. Pour l'activité d'évaluation des technologies de santé, les neuf « centres académiques » référencés collaborent avec le NICE sur la base de contrats de trois ou cinq ans. Les incitations sont fortes pour les universités, qui trouvent dans ces travaux d'expertise publique une source de financement précieuse (la participation aux *Evidence Review Groups* apporte ainsi 700 000 £ par an, soit près de 900 000 €, à l'une des universités partenaires du NICE).

➤ ***Le risque existe d'une faiblesse durable de l'évaluation médico-économique en France***

Le faible nombre d'équipes compétentes pour réaliser des évaluations médico-économiques limite les possibilités d'engager de tels travaux et fait courir le risque d'études de faible qualité. Des commandes sporadiques et rares n'encouragent pas des équipes à se constituer et à se former pour réaliser ces évaluations. Un trop petit nombre de publications empêche que l'intérêt pour la recherche française se développe à l'étranger. Le manque d'intérêt pour la recherche française décourage la publication par des revues internationales des travaux réalisés dans notre pays.

C'est parce que nous n'avons pas défini une politique sur ce sujet que nous sommes en situation de faiblesse.

1.2.2 Les méthodes peuvent être contestées

En juillet 2013, la HAS a établi un rapport d'évaluation médico-économique sur l'efficacité de la télémédecine. Une revue de littérature a été effectuée. Sur 145 travaux dont le sujet traité était utile au rapport, 86 ont été écartés car ne présentant pas les critères de qualité exigés par le guide méthodologique de la HAS. Compétence, savoir-faire et méthode rigoureuse ne sont pas toujours réunis pour réaliser des évaluations médico-économiques suffisamment fiables pour pouvoir servir à éclairer la décision.

Mais, au-delà des questions de qualité inévitables qui se posent quand les sujets à traiter sont complexes, les méthodes retenues pour réaliser des évaluations médico-économiques peuvent faire l'objet de contestations susceptibles de remettre en cause la pertinence de leurs résultats.

La mission n'avait pas vocation à se livrer à une analyse détaillée des questions de méthode qui se posent. Toutefois, certains points de méthode font l'objet de contestations vives dans les milieux scientifiques.

➤ ***Les données utiles sont parfois manquantes***

Le manque de données, par absence de recueil ou par défaut d'accès, est une entrave évidente à la réalisation des évaluations médico-économiques. Si l'absence de données est un obstacle parfois difficile à lever, il est désolant qu'un défaut d'accès ne permette pas de mener à bien les travaux d'évaluations engagés alors que les données existent. Un exemple peut être cité : en Île-de-France, une étude réalisée dans le cadre de la préparation du projet régional de santé (PRS) sur les modalités de prise en charge des urgences n'a pas pu comparer la différence d'efficacité entre les réponses ambulatoires et l'accueil à l'hôpital, par défaut d'accès aux données du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIRAM)³⁹.

On peut espérer que les dispositions prévues par le projet de loi de santé, bientôt examiné par le parlement, réglera efficacement les problèmes d'accès aux données, notamment du SNIRAM, relevés auprès de la mission par les chercheurs et les ARS rencontrés.

³⁹ Voir l'annexe sur la place de l'évaluation médico-économique dans la prise de décision des ARS.

➤ ***Les comparateurs peuvent être discutables***

La pertinence d'une évaluation médico-économique dépend de la qualité de la méthode employée et du comparateur choisi. L'efficacité d'un produit doit en effet être estimée en procédant à une comparaison avec une option thérapeutique différente. Cette option différente peut être un autre médicament, mais aussi une stratégie de santé non médicamenteuse (un acte chirurgical, des actions de prévention...). Or les laboratoires choisissent toujours pour comparateur l'option qui leur est la plus favorable mais qui n'est pas toujours la plus pertinente pour les pouvoirs publics.

➤ ***L'objectif de maximisation des gains de santé ne doit pas occulter l'importance de leur distribution***

Le calcul d'efficacité vise à un emploi optimal de la ressource publique et à la maximisation des gains de santé. Mais il ne dit rien sur la distribution plus ou moins égale de ces effets au sein de la population. Or, une réduction des inégalités de santé constitue un autre objectif important des politiques publiques. Il conviendrait donc de concevoir des évaluations médico-économiques capables de répondre aux questions posées par ces deux objectifs d'optimisation de la ressource et de réduction des inégalités de santé.

A ce titre, le NICE a lancé une consultation publique et un appel à recherche pour faire évoluer ses critères d'évaluation et mieux prendre en compte la réduction des inégalités de santé et l'équité. Il s'agirait de valoriser davantage le bénéfice des interventions de santé en faveur des plus pauvres.

➤ ***La caractérisation du bénéfice en santé est controversée***

Pour comparer l'efficacité de plusieurs interventions en santé entre elles, il est nécessaire d'employer une unité de mesure commune du bénéfice en santé obtenu. Le gain en année de vie gagnée est une unité de mesure des bénéfices la plus pertinente à première vue. Cet indicateur fait cependant l'objet de critiques. Il ne rend pas compte de la qualité de l'année de vie supplémentaire obtenue grâce à telle ou telle intervention en santé. Si le bénéfice clinique est seulement de survivre, il peut en effet être jugé bien insuffisant s'il s'accompagne de trop d'invalidités ou de souffrances.

Un autre indicateur est préféré dans de nombreuses évaluations internationales : l'année de vie ajustée par sa qualité ou *Quality-Adjusted-Life-Years* (QALY). Les bénéfices sanitaires sont mesurés sur une échelle unifiant les dimensions de qualité et de durée de vie. Le coût d'une intervention en santé sera alors apprécié en coût par QALY, c'est-à-dire en coût pour une année de vie supplémentaire en bonne santé.

Ce recours au QALY est néanmoins contesté pour plusieurs raisons :

- l'appréciation de la qualité de la vie est subjective, variant d'un individu à l'autre et, dans ce domaine, avancer avec des moyennes peut se discuter ;
- le calcul avantage les interventions en santé concernant des populations jeunes en raison de leur plus grande espérance de vie ;
- le QALY n'a pas une sensibilité permettant d'enregistrer certains gains en santé, de nature par exemple psychiques ;
- la référence au QALY n'est pas pondérée par la prise en compte du revenu des personnes, ce qui peut poser problème car les préférences des patients varient en fonction de leurs ressources ;
- enfin, le recours au QALY n'existe que dans la santé en raison de la réticence des acteurs de ce champ à utiliser une métrique monétaire pour valoriser les préférences des individus. Dans les autres domaines, ces préférences sont révélées par les prix

(disposition à payer), ce qui permet d'y additionner d'autres gains dans d'autres dimensions.

Cet indicateur peut certainement faire l'objet d'améliorations permettant de réduire les critiques qui lui sont faites, et les propositions dans ce sens ne manquent pas. Il ne faudrait cependant pas donner une valeur trop absolue au QALY qui n'est qu'une unité utilisée pour apporter un éclairage sans emporter à lui seul une décision.

➤ ***La perspective utilisée pour mesurer des coûts peut être discutable***

La HAS a choisi de mesurer les coûts avec un périmètre large, englobant tous les payeurs. Aussi, l'impact budgétaire pour chaque payeur n'apparaît pas toujours, ce qui peut limiter son intérêt pour le décideur public responsable de l'allocation des ressources sous contrainte budgétaire. Il faudrait donc le rendre visible. L'Angleterre ne connaît pas ce problème. Le NICE se place en effet dans la perspective du payeur final, le NHS, car en Angleterre il n'y a pas de co-paiement et de reste à charge.

➤ ***La mesure de l'impact budgétaire, complémentaire à une estimation de l'efficience, pose des problèmes de méthode***

La connaissance du rapport coût/efficace d'une intervention en santé est sans doute utile mais pas suffisante. Il paraît raisonnable de vouloir financer les interventions dont l'efficacité est la plus grande pour le coût le plus faible, mais encore faut-il savoir si, au total, le poids de la dépense sera soutenable par la ressource publique⁴⁰. Une évaluation médico-économique chargée de mesurer l'efficience d'une intervention en santé devrait être systématiquement complétée par une estimation de l'impact budgétaire.

Le calcul de cet impact budgétaire n'est cependant pas simple :

- il faut prendre en compte des bénéfices de tous ordres, y compris sociaux ;
- il convient de comptabiliser le coût des effets secondaires, des traitements additionnels, des consultations supplémentaires, ce qui est complexe ;
- il faut mesurer aussi les effets de substitution produits par le nouveau traitement, qu'ils soient médicamenteux mais aussi en termes de recours hospitalier : le vrai impact budgétaire est un impact net ;
- il faut apprécier les conséquences d'une intervention en santé dans le temps, pour des populations dont la structure en âge évoluera bien sûr.

Pour l'instant le guide méthodologique de la HAS n'a pas traité ce sujet mais se propose de le faire dans sa prochaine révision.

⁴⁰ Encore une fois le débat autour du remboursement des médicaments antiviraux destinés à lutter contre l'hépatite C est un bon exemple de l'importance de l'appréciation de l'impact budgétaire. Plus que la bonne ou la mauvaise efficience de ces produits c'est le coût total que leur emploi représenterait pour la collectivité qui inquiète, dès lors que leur prescription serait étendue à un grand nombre de patients.

1.2.3 Dans le domaine du médicament, le calcul de l'efficience se fait à partir d'un prix facial

Le calcul de l'efficience produit par un laboratoire est réalisé à partir d'un prix facial proposé par ce dernier. L'avis de la CEESP est rendu sur cette base. Après négociation entre le laboratoire et le CEPS, le prix facial définitif sera le plus souvent inférieur à celui initialement proposé. Et ce prix ne correspondra pas exactement au prix réellement payé par l'assurance maladie, car il faudrait déduire les remises que le laboratoire a accepté d'accorder et qui ne sont pas rendues publiques. La valeur d'efficience publiée n'est donc pas la valeur effective. Aussi, la comparaison qui pourrait un jour être faite entre plusieurs positionnements de médicaments, sur le plan de leur efficience, sera faussée.

Mais, l'inconnue sur le prix définitif n'empêche pas de procéder à des calculs sur plusieurs hypothèses (ce qui est l'objet des analyses de sensibilité), ni même de présenter les résultats sous la forme d'un graphique représentant les effets d'un prix à la valeur régressive. Et, pour ce qui concerne les comparaisons à venir sur les valeurs d'efficience de plusieurs médicaments, il importe surtout de disposer d'ordres de grandeurs.

1.3 L'évaluation est généralement accusée de trop prendre son temps

Les évaluations médico-économiques ne sont pas seulement jugées complexes à réaliser de façon rigoureuse et critiquées dans leurs méthodes, elles sont aussi accusées de demander trop de temps⁴¹ pour livrer leurs résultats quand les questions qu'elles veulent traiter exigent des réponses rapides de la part du décideur public. Le temps de l'étude nécessairement long n'est pas celui de la décision.

Les conclusions des évaluations médico-économiques seraient donc condamnées à arriver toujours en retard, après la prise de décision. Cette observation est fréquemment émise. Mais elle témoigne d'une représentation à courte vue de la décision publique.

La décision publique a besoin d'évaluations anticipatrices produisant leurs résultats avant que sa nécessité s'impose. Le décideur public devrait apprécier les enjeux à moyen terme pour la santé de la population, prévoir et programmer les évaluations utiles permettant d'apprécier l'efficience des interventions existantes ou envisageables.

En second lieu, la décision publique est rarement définitive, plus exactement elle se corrige avec le temps ou se révisé, bien heureusement. L'action conduit à réajuster sans cesse les trajectoires prises, en fonction de l'expérience acquise ou de nouvelles connaissances ou d'un changement de contexte. Ainsi la loi a-t-elle prévu que la situation d'un médicament pour lequel un prix a été fixé soit réévaluée au bout de cinq ans, ou même avant si le CEPS le décide. A condition de s'organiser à temps, l'évaluation médico-économique peut alors être prévue dans un délai lui permettant d'être au rendez-vous de la décision. L'incompatibilité entre les délais de l'évaluation et ceux de la décision n'est en fait que relative.

⁴¹ L'évaluation sur le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate conduite par la HAS a demandé 4 ans (2009-2013). Même délai pour l'évaluation récente des traitements de l'insuffisance rénale chronique.

1.4 Les résultats de l'évaluation peuvent décevoir le décideur

L'efficacité clinique d'une intervention en santé n'est pas simple à apprécier : l'indicateur de résultat choisi ne décrit parfois qu'incomplètement l'objectif poursuivi par l'intervention. Cette efficacité peut varier selon l'âge des personnes concernées, le degré d'évolution de la pathologie, la présence ou l'absence de certains facteurs de risque, les comportements des patients. Les données nécessaires pour l'établir complètement, exigeant un recueil sur un temps long, peuvent être incomplètes. Dans bien des cas, elle se formulera sous la forme d'une probabilité estimant son niveau d'incertitude. Quant au coût, il sera souvent le résultat d'approximations vu l'étendue des informations plus ou moins détaillées à rassembler pour le définir. Par ailleurs, il pourra varier selon le contexte social, la fréquence des interventions capable de le répartir sur un nombre plus ou moins grand d'unités.

Dans ces conditions, la conclusion d'une évaluation médico-économique, attendue pour prendre une décision précise, peut apparaître décevante, car assortie de nombreuses considérations relatives empêchant d'opter pour un parti définitif. Face à des recommandations soulignant des zones étendues d'incertitude, le décideur peut être décontenancé et ne pas se trouver beaucoup plus avancé pour arrêter le meilleur choix. Il reprochera volontiers à l'évaluateur de se perdre dans des arguties interminables peu utiles à la décision et critiquera surtout sa pusillanimité le conduisant à fuir le choix quand les dispositions à prendre entraîneront forcément des conséquences douloureuses.

De son côté, l'évaluateur contestera la représentation réductrice du réel qu'a souvent le décideur. Il redoutera d'être instrumentalisé, d'être trop pressé de livrer des arguments destinés à réfuter toute contestation du parti pris par l'autorité publique. Il soupçonnera le décideur de vouloir s'abriter derrière une caution scientifique pour ne pas assumer ses responsabilités.

La tension entre évaluateur et décideur est inévitable. Mais le respect des impératifs différents propres à l'action et au savoir devrait corriger les excès potentiels de chacun des deux. Cependant, il arrive que chaque partie se complaise dans des oppositions radicales alors qu'elles devraient chercher à converger.

1.5 Une bonne régulation rend peut-être moins utiles les évaluations médico-économiques

La mesure de l'efficacité est au service de la régulation des dépenses de santé. On peut se demander s'il n'y aurait pas moyen de se passer de l'évaluation, au vu des objections qu'elle peut soulever sur le plan éthique, sur sa complexité technique, sur la rigueur de ses méthodes et sur son caractère souvent désaccordé avec la logique et le temps de la décision.

L'idée paraît provocatrice mais l'exemple allemand incite à se poser la question. Après avoir mis l'évaluation médico-économique au centre du processus de fixation du prix des médicaments, ce pays a changé de direction trois ans plus tard et a préféré engager la négociation du prix sur la seule base de l'importance du bénéfice clinique mesuré par rapport à des produits génériques.

L'Allemagne compte sur quatre leviers pour réguler ses dépenses de médicaments, sans recourir à des évaluations médico-économiques :

- la place la plus grande possible accordée aux génériques ;
- en l'absence de bénéfice clinique additionnel, l'application du prix de référence du groupe auquel se rattache le médicament considéré (ou le prix du comparateur en l'absence de groupe de référence) ;
- en présence d'un bénéfice clinique additionnel, la négociation du prix entre le fabricant et l'association nationale des caisses d'assurance maladie ; les deux parties ont un délai de six mois pour aboutir ; le prix négocié (qui diffère généralement du prix officiel

affiché par le fabricant) s'impose à l'ensemble des caisses d'assurance maladie obligatoire ;

- le choix des patients, d'acheter ou non un produit dont le prix, fixé librement par l'industriel, est supérieur au remboursement accepté par les caisses d'assurance maladie.

Cependant l'Allemagne, pays fédéral où les choix de régulation s'expliquent sans doute par la situation économique favorable dans laquelle il se trouve, livre un exemple qui n'est pas applicable tel quel partout. Par ailleurs, le sujet n'est ici traité que pour un type d'intervention en santé, le recours aux traitements médicamenteux. Or il est loin d'être sûr que la connaissance de l'efficacité d'une option par rapport aux autres possibles soit indifférente dans d'autres domaines d'intervention. En effet, les choix d'investissement hospitalier ou la place de la prévention dans les stratégies de santé ne sauraient se fonder sur la seule appréciation d'un bénéfice clinique plus grand, sans mettre en regard des coûts différents, car dans ces cas là nous ne disposons pas de la sécurité qu'apporte l'existence d'un prix de référence comparable à celui que représente l'existence d'un groupe de médicaments quasi identiques ou d'un produit générique.

Toutefois, l'exemple allemand démontre qu'il faut compter avec d'autres mécanismes de régulation, complémentaires de celui recourant à l'évaluation médico-économique, à savoir :

- des règles strictes de recours aux solutions les plus efficaces ;
- la responsabilisation des professionnels de santé dans la gestion des dépenses de santé ;
- la place donnée aux choix des patients.

2. MALGRE LES OBJECTIONS, L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE A PROGRESSE EN FRANCE, PARFOIS DANS L'AMBIGUÏTÉ

Les différentes objections faites aux évaluations médico-économiques n'ont pas empêché leur développement en France mais elles ont certainement contribué à le rendre modeste, voire prudent.

2.1 Des évaluations laissées au milieu du gué

A ce jour, l'éclairage permis par les études médico-économiques est souvent incomplet et partiellement utilisé. Aussi il n'apporte pas au décideur toute l'aide qu'il pourrait représenter, ou il ne reste qu'une information sans effet, réclamée mais peu utilisée. Sans doute ce contraste entre une commande et le refus d'en avoir toute la livraison est le symptôme d'une ambivalence du côté du décideur :

- le décideur entend prendre des mesures optimales et craint de devoir appliquer des recommandations difficiles à faire accepter à ses partenaires et à mettre en œuvre⁴² ;
- le décideur a le besoin de se doter d'arguments pour renforcer sa position dans la négociation avec ses partenaires et, en même temps, souhaite conserver une marge de manœuvre aussi grande que possible.

⁴² Surtout quand ces recommandations conduisent à refuser des options peu efficaces au regard de ressources limitées.

2.1.1 Les avis et recommandations rendus par la HAS ne vont pas jusqu'au jugement

Les anglais distinguent deux types d'évaluations médico-économiques :

- Le « *health technology assessment* » correspond à une revue critique de la littérature disponible visant à fournir un état des connaissances d'un point de vue multidisciplinaire (clinique, social, économique, éthique) sur un sujet touchant aux soins et à la santé ;
- Le terme « *health technology appraisal* » contient l'idée d'un jugement éclairé appliqué en situation d'incertitude (c'est-à-dire même quand on ne dispose pas de données sur le sujet) à des fins de décision.

Actuellement la HAS reste dans une logique d'« *assessment* » et non pas d'« *appraisal* ». Voici deux exemples pour illustrer ce point.

- *La préférence à donner à l'intervention la plus efficace n'est pas toujours affirmée avec suffisamment de force*

Saisie en 2009 par une société savante⁴³, la HAS a mis en ligne en novembre 2013 une évaluation comparative, appréciant l'efficacité et le coût de deux modalités de traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'une par les techniques LASER, l'autre par des interventions chirurgicales (résection trans-urétrale de la prostate ou adénomectomie par voie haute). Le détail de cette évaluation est disponible en annexe 3.

Devant un constat d'incertitudes sur les différences d'efficacité entre deux options thérapeutiques, qui de plus ne sont pas totalement départagées sur le plan des risques de complications (il semble seulement que les techniques LASER comportent moins de risques de complications), on aurait pu s'attendre à ce que la recommandation préconise le recours au LASER en fonction d'une activité suffisante pour en assurer l'efficacité. Bien sûr, les indications données sur l'efficacité de chacune de ces deux approches dans le rapport de la HAS seront utiles aux décideurs publics, établissements de santé ou ARS, pour apprécier la pertinence d'un investissement fait pour acquérir un équipement LASER. Il n'en reste pas moins que la recommandation ne s'engage pas fermement sur ce sujet.

Cet exemple démontre l'existence d'une certaine difficulté à aller jusqu'au bout d'un affichage clair de la préférence à accorder à l'option la plus efficace, dans les situations où la supériorité d'une approche thérapeutique par rapport à une autre est incertaine. Le doute sur l'efficacité et la sécurité plus grandes profite au choix préférentiel des professionnels, quoiqu'il en coûte. L'utilité de l'évaluation médico-économique réalisée est alors modeste.

- *Les avis d'efficacité sur les médicaments restent assez neutres*

Pour rendre son avis d'efficacité, la CEESP examine l'évaluation réalisée par le laboratoire. Elle établit un constat et fait une appréciation. Elle dit en substance trois choses :

- ce qu'il faut penser de la méthode utilisée par l'industriel pour mesurer l'efficacité de son produit, ses modalités d'application et ses résultats ;
- ce qu'il en est en réalité de la valeur de l'efficacité du produit, compte tenu des observations faites sur l'étude réalisée par l'entreprise ;
- ce qu'il en est du positionnement de ce produit par rapport à d'autres sur le plan de son efficacité (ce positionnement sera avec le temps toujours plus complet, au vu des avis rendus sur de plus en plus de dossiers).

⁴³ L'association française d'urologie.

La CEESP ne porte aucun jugement sur le niveau d'efficacité du médicament examiné, une fois réalisée son analyse critique de l'évaluation produite par le laboratoire. Rien n'est dit sur l'importance excessive ou pas du coût par QALY auquel le calcul parvient. Il revient au décideur, en l'occurrence le CEPS et le ministre, d'en décider.

La loi prévoit que le coût par QALY soit calculé, mais celui-ci n'est en fait qu'une indication dont l'utilité dans la négociation du prix du médicament est difficile à percevoir.

Il est encore sans doute trop tôt pour porter un jugement car le dispositif vient à peine d'être mis en place en France. Nous manquons de recul. Le flou et les incertitudes vont sans doute s'atténuer quand le CEPS pourra situer l'efficacité d'un nouveau produit par rapport à un ensemble de dossiers capitalisés et ainsi renforcer son argumentation lors de la négociation du prix.

2.1.2 Une gradation des mesures correctrices en fonction des niveaux d'efficacité n'a pas été définie *ex ante*

Le calcul d'efficacité, qui plus est séparé de celui de l'impact budgétaire (voir *infra*), risque fort de ne jouer qu'un rôle très modeste dans la négociation du prix du médicament. En effet, sans parler d'un seuil d'efficacité au-delà duquel un médicament ne serait pas remboursé, il n'est pas prévu de mesures, dont la nature serait connue des laboratoires à l'avance, enclenchées par un niveau insuffisant d'efficacité, permettant d'agir sur le prix. Or de telles mesures, contraignantes sur les prix, dont l'application serait liée à certains niveaux précisés d'efficacité et d'impact budgétaire, seraient utiles à définir pour obtenir que les industriels prennent d'eux-mêmes les dispositions nécessaires.

L'expérience vécue aujourd'hui avec le Sovaldi® montre la nécessité d'organiser un lien entre d'un côté le niveau d'efficacité et d'impact budgétaire, et de l'autre, l'ensemble des mesures susceptibles d'être prises par le décideur public. Confrontés à une dépense estimée à 1 Md€ par an, les pouvoirs publics en France ont dû prendre des dispositions conjoncturelles, au risque de se faire accuser par les industriels de positions fluctuantes capables de gêner leurs stratégies de développement. Ainsi, ils ont :

- cherché une entente entre plusieurs pays européens pour peser collectivement sur le niveau du prix avancé par le laboratoire. L'initiative était nouvelle et utile, mais son efficacité a été limitée ;
- prévu dans le PLFSS pour 2015 de « taxer » les ventes de médicaments prescrits pour traiter l'hépatite C au-delà d'un certain chiffre d'affaires⁴⁴.

Laisser un rôle incertain à l'avis d'efficacité dans la fixation du prix du médicament peut sans doute avoir l'avantage de ne pas limiter la marge de manœuvre du négociateur public. Cela a surtout l'inconvénient, dans les situations mettant à l'épreuve les ressources publiques, de contraindre à improviser des mesures, dont le caractère adapté aux circonstances peut être mal apprécié, et susceptibles d'entraîner des tensions avec les industriels.

⁴⁴ 450 M€ pour 2014 et 700 M€ pour 2015, ce mécanisme étant « à la charge des entreprises exploitant les médicaments les plus contributeurs à la dépense ».

2.1.3 Les avis d'efficacité sont rarement accompagnés d'une évaluation de l'impact budgétaire et organisationnel

La mesure de l'efficacité ne dit rien sur le niveau de la dépense totale pour un nouveau produit. Un coût par QALY faible pour un nouveau médicament peut masquer une dépense importante si ce produit est ensuite consommé par un très grand nombre de patients. *A contrario*, un coût par QALY élevé, pour un médicament destiné à traiter par exemple une maladie orpheline, pourra paraître excessif alors que la dépense sera modérée car le produit ne concernera que quelques patients. La mesure du coût par QALY livre donc une information incomplète au décideur soucieux à la fois d'optimisation et de maîtrise de la dépense.

Mesure de l'efficacité et estimation de l'impact budgétaire devraient aller de paire. En Belgique, le KCE rend des évaluations médico-économiques traitant de ces deux questions. Ce n'est pas encore le cas en France.

Par ailleurs, la HAS estime qu'une évaluation médico-économique peut apprécier également les conséquences de la modification de l'organisation des soins induite par le choix d'une intervention particulière. Mais cet aspect est actuellement peu documenté dans les avis d'efficacité.

► *L'exemple du médicament*

Dans son guide méthodologique, la CEESP a prévu que les évaluations produites par les laboratoires sur un nouveau médicament comprennent une estimation de l'impact budgétaire qu'il entraînerait. Cependant ce point est optionnel et les laboratoires ne le traitent que rarement. Ainsi, la CEESP met rarement en perspective l'efficacité d'un produit et l'impact budgétaire de son emploi.

Le sujet de l'impact budgétaire est en fait envisagé par le CEPS qui dispose des informations sur la population cible concernée par le médicament, fournies par la commission de la transparence. Mais ce calcul de l'impact budgétaire est frustré car il consiste en général à une simple multiplication du prix par la consommation prévisionnelle du produit.

Comme seul l'avis d'efficacité donné par la CEESP est rendu public, la vision d'ensemble, même imparfaite, considérant à la fois l'efficacité et la dépense totale ne sort pas du cercle étroit des négociateurs du prix du médicament.

Cette connaissance publique de l'impact budgétaire est cependant utile. L'exemple actuel du Sovaldi® le montre. La publicité donnée à l'impact budgétaire de ce médicament sert sans doute les pouvoirs publics dans la négociation à la baisse du prix de ce produit, et permet de poser les enjeux de santé liés à l'arrivée de médicaments de plus en plus coûteux, susceptibles de concerner une importante population alors qu'ils présentent une efficacité correcte. Par ailleurs, ce nouveau traitement va avoir un impact sur l'offre hospitalière en hépatologie car il va induire un moindre recours hospitalier pour les patients traités. Mais ce point n'est ni étayé ni documenté.

➤ *Autre exemple : le choix d'une stratégie pour la réalisation des chimiothérapies anticancéreuses*

En 2013, constatant une diminution régulière du nombre des journées et de séjours de chimiothérapie à domicile, la DGOS a inscrit au programme de travail de la HAS une étude sur la pertinence de la chimiothérapie en HAD⁴⁵. Cette étude doit actualiser les résultats d'un premier travail réalisé en 2003 ayant conduit à des recommandations sur les critères d'éligibilité des patients aux chimiothérapies à domicile, dans des conditions de réalisation assurant une qualité et une sécurité satisfaisantes, prolongé en 2005 par une étude des coûts comparant les chimiothérapies réalisées en hospitalisation complète, en hospitalisation de jour, en hospitalisation à domicile (HAD) et dans le cadre de réseaux de soins⁴⁶. Cependant ces travaux débutés en 2013 ne prévoient pas de calculer l'impact budgétaire d'une stratégie éventuelle de développement des chimiothérapies en HAD.

Conformément aux résultats des études précédentes, cette étude engagée en 2013 pourrait bien démontrer que la réalisation de chimiothérapie en HAD a pour seul avantage de satisfaire les patients, pour un coût plus élevé qu'en hospitalisation. Mais alors le décideur ne disposera pas de tous les éléments pour conclure au développement de ce type de prise en charge, car il ne saura rien de l'impact budgétaire d'une telle stratégie.

Au vu des résultats de ce travail, le décideur pourra par exemple choisir de modifier les tarifs pour rendre plus efficaces les chimiothérapies à domicile. Le décideur pourra aussi engager des travaux complémentaires pour mieux connaître notamment les impacts budgétaires d'une stratégie de développement des chimiothérapies à domicile.

2.1.4 Le choix du comparateur est laissé libre alors qu'il conditionne la qualité de l'évaluation médico-économique

En Allemagne, le choix du comparateur pour apprécier le gain en efficacité d'un nouveau médicament est imposé par l'autorité publique. Cela peut être un médicament générique. En France, ce choix est librement fait par le laboratoire.

Le laboratoire sera tenté de choisir un comparateur valorisant au maximum son produit, qui n'est peut-être pas le traitement de référence en France. Naturellement, les entreprises n'ont pas intérêt à retenir un comparateur jugé trop contestable par la CEESP, car l'avis d'efficience rendu risquerait de faire état de réserves majeures invalidant l'évaluation. Cependant, il est rare que le comparateur choisi soit exempt de critiques par la CEESP. L'évaluation d'efficience ne sera pas invalidée mais sera peu satisfaisante, accumulant des réserves « mineures ».

Un moyen terme est d'engager, très tôt dans la procédure d'évaluation d'un médicament, des rencontres entre les industries et la CEESP pour s'expliquer sur les intentions des premiers et les attentes de la seconde. La HAS a engagé une démarche en ce sens : 32 « rencontres précoces » ont eu lieu entre juin 2013 et septembre 2014. Onze produits ont ensuite fait l'objet d'un dépôt du dossier d'évaluation de médicaments.

Toutefois, si l'idée initiale était d'avoir un échange entre la HAS et le laboratoire pharmaceutique à la fin des tests de phase II pour orienter l'industriel sur le recueil des données en phase III, ces rencontres sont intervenues en pratique, dans quatre cas sur cinq, après l'achèvement des essais de phase III, quelques semaines avant le dépôt du dossier par l'industriel (celui-ci voulant vérifier ses options de modélisation). Elles se révèlent donc moins précoces que ce qui était envisagé initialement et telles qu'elles se pratiquent en Angleterre.

⁴⁵ Voir la synthèse de cette étude en annexe 3.

⁴⁶ Certaines chimiothérapies peuvent être pratiquées en ambulatoire par des professionnels libéraux organisés ou pas en réseau avec un établissement de santé.

Les questions posées par l'entreprise concernent dans tous les cas le choix du comparateur ainsi que la question de l'impact des incertitudes sur le RDCR final. La population d'analyse, les coûts directs à prendre en compte, la présentation des résultats et les données d'utilité, notamment françaises et l'horizon temporel sont également l'objet d'échanges.

Ces rencontres permettent à la HAS d'avoir un premier aperçu et une visibilité sur les dates d'arrivée des dossiers. Mais elles sont encore insuffisamment précoces pour lui permettre de peser sur la constitution des dossiers d'évaluation et d'être force d'initiative à cet égard - plutôt qu'en position de réaction aux questions de l'industriel.

La CEESP envisage une évolution vers des rencontres plus précoces en deux étapes : une première sur le modèle « *Early Dialogue* » visant à encourager l'industriel à intégrer les observations dans le protocole d'essais de phase III suivant des critères précis (questionnaire qualité de vie...), puis une nouvelle rencontre au moins quatre mois avant la soumission de l'avis.

Une harmonisation des procédures avec les autres organismes européens chargés des mêmes évaluations serait sans doute également nécessaire car ce sont les mêmes essais qui servent à la constitution des dossiers déposés dans chaque pays.

2.2 L'ambition de développer l'évaluation médico-économique est de plus en plus affichée, sans qu'une véritable stratégie vienne la soutenir

Bien qu'elles affirment l'importance qu'elles souhaitent accorder aux évaluations médico-économiques, aucune des institutions publiques impliquées aujourd'hui dans la régulation et l'évaluation médico-économique ne s'est dotée d'un ordre de priorité argumenté, sachant qu'il n'est pas concevable de s'engager dans des évaluations sur tous les sujets. Les moyens de les réaliser manqueraient à coup sûr et, de toutes les façons, une telle exhaustivité n'est pas nécessaire.

2.2.1 L'administration centrale entend soutenir le développement des évaluations par les ARS, de manière encore peu finalisée

La DREES a mis en place à partir de septembre 2014 une cellule d'appui⁴⁷ méthodologique aux ARS sur le développement des évaluations médico-économiques dans les régions. L'initiative est heureuse. Les ARS n'ont pas toujours en leur sein les compétences professionnelles suffisantes⁴⁸ pour, si ce n'est conduire une évaluation médico-économique, au moins en établir le cahier des charges et en assurer le suivi. L'appui méthodologique conçu par la DREES devrait donc être utile.

Cependant il ne serait pas souhaitable que les ARS s'engagent dans des travaux qui pourraient, devraient, être lancés au niveau national (HAS, administrations centrales, assurance maladie, agences nationales). Il conviendrait donc de déterminer le type d'évaluation devant relever du niveau national ou régional, sachant qu'une étude nationale peut s'appuyer sur une ou plusieurs ARS pour être réalisée.

⁴⁷ L'objectif est de constituer, à partir de redéploiements internes, une équipe d'environ cinq personnes composée de statisticien, économiste, médecin.

⁴⁸ Voir l'annexe sur la place de l'évaluation médico-économique dans la prise de décision des ARS.

En revanche, une ARS peut être confrontée à des options propres à la région concernée. C'est le cas par exemple pour certaines opérations d'investissement hospitalier faisant l'objet d'un examen par le comité interministériel de la performance et de la modernisation de l'offre de soins hospitaliers (COPERMO). Faut-il accepter la reconstruction d'un établissement de santé sur telle partie d'un territoire de santé ou privilégier une recombinaison du tissu hospitalier permettant de répondre aux besoins de la population avec la même efficacité et au total moins de dépenses d'investissement ?

Il est donc utile de caractériser le type de besoins d'évaluation d'intérêt local existant en région et leur importance, afin de guider les travaux d'appui méthodologique de la cellule de la DREES et mieux dimensionner les effectifs mobilisés.

2.2.2 Les programmes de travail ne sont pas établis sur la base de priorités argumentées et rendues publiques

Les différentes autorités publiques nationales ne font pas le choix de travaux d'évaluations médico-économiques à l'issue d'une démarche concertée, s'appuyant sur des critères objectifs pour déterminer les priorités à retenir.

- *De manière générale, le processus de définition du programme d'évaluation manque de rigueur*
 - Le programme de travail de la HAS est le résultat de compromis et pas d'une véritable stratégie.

Les directions d'administration centrale et l'assurance maladie, établissent séparément la liste de travaux que chacune souhaite voir inscrire au programme de travail de la HAS. Ce travail est coordonné par la DSS. Le cabinet ensuite arbitre entre ces différentes propositions, sans disposer de critères de priorisation préalablement construits. Contrairement à l'exemple belge du KCE, il n'est pas aujourd'hui organisé un vrai travail de définition d'axes stratégiques par rapport auxquels ensuite chaque administration aurait à situer ses propositions d'évaluations. Aucun lien n'existe notamment avec les constats et propositions figurant dans le rapport « charges et produits » de l'assurance maladie.

- Les priorités et les modalités des choix ayant conduit à retenir tels ou tels travaux dans le programme de travail de la HAS ne sont pas connues.
- Les évaluations engagées par l'INCa s'appuient sur le plan cancer mais il n'existe pas une priorisation des travaux à engager obéissant à une procédure précise, avec des critères de sélection identifiés.
- Les travaux engagés par les institutions publiques font l'objet d'échanges d'information mais ne découlent pas d'objectifs partagés.

Une commission de coordination des études statistiques et d'évaluation conduites par les différentes administrations centrales et établissements publics nationaux a été mise en place. Elle est présidée par la DREES. Trois ARS participent à cette commission. C'est principalement un lieu d'information réciproque. Ces échanges entre différents commanditaires d'évaluations sont utiles. Ils permettent au moins d'éviter des travaux redondants ou de s'entendre sur des collaborations fructueuses. Mais cette commission nationale ne s'est pas fixé pour objectif de déterminer les priorités à se donner collectivement pour engager des évaluations médico-économiques.

- *En conséquence, il n'y a pas de visibilité pour les équipes de chercheurs sur les travaux envisagés par les institutions publiques*

Cette absence d'orientations partagées et de programme d'études rassemblant les initiatives de tous ne permet pas de donner à ce domaine de recherche et d'évaluation une visibilité suffisante. Et sans visibilité sur les attentes et donc les financements publics, au moins à moyen terme, les équipes académiques susceptibles de s'investir sur ces sujets d'étude ne prennent pas le risque de mobiliser des chercheurs.

Le travail récent de priorisation engagé par l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) constitue toutefois un premier pas intéressant pour hiérarchiser les projets de recherche.

IV. LES EVALUATIONS MEDICO- ECONOMIQUES APPORTENT UN ECLAIRAGE NECESSAIRE ET SONT A VALORISER

Les raisons précédemment évoquées ne manquent pas pour renoncer à engager des évaluations médico-économiques : elles seraient trop compliquées, elles exigeraient trop de temps, elles soulèveraient des questions éthiques difficiles, elles ne fourniraient que de simples informations sans effet sur la décision.

D'un autre côté, il serait déraisonnable de ne pas se soucier de l'efficacité relative des interventions en santé. La tension entre ces deux thèses explique certainement l'inaboutissement et les ambiguïtés des avancées constatées dans le développement des évaluations médico-économiques, en France comme dans d'autres pays. Il faut parvenir à sortir de cette situation, car rester au milieu du gué n'est satisfaisant pour aucun des partis qui se font face.

Face à un choix difficile, à un dilemme, la tentation est grande d'ignorer les contradictions dérangeantes auxquelles il expose, de privilégier la réponse à la pression immédiate, de ne pas considérer les conséquences du parti pris quand elles apparaissent lointaines et peu visibles. Des choix inévitablement sont faits, favorisant certaines réponses à des problèmes de santé et en repoussant d'autres implicitement, sans mesure des implications exactes. Ainsi, par exemple, l'importance inégale des efforts mis au service des organisations soignantes et des stratégies de santé ne fait l'objet ni d'une appréciation argumentée mesurant leurs efficacités relatives au regard de leurs coûts ni, *a fortiori*, d'un exposé public.

Effectués de façon opaque sur le plan de leurs implications pour la santé de tous, les choix faits en faveur de quelques uns risquent alors d'être le résultat de l'action de groupes de pression occupés des seuls intérêts particuliers dont ils sont les défenseurs, ou d'être le fruit de conjonctions opportunes profitant aux mieux informés ou aux plus chanceux. A la longue, la conscience grandissante de l'insatisfaction d'autres besoins de santé découlant de ces choix finira par enlever toute cohérence à la gestion d'ensemble des questions de santé et lui confèrera un caractère d'arbitraire insupportable dans un régime démocratique. Alors, l'adhésion si nécessaire de chacun au dispositif de solidarité voulu pour assurer la santé de tous pourrait bien s'en trouver ébranlée, avec des implications néfastes, à terme, pour la santé de la population.

Et si le décideur ne choisit pas, accepte la dépense sans se soucier de sa soutenabilité, c'est le professionnel de santé, en contact avec le patient, confronté à la réalité d'une ressource disponible limitée, qui devra arbitrer entre les soins possibles. Le résultat alors sera variable d'un cas à l'autre, fonction des circonstances et des options personnelles du soignant réduit à décider seul, à partir de son propre système de valeurs. Le bien fondé du parti pris sera aléatoire et le professionnel de santé sortira meurtri de la gestion d'un conflit moral qu'il aura eu à subir.

L'évaluation médico-économique n'est pas faite pour trancher le dilemme auquel est confronté le décideur. Elle est faite pour ne pas décider en aveugle. Elle apporte une connaissance sur le rapport entre le coût et l'efficacité, dans une logique comparative. Grâce à cette connaissance, le décideur est en situation de pouvoir mesurer les implications de ses choix. Grâce à cette connaissance rendue publique, le citoyen peut apprécier la cohérence des décisions de gestion prises à son profit.

En développant la connaissance comparative du rapport coût/efficace des interventions en santé financées ou réclamant un financement, il ne s'agit donc pas de trancher entre deux approches éthiques et d'en imposer une. Il s'agit de poser clairement les termes du dilemme devant lequel est placé le décideur en santé et de les porter à la connaissance du citoyen. L'équilibre à trouver ensuite entre des impératifs contraires sera le résultat d'une sagesse collective.

L'objectif mérite d'être réaffirmé : il est de progresser vers une allocation optimale des ressources. Cela exige de fixer le cadre des principes auxquels les choix nécessaires devront obéir, et de se doter d'une politique en matière d'évaluation médico-économique afin de disposer d'outils de connaissance capables d'éclairer utilement la décision.

1 INSCRIRE L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DANS UN CADRE STRUCTURANT LA DÉCISION PUBLIQUE

La décision publique, même éclairée par les évaluations médico-économiques, reste difficile quand des choix s'opposent en faisant référence à des principes éthiques différents, sur des sujets sensibles. Aussi, avant de déterminer les objectifs à assigner à une politique sur l'évaluation médico-économique et les dispositions concrètes qui en découlent, la mission recommande de fixer le cadre contextuel dans lequel devrait s'insérer une prise de décision publique éclairée par de tels travaux.

Au travers des trois recommandations suivantes, la mission précise les conditions permettant de déterminer le niveau de consentement collectif au financement des interventions en santé, au regard de leur efficacité comparative.

De telles conditions, pour être constituées, exigeront de consulter des instances comme le Conseil national d'éthique ou le Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie.

Recommandation n°1 : Redéfinir les principes sous-tendant les décisions publiques d'allocation des ressources en santé

L'arbitrage d'un dilemme sur des questions de santé aboutit toujours à des solutions contestables quand il ne fait pas référence à des principes consensuels et n'est pas le résultat d'une procédure publique. La décision a ici des conséquences trop lourdes sur la vie des personnes pour être admise sans débat collectif et sans transparence sur ses motifs. Aussi, chaque autorité publique, nationale ou régionale, responsable d'un financement d'interventions en santé devrait prendre ses décisions à l'issue d'une procédure assurant la publicité des problématiques en jeu et organisant, le cas échéant, une confrontation collective des points de vue pour dégager des solutions consensuelles. Les évaluations médico-économiques, associant mesure de l'efficacité et études d'impact budgétaire, doivent alors faire partie des éclairages nécessaires pour arbitrer en raison les dilemmes auxquels la collectivité est confrontée.

La fixation des principes consensuels auxquels les décisions de financement en santé doivent obéir est **une entreprise de moyen terme**. Il n'appartient pas à cette mission de les définir. Cependant on peut proposer quelques exemples de principes, qui ne sont d'ailleurs pas aujourd'hui étrangers à notre système de santé, et qui mériteraient certainement d'être davantage explicités, tels le principe d'universalisme⁴⁹, de parcimonie⁵⁰ ou d'utilité⁵¹. La cohérence de ces principes entre eux et par rapport à d'autres fondements de notre système de santé devra être recherchée.

Il conviendrait qu'à l'issue d'un débat public et non pas seulement technique, destiné à en définir le contenu, ces principes fassent l'objet d'un article de loi.

Recommandation n°2 : Définir l'objectif et l'utilisation des évaluations médico-économiques dans la prise de décision.

Actuellement, les études médico-économiques contribuent à la fixation des prix des produits de santé et à l'élaboration des stratégies vaccinales. Mais dans plusieurs pays européens, elles sont également utilisées pour définir le panier de soins pris en charge par la collectivité. En France, l'évaluation médico-économique pourrait aussi aider à décider de la prise en charge d'une nouvelle technologie pour certaines populations ou à circonscrire le remboursement aux parcours de soins les plus efficaces. On se situe toutefois dans un processus encore très jeune, comparativement à d'autres secteurs et il faut sans doute laisser le temps aux acteurs de murir le processus. Ce choix devra aussi être issu d'un débat public.

Dans tous les cas, l'évaluation médico-économique ne doit pas être le seul critère de décision. Elle n'est qu'un élément de la décision que le décideur politique doit prendre en compte, à côté de l'impact budgétaire. Il ne peut pas exister un algorithme qui résume tous les aspects. Chaque partie prenante (lobbys, professionnels de santé, administrations...) a sa stratégie de maximisation. Une politique de santé est le résultat de toutes ces approches combinées.

Elle doit également s'intégrer dans un ensemble cohérent d'instruments de régulation : les pays ayant recours actuellement à l'évaluation médico-économique, comme par exemple la Suède et l'Angleterre, s'appuient tous sur des mécanismes locaux de régulation (budgets limitatifs et responsabilisation des acteurs) qui complètent le dispositif (voir annexe 2).

Recommandation n°3 : Elaborer un référentiel pour l'interprétation des résultats des évaluations.

Un seuil d'efficacité fixé à l'avance, conduisant à rejeter le financement d'une intervention en santé, même révisé régulièrement en fonction du niveau de richesse du pays, obéit à un arbitraire difficile à justifier en France⁵². Il faut renoncer à l'utopie d'un mécanisme automatique, déclenché par des seuils, dans l'espoir d'éviter la gestion de conflits inhérents aux prises de décision en santé. L'exemple anglais montre que de tels seuils, quand ils existent, sont contournés sans cesse.

Pour autant, un référentiel apparaît nécessaire pour étayer et justifier les décisions. Tout calcul d'efficacité doit pouvoir être situé par rapport à d'autres évaluations d'intervention en santé du même type ou de nature différente. Mettre en lumière ces comparaisons avec des travaux de référence apporterait au décideur des éléments d'appréciation utiles.

⁴⁹ Toute personne dont la santé est menacée ou susceptible de l'être doit bénéficier des soins ou des interventions de santé adaptés à sa situation.

⁵⁰ A efficacité égale ou quand une efficacité supérieure est insuffisamment démontrée, l'intervention en santé financée doit être la moins coûteuse.

⁵¹ Une intervention en santé a vocation à être financée dans la mesure où la preuve de son utilité pour la santé des personnes est apportée.

⁵² Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Cleemput I, Neyt N, Thiry N, de Laet C, Leys M. Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé. *Health Technology Assessment (HTA)*. KCE reports 100B. Bruxelles : KCE ; 2008. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027395.pdf

Un groupe de travail réunissant des universitaires, des industriels et des représentants de l'Etat, de la HAS, du CEPS et de la CNAMTS aux rencontres de Giens en 2012 a recommandé la définition de valeurs de référence à valeur indicative et non normative, susceptibles d'être évolutives dans le temps, plutôt qu'un seuil. Ces valeurs de référence pourraient varier d'un domaine thérapeutique à l'autre, d'un contexte à l'autre (par exemple, selon la gravité/sévérité de la maladie, selon qu'il existe ou non des alternatives thérapeutiques), selon le niveau d'ASA/ASMR, etc.

Ce groupe préconisait la conduite de travaux empiriques pour définir ces valeurs de référence, ou à défaut, de constituer une base de données publique rapportant les valeurs des rapports coût-efficacité incrémentaux des produits évalués peut conduire à faire émerger ces valeurs de référence.

La mission recommande de constituer cet état actualisé des choix faits, caractérisés par leur efficacité et leur impact budgétaire.

A *minima*, il doit concerner le flux des nouvelles décisions prises. Ainsi, la mission recommande par exemple pour les médicaments de capitaliser dès aujourd'hui sur les avis d'efficacité et les prix négociés correspondants. Idéalement, le coût/QALY publié devrait être recalculé pour prendre en compte le prix facial final. La même démarche pourrait être appliquée aux investissements hospitaliers après passage devant le COPERMO.

Mais pour être plus pertinent, cet état devrait reprendre également les choix antérieurs de financement les plus significatifs, en les caractérisant sur le plan de leur efficacité et de leur impact budgétaire, afin que les décisions passées servent de points de comparaison et de références. Compte-tenu de la lourdeur de ce type de travail, il conviendra de le constituer progressivement, en commençant par des décisions à enjeux forts.

La HAS pourrait être chargée de constituer et de tenir à jour ce référentiel d'efficacité.

2. SE DOTER D'UNE STRATEGIE POUR DEVELOPPER L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

Si nous voulons rendre utiles les évaluations médico-économiques, se donner les moyens de les réaliser et faire en sorte que la France soit plus présente dans ce domaine de la recherche internationale, il est nécessaire de se doter d'une politique que la mission recommande de concevoir autour de cinq axes dont le développement pourrait se concevoir dans le court et moyen terme.

2.1 Recourir à l'évaluation médico-économique dans tous les domaines d'intervention en santé

Toute décision publique de financement peut avoir besoin d'un éclairage apporté par une évaluation médico-économique, quelle que soit la nature de l'intervention en santé qu'elle concerne.

Recommandation n°4 : 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 soins.

A la suite des dispositions du décret du 2 octobre 2012, c'est surtout le domaine du médicament qui s'est vu concerné par des évaluations médico-économiques. De fait, les dispositifs médicaux ne bénéficient pas de telles évaluations parce que le seuil de dépenses retenu par la CEESP, jugé comme ayant un impact significatif pour l'assurance maladie, est trop élevé pour eux. Il serait souhaitable d'adapter ce seuil à la situation des dispositifs médicaux pour qu'ils puissent, comme la loi le prévoit, faire l'objet d'avis d'efficacité. Quant aux stratégies et aux organisations de santé, rien ne fait obstacle aujourd'hui à ce qu'elles fassent l'objet d'évaluations médico-économiques, comme c'est le cas en Angleterre. Seule ici se pose la question des compétences professionnelles et des ressources financières suffisantes pour les conduire.

La mise en œuvre de cette recommandation exige de prendre quatre types de disposition :

- Abaisser le seuil d'examen de l'efficacité à un chiffre d'affaire de 10 M€ pour les dispositifs médicaux.
- Equilibrer au sein de la HAS les moyens à consacrer aux évaluations médico-économiques du médicament et à celles qu'il convient de développer pour d'autres interventions en santé, notamment dans le domaine des recommandations de bonnes pratiques et de prévention, en application de l'article 35 du projet de loi santé.
- Constituer en interrégional des cellules d'analyse médico-économique capables de déterminer, pour le compte de plusieurs ARS actuelles, le cahier des charges de ces évaluations et d'en suivre la bonne réalisation.
- Appliquer, quand c'est pertinent, la méthodologie des évaluations médico-économiques dans les dossiers examinés par COPERMO (par exemple quand des organisations de l'offre territoriale différentes pourraient s'envisager).

2.2 Cibler les évaluations médico-économiques sur les grands enjeux de santé

Si le développement de l'évaluation médico-économique doit être encouragé, il importe de proportionner l'effort à l'enjeu. Il ne serait pas raisonnable de prétendre conduire des évaluations médico-économiques sur tous les sujets, même si toute intervention en santé doit obéir à un principe général d'efficacité. Il faut se donner des priorités, hiérarchiser les enjeux justifiant que soit réalisée une telle évaluation.

Cette démarche de ciblage doit s'inscrire dans une démarche ouverte développée dans la recommandation n°16.

Concernant les produits de santé, la mission recommande en premier lieu de ne pas étendre le champ du décret du 2 octobre 2014 aux médicaments à ASMR 4. L'expertise médico-économique est en effet surtout pertinente pour les innovations majeures qui revendiquent un niveau de prix élevé. Le CEPS dispose d'autres outils, moins consommateurs de ressources que l'évaluation médico-économique, pour réguler le prix et l'impact budgétaire des innovations mineures.

Recommandation n°5 : Pour les médicaments peu efficaces et/ou ayant un impact budgétaire significatif, fixer un prix assorti de conditionnalités vérifiées dans le cadre d'une réévaluation appréciant l'efficacité du produit en vie réelle.

L'évaluation de l'efficacité du médicament en primo-inscription n'aura vraisemblablement que peu d'effet sur la négociation du prix, notamment en raison de son manque de fiabilité car conduite avec des données qui ne sont pas, par définition, issues de l'usage de ce produit en vie réelle. La mission estime que l'examen initial à l'entrée dans le système devrait plutôt préparer la réinscription et la réévaluation pour qu'elle se passe dans de bonnes conditions.

Aussi, il conviendrait de procéder en deux étapes :

- **Centrer l'évaluation médico-économique en primo-inscription sur l'identification des marqueurs d'efficience** (paramètres clés qui influent sur la décision) et des zones d'incertitudes qu'il conviendra de suivre pour apprécier, en réévaluation, une fois le produit mis sur le marché, l'efficience réelle du produit, et **fixer un prix assorti de conditionnalités donnant lieu à réévaluation de l'efficience et de l'impact budgétaire réels.**
- **Avoir une clause de revoyure ferme** : en fonction de résultats attendus au moment de la primo-inscription, les décisions de prix et/ou de remises doivent être revues.

Actuellement, les dispositions législatives et réglementaires permettent de décider de telles conditionnalités au moment de la fixation du prix. Ainsi, le CEPS prévoit des remises plus importantes en fonction du volume de dépense constaté. Il conviendrait cependant de donner un contenu plus complet à des réévaluations conduites à des échéances courtes (un ou deux ans), associant mesure de l'efficience et estimation de l'impact budgétaire réel, afin de mieux argumenter, si ce n'est une baisse du prix, du moins l'exigence de remises.

L'exemple suédois est éclairant sur ce point. La réévaluation des médicaments par TLV permet de valider des hypothèses posées au moment de la première évaluation en fonction de données en vie réelle et peut conduire à sortir des produits du remboursement. C'est le cas du vaccin Zostavax®. Son admission au remboursement en 2011 était conditionnée à une confirmation de son efficacité sur des données de moyen terme. Comme la firme n'a pas pu valider les hypothèses affichées, le vaccin va être déremboursé fin 2014.

A cette fin, il conviendrait de compléter la convention cadre passée entre le CEPS et les industries du médicament pour préciser cette règle, à l'occasion de sa renégociation en 2015.

Recommandation n°6 : Etablir un programme d'évaluation partagé au niveau national, complété par les programmes des ARS, et en assurer la publicité auprès des équipes de chercheurs.

La mission recommande une montée en charge programmée de la commande publique. Pour qu'elle soit crédible, elle doit être priorisée et s'inscrire sur plusieurs années.

Plusieurs dispositions sont ici à prendre :

- Ces priorités doivent être partagées entre toutes les autorités publiques nationales susceptibles de commanditer ou de réaliser ces évaluations.
- La préparation de ces priorités pourrait être confiée à la DREES. Pour ce travail de préparation, la DREES s'appuiera sur une instance qui existe déjà et qu'elle préside : la commission de coordination des études statistiques et d'évaluation. Dans ce but, il est nécessaire, par voie réglementaire (un arrêté), d'élargir les missions de cette commission et de préciser son fonctionnement et sa composition. Compte-tenu de cette évolution, la présidence pourrait en être assurée par le secrétaire général des ministères sociaux.
- La priorisation des travaux doit se baser sur les constats issus des analyses disponibles, c'est-à-dire sur les travaux de la DREES, de l'assurance maladie (et notamment le rapport « charges et produits ») ou des agences (ATIH, INCa, ANAP, InVS, etc.).
- Les programmes d'évaluation établis par les ARS devront être transmis à la commission de coordination nationale des études. Cette commission précisera les études qu'il conviendrait plutôt de réaliser au niveau national.
- Chaque année, la DREES publiera le programme national d'évaluation, complété par les programmes régionaux décidés par les ARS. Ces programmes de travail seront pluriannuels. Ils mentionneront les travaux prévus, classés par priorité, avec leurs calendriers prévisionnels et l'autorité publique commanditaire.

Il serait également utile de mettre en place une instance de dialogue entre les autorités sanitaires et les chercheurs afin d'analyser la pertinence et la faisabilité des demandes d'études envisagées par la puissance publique.

2.3 Améliorer les méthodes et simplifier les procédures d'évaluation

Recommandation n°7 : Enrichir progressivement les évaluations médico-économiques de manière à apporter un éclairage sur un double objectif d'efficacité et de réduction des inégalités de santé.

Le calcul de l'efficacité conduit généralement à établir une moyenne. Cette moyenne ne dit rien des inégalités de répartition des bénéfices en santé obtenus au sein de la population. Il conviendrait donc de *faire évoluer progressivement les méthodes d'évaluation* de manière à mieux prendre en compte la contribution des interventions et technologies de santé à la réduction des inégalités de santé.

Recommandation n°8 : Compléter, autant que possible, les évaluations médico-économiques par une étude de l'impact budgétaire.

Toute évaluation de l'efficacité doit aller avec une estimation de l'impact budgétaire généré par la mise en œuvre de l'intervention en santé financée. Pour ce faire il conviendrait de prendre deux types de mesures :

- *La HAS doit réviser son guide méthodologique sur l'évaluation médico-économique des produits de santé, en traitant la question de l'estimation de l'impact budgétaire.*
- *La rubrique de l'impact budgétaire d'un produit de santé prévu par le dossier d'évaluation, que les industriels ont à remplir pour établir l'efficacité d'un nouveau produit de santé, doit voir son remplissage devenir obligatoire.*
- *La prise en compte des impacts organisationnels doit également, autant que possible, être documentée.*

Pour autant, la mission rappelle qu'un produit ou une stratégie de santé efficace peut faire l'objet d'une décision de financement malgré un impact budgétaire important.

Recommandation n°9 : L'avis rendu par la CEESP sur les produits de santé doit pouvoir être assorti d'une appréciation sur l'efficacité du produit faisant référence à l'efficacité d'autres médicaments ou alternatives.

L'avis d'efficacité actuellement rendu par la CEESP se limite à une appréciation de la validité de l'évaluation fournie par le laboratoire. Il pourrait aller jusqu'à comparer cette efficacité avec celle d'autres produits, en particulier appartenant à la même catégorie thérapeutique comme le NICE le fait dans le cadre de ses MTA. Il pourrait aussi faire état de solutions plus efficaces relevant d'autres modes de prises en charge de la pathologie pour laquelle le produit de santé est envisagé.

Recommandation n°10 : Etre prescriptif sur le choix du comparateur employé par l'industriel

Pour évaluer l'efficacité d'un produit de santé, le choix du comparateur par l'industriel doit faire l'objet d'une discussion avec des représentants de la CEESP. Cette discussion doit avoir lieu le plus précocement possible.

Recommandation n°11 : Rédiger les avis et recommandations médico-économiques dans un style le plus simple et le plus compréhensible possible et mettre au point une stratégie de diffusion de ces recommandations.

Il convient en effet de s'inspirer du NICE qui porte une attention forte à la rédaction de ses avis et y consacre 10 % de ses ressources humaines.

La diffusion des recommandations, et notamment les éventuels freins à lever, doit aussi faire l'objet d'une attention particulière. Le suivi de leur appropriation par les acteurs du système de soins (établissements de santé, professionnels de santé, etc.) doit permettre de faire évoluer celles-ci, tant dans la forme que dans le fond.

Recommandation n°12 : Resserrer la coordination des commissions chargées d'examiner l'efficacité clinique des produits de santé (CT / CNEDIMTS) et la CEESP.

La logique voudrait que l'évaluation de l'efficacité clinique précède l'évaluation de l'efficience. Or, actuellement, le déroulement concret des travaux d'évaluation de ces deux commissions aboutit à une séquence inversée : l'instruction au niveau de la CEESP se déroule surtout au début de la période concernée (échange technique, examen en sous-commission) et est donc prête, de fait, avant l'instruction en CT. Cela conduit à des travaux partiellement redondants entre la CT et la CEESP, inutilement consommateurs de ressources qui sont rares. Il convient également de noter qu'il y a très peu d'échanges entre la CT et la CEESP.

Un audit externe, ou une évaluation dans le cadre d'une autre mission Igas, sur l'organisation et l'articulation de ces deux commissions permettrait d'examiner les moyens d'assurer une meilleure coordination entre ces deux commissions, voire un rapprochement des deux⁵³.

A terme, comme l'y incite l'article 35 du projet de loi santé, il est souhaitable que toutes les commissions médicales de la HAS aient une valence économique, afin de mieux diffuser la culture médico-économique dans les différentes productions de la HAS et y compris les recommandations de pratiques cliniques.

Recommandation n°13 : Rattacher le CTV à la HAS.

L'expertise sur les vaccins est actuellement fragmentée et segmentée en trois commissions (CTV, CT, CEESP). Or il faut souligner l'étroite imbrication de l'analyse d'efficience et de la stratégie vaccinale, ce qui rend peu pertinente une évaluation découpée entre 3 commissions. Une optimisation de ce processus doit être recherchée. Elle vise plusieurs objectifs :

- garantir la qualité et l'indépendance de l'expertise et notamment permettre une discussion du modèle économique ;
- améliorer les délais d'examen ;
- obtenir une cohérence plus grande des avis d'expertise ;
- limiter les redondances qui induisent une consommation induite des ressources publiques ;
- pérenniser le financement des évaluations médico-économiques nécessaires sur les vaccins.

Deux scénarios sont envisageables. Dans tous les cas, il ne s'agit pas d'une suppression du CTV, car il est nécessaire de conserver sa spécificité. Il s'agit de son rattachement à un opérateur afin de simplifier la procédure d'évaluation.

⁵³ Toutefois, une fusion des deux commissions nécessiteraient une modification législative. En effet, l'article L. 161-37 du code de sécurité sociale qui créé la CEESP prévoit qu'elle est « *distincte des commissions mentionnées aux articles L. 5123-3 du code de la santé publique et L. 165-1 du présent code* ».

➤ **Scénario 1: rattachement du CTV au futur institut d'épidémiologie et de prévention.**

Ce scénario présente certains avantages :

- il apparaît logique et légitime d'intégrer un comité en charge de la stratégie vaccinale dans un institut de prévention ;
- cette solution permet le maintien d'un comité spécifique pour les vaccins, séparé de la HAS, comme c'est le cas dans la plupart des pays européens ;
- le CTV a déjà l'habitude de travailler avec l'InVS qui produit une partie du modèle médico-économique ;
- cette solution permet de continuer d'élaborer un modèle économique ad hoc indépendant des firmes et règle son problème de financement.

Il présente toutefois quelques inconvénients :

- le CTV se substituerait à l'examen de la HAS : le passage en CT et en CEESP serait supprimé. Cela implique que le CTV évalue le SMR et l'ASMR des nouveaux vaccins afin de respecter les critères réglementaires de la directive transparence, alors que ces notions ne lui sont pas familières ;
- il n'y aura toujours pas de discussion du modèle économique par d'autres experts au sein du CTV.

➤ **Scénario 2 : Rattachement du CTV à la HAS en maintenant une procédure spécifique interne pour les vaccins**

Avantages :

- simplifie le circuit d'évaluation des vaccins ;
- permet de bénéficier du savoir faire d'une agence structurée pour établir des recommandations de bonne pratique (et donc des stratégies de prévention) et de la recherche bibliographique ;
- permet un débat sur le modèle économique élaboré par le CTV au sein de la CEESP ;
- règle le problème de financement du modèle économique qui serait assuré par la HAS.

Inconvénients :

- risque de perte du traitement spécifique du vaccin ;
- cette solution nécessite une bonne articulation de la CT et de la commission d'évaluation des recommandations de bonnes pratiques afin que les recommandations en matière de stratégie vaccinales interviennent dans les mêmes délais. Or compte-tenu de la moindre réactivité de la HAS, il y a un risque non négligeable d'allongement des délais de production des stratégies vaccinales.

La mission privilégie le 2^e scénario car il permet de recentrer toute l'évaluation et les missions de recommandation dans la même institution constituée à cette fin. L'article R.161-71 prévoit d'ailleurs déjà que la HAS établit « les recommandations et les avis médico-économiques sur les stratégies de prévention ».

La mission recommande également que le cas spécifique des vaccins fasse l'objet d'un approfondissement lors de la révision du guide méthodologique de la HAS afin notamment de déterminer les pré-requis méthodologiques d'une évaluation médico-économique dans ce cadre.

Par ailleurs, l'avis du CTV incluant parfois des analyses de sensibilité de prix, est actuellement publié avant l'examen par le CEPS. Afin de ne pas préempter la négociation du CEPS avec les industriels et protéger le secret commercial, il conviendrait de différer la publication des avis du CTV à l'issue du processus de négociation. Si la publicité de l'avis du CTV doit être maintenue à une étape plus précoce pour des raisons de santé publique, une autre solution consisterait à rendre un avis du CTV conditionnel, c'est-à-dire liant la recommandation du CTV à la fixation d'un prix rendant le vaccin coût-efficace, sans pour autant publier les analyses de sensibilité comme le fait le JCVI anglais.

Recommandation n°14 : Renforcer les collaborations au niveau européen afin notamment de mutualiser les études et modèles élaborés.

Bien que certains choix méthodologiques reposent sur des normes sociétales qui peuvent diverger entre les pays, une optimisation de l'évaluation médico-économique au niveau européen est à inventer. Il existe déjà un réseau européen (EunetHTA) qui reprend une grande partie des productions du NICE. Une réflexion a également débuté au sein des CTV européens pour mettre en commun des revues de littérature et des modèles. Cette mutualisation doit être encouragée et formalisée. Ainsi par exemple, la HAS pourrait demander au NICE de lui transmettre les modèles élaborés par des universitaires pour établir des recommandations de santé publique afin de les appliquer aux situations françaises.

2.4 Structurer une offre académique dans le domaine de l'évaluation médico-économique

Le développement de l'évaluation médico-économique nécessite de consolider l'expertise disponible dans ce domaine.

Recommandation n°15 : Elaborer une feuille de route visant à développer la recherche française en médico-économie

Cette question excède le champ de ce présent rapport et mériterait une investigation plus approfondie par l'IGAS et l'Inspection générale de l'administration de l'éducation nationale et de la recherche. Pour autant, la présente mission propose quelques pistes de travail.

Une feuille de route devra être élaborée conjointement par les ministères de la santé et celui de l'enseignement supérieur et de la recherche. Elle précisera les dispositions concrètes à prendre, dont certaines pourraient s'inscrire dans les axes suivants :

➤ ***Constituer des équipes de recherche et d'évaluation ayant une taille critique***

Les laboratoires de recherche sont aujourd'hui de taille trop modeste et ne disposent pas de suffisamment de professionnels ayant un profil adapté pour effectuer des évaluations médico-économiques.

Il convient dans un premier temps de favoriser le regroupement de laboratoires. Il faut aussi prévoir un soutien administratif pour gérer les recrutements d'ingénieurs d'étude nécessaires et la recherche de financements. La réforme des universités crée certainement un contexte favorable pour progresser dans ces directions, encore faudrait-il que les perspectives de développement des évaluations médico-économiques soient tracées clairement par les autorités sanitaires.

➤ ***Mieux valoriser les travaux effectués pour des organismes publics dans les carrières universitaires***

Il convient de mieux formaliser le recours à l'expertise auprès des responsables des établissements académiques dont ils sont issus :

- Formaliser sous la forme d'une convention établie entre le président de la HAS et les responsables d'établissement académiques concernés les collaborations⁵⁴ avec les experts en économie et en sciences sociales de la santé nommés dans les commissions. L'expert est en effet trop souvent désigné en France à titre personnel, ce qui n'est pas le cas dans les universités anglo-saxonnes où c'est le président de l'université qui désigne la personne chargée de répondre à la commande d'expertise en lui allégeant par exemple certaines charges d'enseignement ; informer ensuite les responsables d'établissement de la qualité du travail d'expertise mené, de haut niveau scientifique, indispensable à l'exercice des missions de l'institution et souligner l'implication personnelle des experts participant de manière régulière aux travaux de la HAS ;
- Actuellement, le système d'information SIGAPS ne prend en compte que les publications indexées par MEDLINE. Or ce recensement n'est absolument pas exhaustif car beaucoup d'études médico-économiques sont réalisées localement, en appui à la décision de la direction d'établissement, sans avoir vocation à être publiées. La DGOS a introduit en 2014 l'obligation pour les établissements de renseigner dans le système d'information SIGREC géré par le CHRU de Lille, toutes les études médico-économiques qu'ils mènent ou ont mené depuis 2011. Cette obligation a été introduite à la suite des réflexions conduites dans le groupe des DRCI pour construire un indicateur relatif à l'innovation, lequel entrera à terme dans le jeu des indicateurs permettant de dimensionner la dotation de la part modulable des MERRI.

➤ ***Faire évoluer le financement de la recherche***

On pourrait envisager qu'une petite part du financement des équipes de recherche soit liée à une implication dans une expertise publique. Il est également possible d'inciter certains chercheurs à s'impliquer dans des travaux de recherche qui intéressent la puissance publique, en liant cette recherche à un accès à certaines données publiques non directement accessibles.

➤ ***Faciliter la mobilité des carrières***

Plus de porosité et de mobilité devrait être organisée entre le monde académique et celui des décideurs publics. La promotion d'allers/retours entre le monde académique et celui de la décision publique, et inversement, serait également de nature à améliorer la compréhension réciproque des acteurs.

2.5 Insérer la réalisation des évaluations médico-économiques dans un cadre public et transparent

Les questions sur lesquelles débouche toute évaluation médico-économique ne sauraient être traitées par le décideur public de façon opaque. Si cela était le cas, les décisions prises, quelles qu'elles soient, feraient l'objet de contestations légitimes de la part de la population et des professionnels de santé. Aussi, le projet d'une évaluation médico-économique, destiné à éclairer la décision publique, doit faire l'objet d'une appropriation collective dès le stade de sa conception et ses résultats sont à rendre publics.

⁵⁴ en particulier avec le PDG de l'INSERM, le PDG du CNRS, les présidents d'universités.

Le débat public doit être organisé, sur la base d'une information complète et partagée, afin qu'il puisse se dérouler de façon libre et autant que possible dépassionnée.

Recommandation n°16 : Mettre en place, au niveau national comme au niveau régional, une procédure ouverte de sélection des projets d'évaluation.

La préparation du programme d'évaluation partagé mentionné par la recommandation n°6 doit obéir à une procédure publique, s'inspirant du modèle belge développé par le KCE :

- un appel à projet devrait être publié par la DREES, en lien avec toutes les autorités réunies au sein de la commission de coordination des études ;
- toute institution, association, citoyen, est autorisé à proposer un sujet d'évaluation, dans le cadre des priorités fixées par la commission de coordination des études, selon un modèle prédéterminé ;
- la sélection des sujets d'études est opérée en se servant de critères objectifs définis au préalable. Elle fait l'objet d'une validation par la commission de coordination des études statistiques et d'évaluation. A terme la mission estime que cette commission devrait s'ouvrir à des tiers (usagers, professionnels de santé...).

Au niveau régional, le même type de procédure est à engager par les ARS. Le bureau de la conférence régionale de la santé et de l'autonomie (CRSA) sera informé de cet appel à projet et donnera un avis sur ses résultats. Le programme d'évaluation retenu par l'ARS sera porté à la connaissance du bureau de la CRSA.

Recommandation n°17 : Assurer la publication des résultats des évaluations réalisées.

Toute évaluation médico-économique doit faire l'objet d'une publication. Le commanditaire destinataire de ce travail réalisé par une équipe de chercheurs qu'il a lui-même choisi ne peut empêcher la publication. Ce principe doit être posé par le cahier des charges de toute étude médico-économique financée par une autorité publique.

Cette publication de l'évaluation sera assurée par le commanditaire et/ou par l'équipe de chercheur ayant réalisé l'étude.

La publication des études réalisées va permettre d'introduire une plus grande part de rationnel scientifique dans les prises de décision. Le décideur public peut ne pas prendre en compte l'avis, mais il s'exposera à devoir s'en expliquer.

Cependant, si la publication des résultats est indispensable, elle n'est pas suffisante. Il convient également d'avoir un objectif de communication vis-à-vis du grand public. On sous-estime la capacité de la population à intégrer les enjeux sur la soutenabilité du système de santé.

Marine JEANTET

Alain LOPEZ

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

<i>Recommandations</i>	<i>Mesures à prendre</i>	<i>Pilote</i>
I. Inscrire l'évaluation médico-économique dans un cadre structurant la décision publique		
<u>Recommandation n°1 :</u> Redéfinir les principes sous-tendant les décisions publiques d'allocation des ressources en santé	- Préparation et organisation d'un débat collectif sur ces principes et leurs implications	DREES
	- Loi fixant ces principes et leurs implications	DREES
<u>Recommandation n°2 :</u> Définir l'objectif et l'utilisation des évaluations médico-économiques dans la prise de décision	- Recourir aux évaluations médico-économiques pour apprécier le contenu du panier de soins	DSS
	- Insérer la prise en compte des évaluations médico-économiques dans le cadre du dispositif général de régulation des dépenses de santé au niveau régional	SG
<u>Recommandation n°3 :</u> Elaborer un référentiel pour l'interprétation des résultats des évaluations	- Etablir un état actualisé des choix faits, caractérisés par leur efficacité et leur impact budgétaire, en commençant par les nouvelles décisions	HAS
II. Se doter d'une stratégie pour développer l'évaluation médico-économique		
<i>1. Recourir à l'évaluation médico-économique dans tous les domaines d'intervention en santé</i>		
<u>Recommandation n°4 :</u> 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 soins	- Abaisser le seuil d'examen de l'efficacité à un chiffre d'affaire de 10 M€ pour les dispositifs médicaux	HAS
	- Equilibrer au sein de la HAS les moyens consacrés aux évaluations médicales et médico-économiques	HAS
	- Constituer en interrégional des cellules d'analyse médico-économiques	SG

	- Appliquer, quand c'est nécessaire, la méthodologie des évaluations médico-économiques dans les dossiers du Copermo	DGOS
2. Cibler les évaluations médico-économiques sur de grands enjeux de santé		
Recommandation n°5 : Pour les médicaments peu efficient et/ou ayant un impact budgétaire significatif, fixer un prix assorti de conditionnalités vérifiées dans le cadre d'une réévaluation appréciant l'efficacité du produit en vie réelle	- Centrer l'évaluation médico-économique en primo-inscription sur l'identification des marqueurs d'efficacité	HAS
	- Fixer un prix assorti de conditionnalités donnant lieu à réévaluation de l'efficacité et de l'impact budgétaire réels	CEPS
	- Avoir une clause de « revoyure » ferme des prix, en fonction des résultats attendus au moment de la primo-inscription	CEPS
Recommandation n°6 : Etablir un programme d'évaluation partagé au niveau national, complété par les programmes des ARS, et en assurer la publicité auprès des équipes de chercheurs	- Etablir des priorités dans le cadre de la commission de coordination des études statistiques et d'évaluation, à placer sous la présidence du secrétaire général, avec la DREES pour en assurer le secrétariat. Et compléter par les travaux envisagés par les ARS.	SG
	- Rendre publique cette programmation des évaluations prévues au niveau national et régional	DREES
	- Mettre en place une instance de dialogue entre décideurs publics et chercheurs	DREES
3. Améliorer les méthodes et simplifier les procédures d'évaluation		
Recommandation n°7 : Enrichir progressivement les évaluations médico-économiques de manière à apporter un éclairage sur un double objectif d'efficacité et de réduction des inégalités de santé		HAS

<u>Recommandation n°8 :</u> Compléter, autant que possible, les évaluations médico-économiques par une étude de l'impact budgétaire	<i>- Réviser le guide méthodologique de la HAS pour traiter la question de l'estimation de l'impact budgétaire</i>	HAS
	<i>- Rendre obligatoire l'étude de l'impact budgétaire dans le médicament</i>	HAS
	<i>- Documenter autant que possible les impacts organisationnels sur les secteurs hospitaliers notamment</i>	HAS
<u>Recommandation n°9 :</u> L'avis rendu par la CEESP sur les produits de santé doit pouvoir être assorti d'une appréciation portée sur l'efficacité du produit faisant référence à l'efficacité d'autres médicaments ou alternatives		HAS
<u>Recommandation n°10 :</u> Être prescriptif sur le choix du comparateur employé par l'industriel		HAS
<u>Recommandation n°11 :</u> Rédiger les avis et recommandations médico-économiques dans un style le plus simple et le plus compréhensible possible et mettre au point une stratégie de diffusion de ces recommandations		HAS
<u>Recommandation n°12 :</u> Resserrer la coordination des commissions chargées d'examiner l'efficacité cliniques des produits de santé (CT/CNEDIMTS) et la CEESP	<i>- Réaliser un audit externe sur le fonctionnement de la CT et de la CEESP, afin d'examiner les moyens d'améliorer leur coordination, voire de permettre leur rapprochement</i>	HAS
	<i>- Faire en sorte que toutes les commissions médicales de la HAS aient une valence économique</i>	HAS
<u>Recommandation n°13 :</u> Rattacher le CTV à la HAS		DGS
<u>Recommandation n°14 :</u> Renforcer les collaborations au niveau européen, afin notamment de mutualiser les études et les modèles réalisés	<i>- Développer les mutualisations entre organismes d'évaluation européens</i>	HAS

<i>4. Structurer une offre académique dans le domaine de l'évaluation médico-économique</i>		
Recommandation n°15 : Elaborer une feuille de route visant à développer la recherche française en médico-économique	- Favoriser le regroupement de laboratoires réalisant des évaluations	Ministère l'enseignement supérieur et de la recherche
	- Formaliser, sous la forme d'une convention passée entre la HAS et les universités, les relations de collaboration avec les experts impliqués dans les travaux des commissions de la HAS	HAS
	- Lier une part du financement des équipes de recherche dans le domaine médico-économique à la réalisation de travaux d'évaluations répondant à des commandes publiques	Ministère l'enseignement supérieur et de la recherche
	- Faciliter les mobilités de carrière, dans les deux sens, entre fonctions de décideurs publics et fonctions universitaires	Ministère l'enseignement supérieur et de la recherche et ministère de la santé
<i>5. Insérer la réalisation des évaluations médico-économiques dans un cadre public et transparent</i>		
Recommandation n°16 : Mettre en place, au niveau national comme au niveau régional, une procédure ouverte de sélection des projets d'évaluation		DREES au niveau national ARS au niveau régional
Recommandation n°17 : Assurer la publication des résultats des évaluations réalisées		DREES

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

Cabinet de la ministre des affaires sociales et de la santé

Bruno Maquart, directeur

Raymond Le Moign, directeur adjoint

Administration centrale et agences

Direction de la sécurité sociale

Thomas Fatome, directeur

Thomas Wanecq, sous-directeur chargé du financement du système de soins

Eric Lefebvre, sous-directeur chargé des études et des prévisions financières

Claire Biot, chef du bureau des produits de santé

Dr Guillaume Dedet, bureau des produits de santé

Florent Dromzee, bureau des produits de santé

Sophie Casanova, bureau des produits de santé

Isabelle Deloffre, mission gestion du risque

Laure-Marie Issanchou, chef du bureau des établissements de santé et médico-sociaux

Maud Le Quillec, bureau des établissements de santé et médico-sociaux

Direction de la recherche, des études et des statistiques

Franck Von Lennep, directeur

Nathalie Fourcade, sous-directrice de l'observation de la santé et de l'assurance maladie

Denis Raynaud, adjoint à la sous directrice de l'observation de la santé et de l'assurance maladie

André Loth, directeur de projet

Direction générale de l'offre de soins

Jean Debeaupuis, directeur général

Yannick Le Guen, sous-directeur, sous-direction du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins (PF)

Samuel Pratmarty, sous-directeur par interim, sous-direction de la régulation de l'offre de soins (R)

Christine Bronnec, adjointe au sous-directeur, sous-direction R

Olivier Louvet, chef du bureau innovation et recherche clinique (PF4)

Cédric Carbonneil, chargé de mission innovation, bureau PF4

Mme Cart-Granjean, chef du bureau PF1

Mme Saloua Brahmi, bureau PF1

Direction générale de la santé

Pr Benoit Vallet, directeur général

Dr Françoise Weber, directrice générale adjointe

Dr Alain Fontaine, chef de la mission prospective et recherche

Marie-Hélène Loulergue, sous directrice prévention des risques infectieux

Anne Perillat, bureau du médicament

Haute Autorité de santé

Pr. Jean-Luc Harrousseau, Président

Dominique Maigne, directeur général

Dr. Jean-Patrick Sales, directeur délégué, directeur de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique (DEMESP)

Catherine Rumeau-Pichon, adjointe au directeur (DEMESP)

Dr. Olivier Scemama, adjoint au chef du service évaluation économique (DEMESP)

Dr Anne d'Andon, service évaluation des médicaments (DEMESP)

Comité économique des produits de santé

Dominique Giorgi, président
Jean-Yves Fagon, vice-président
Carine Ferreti, rapporteur général

Institut national du cancer

Anne Burstin, directrice générale
Jérôme Viguière, directeur du pôle « Santé publique et Soins »
Stéphanie Barré, chef de projet

Institut de veille sanitaire

Daniel Lévy-Bruhl, responsable de l'unité des maladies à prévention vaccinale, Département des maladies infectieuses

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Dr Pierre Arwidson, directeur des affaires scientifiques

Haut conseil de santé publique

Pr Roger Salamon, président
Catherine Le Galès, vice-présidente
Régine Lefait-Robin, secrétaire générale
Corinne Le Goaster, chargée de mission, secrétariat général
Pr Daniel Floret, président du comité technique des vaccinations

Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux

Christian Berehouc, directeur associé en charge du pôle outils

Assurance maladie

Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

Dominique Polton, conseillère auprès du directeur général

RSI

Stéphane Seiller, directeur général
Dr. Pascal Perrot, directeur de la gestion des risques et de l'action sociale
Pierre Pribile, directeur de la production et du service aux assurés

Organismes d'études et de recherche

Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES)

Yann Bourgueil, directeur
Dr. Catherine Sermet, directrice adjointe
Zeynep Or, économiste, directrice de recherche
Laure Com-Ruelle, directrice de recherche

AVIESAN - ITMO Santé Publique

Pr. Geneviève Chêne, professeur de santé publique, directrice de l'ITMO de santé publique
Daniel Benamouzig, directeur adjoint de l'ITMO de santé publique

Agences régionales de santé (ARS)**ARS Ile de France**

Claude Evin, directeur général

Jean-Pierre Robelet, directeur général adjoint

Dr. Claire Pachaud, adjointe au directeur de la stratégie

Guillaume Galiay, responsable du département Prospective et synthèses, direction de la stratégie,

ARS Bretagne

Pierre Bertrand, directeur général adjoint, chargé de la stratégie et des partenariats

ARS Centre

Pierre-Marie Detour, directeur général adjoint

ARS Limousin

Philippe Calmette, directeur général

Collectif inter associatif sur la santé (CISS)

Danièle Desclerc-Dulac, présidente du CISS

François Berdougou, chargé de mission santé

Magali Leo, chargée de mission assurance maladie

Les entreprises du médicament

Philippe Lamoureux, directeur général

Dr Catherine Lassale, directrice des affaires scientifiques

Dr Eric Baseilhac, directeur des affaires économiques

Dr Chrystel Jouan-Flahaut, directrice médicale

Journal Prescrire

Bruno Toussaint, directeur éditorial

Pierre Chirac, responsable de rubrique

Personnalités qualifiées

Pr. Lise Rochaix, économiste de la santé, ancien membre du collège de la Haute Autorité en santé, ancienne présidente de la CEESP, professeure en économie de la santé à l'Ecole d'économie de Paris

Pr. Sandy Tubeuf, professeure associée en économie de la santé à l'université de Leeds (Angleterre)

Pr. Gérard de Pourville, Chaire ESSEC Santé, Institut d'Economie et de Management de la Santé

Pr. Brigitte Dormont, Chaire Santé Dauphine, membre du Legos, Université Paris Dauphine

Benoit Dervaux, économiste de la santé, Université de Lille

Valérie Paris, économiste, direction de l'emploi, du travail et des affaires sociales /division santé, OCDE

Jean-Michel Josselin, professeur à la faculté des sciences économiques de la faculté de Rennes, membre de la CEESP

Valérie Clément, maître de conférences en économie à l'université de Montpellier, membre de la CEESP

Pr. Panos Kanavos, Associate Professor, Programme Director of the Medical Technology Research Group, LSE/Health, London School of Economics

Pr. Mark Sculpher, Professor of health economics, Programme Director for Economic Evaluation and Health Technology Assessment, deputy director of the Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions, Centre for Health Economics, University of York.

Pr. Tom Walley, Professor of clinical pharmacology at Liverpool University, Director of the NIHR HTA Programme.

Louis-Charles Viossat, inspecteur général des affaires sociales.

Agences compétentes en matière d'évaluation médico-économique dans d'autres pays

Allemagne

Pr. Andreas Gerber, directeur du département d'économie de la santé, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG - Institut pour la qualité et l'efficacité dans la santé)

Angleterre

Nick Baillie, associate director of Quality Standards and Indicators, National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Sally Chisholm, health technologies adoption programme director, NICE

Dr. Françoise Cluzeau, associate director, NICE international

John Davidson, associate director media relations, NICE

Alastair Fischer, health economics adviser, NICE

Val Moore, guidelines implementation programme director, NICE

Francis J. Ruiz, senior adviser, NICE international

Simon Wilde, associate director public affairs and external stakeholders

Dr Mary Ramsay, Head of immunisation, Public Health England (PHE)

Dr Gayatri Amirthalingam, consultant epidemiologist, PHE

Emma Burton-Graham, secretary to the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), PHE

Andrew Earnshaw, Vaccine science lead, secretary to the JCVI, PHE

Mark Jit, health economist, London school of hygiene and tropical medicine / PHE

Belgique

Christian Leonard, directeur adjoint du KCE

Irina Cleemput, économiste de la santé

Nathalie Swartenbroekx, coordinateur de projet

Nancy Thiry, économiste de la santé

Eva Scholtus, stagiaire

Suède

Dr. Jonas Lindblom, Medical investigator, TLV (Dental and Pharmaceutical Benefits Agency)

Emelie Heintz, Economiste de la santé, SBU (Swedish Council on Health Technology Assessment)

ANNEXE 1 : DESCRIPTION DU DISPOSITIF D'ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN FRANCE

I. LA HAS EST UN ACTEUR MAJEUR DE L'ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN FRANCE

1 ÉVOLUTION DES COMPÉTENCES DE LA HAS EN MATIÈRE D'ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

La compétence d'évaluation médico-économique de la HAS était implicitement contenue dans ses missions dès sa création par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. En effet l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, introduit par cette loi mentionnait dans ses missions, dès sa version initiale, « *l'évaluation périodique du service attendu des produits, actes ou prestations de santé* », l'émission d'avis sur les conditions de prescription des produits et de réalisation des actes, la réalisation ou validation « *d'études d'évaluation des technologies de santé* », l'établissement et la mise en œuvre « *des procédures d'évaluation des pratiques professionnelles* », enfin, la participation « *au développement de l'évaluation de la qualité de la prise en charge sanitaire de la population par le système de santé* ».

De même l'article R. 161-71 du code de la sécurité sociale dispose que la HAS « *formule des recommandations : a) Sur le bien-fondé et les conditions de remboursement d'un ensemble de soins ou catégories de produits ou prestations et, le cas échéant, des protocoles de soins les associant (...)* ». Ces recommandations sont émises à l'initiative de la Haute Autorité ou à la demande du ministre chargé de la santé ou de la sécurité sociale, du CEPS et de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)⁵⁵.

⁵⁵ La Haute Autorité peut également être sollicitée par l'Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé ainsi que des associations d'usagers agréées au niveau national.

On peut penser que la dimension médico-économique de tels travaux s'inscrivait logiquement dans ces dispositions. Néanmoins le terme médico-économique n'y figurait pas, pas plus que dans les textes qui avaient auparavant fondé l'ANDEM (agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale installée en 1990⁵⁶) puis l'ANAES (agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé créée en 1996⁵⁷): si un volet économique pouvait accompagner leurs recommandations médicales, cela ne s'était guère concrétisé⁵⁸.

Des travaux menés au sein de la HAS en 2007 avaient conclu à la nécessité de compléter l'évaluation médicale individuelle d'un acte ou produit de santé par une dimension collective, alors dénommée « service rendu à la collectivité » (par exemple, travaux sur les hormones de croissance).

La confirmation législative de cette démarche a été apportée par la loi du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008, qui introduit à l'article L. 161-37 un alinéa spécifique disposant que « *Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces* ».

On retiendra de cette disposition que 1°) les travaux médico-économiques prévus ont une portée prescriptive (il s'agit à la fois d'avis et de recommandations) ; 2°) ces travaux portent sur des *stratégies*, et non sur des actes isolés ; 3°) l'objectif est une plus grande efficacité des prises en charge.

La loi du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012 transforme l'alinéa introduit par la loi du 19 décembre 2007 en un ensemble de compétences attribuées à une **nouvelle commission créée à cette fin** (dès 2008) au sein de la HAS et qui se voit ainsi reconnaître un statut légal identique à celui des commissions médicales de la Haute Autorité (commission de la transparence et commission d'évaluation des dispositifs médicaux). Cette nouvelle commission (cf. *infra*) est chargée spécifiquement « *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* ». La LFSS pour 2012 ajoute également que la HAS « *réalise ou valide notamment les études médico-économiques nécessaires à l'évaluation des produits et technologies de santé* ».

La LFSS pour 2012 renvoie par ailleurs à un décret en Conseil d'Etat le soin de préciser les cas dans lesquels cette évaluation médico-économique est requise – « *en raison notamment de l'amélioration du service médical rendu par le produit ou la technologie et des coûts prévisibles de son utilisation* »- ainsi que ses conditions de réalisation, « *notamment les critères d'appréciation et les délais applicables* ».

Le décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la HAS ajoute explicitement les « *stratégies de prévention* » au champ des prises en charge pouvant faire l'objet de recommandations et d'avis médico-économiques de la commission compétente de la HAS (article R. 161-71 du code de la sécurité sociale). Il rappelle que les avis médico-économiques de la HAS doivent contribuer à la comparaison ou à la hiérarchisation des stratégies de prévention ou de soins dans un double objectif de santé publique et d'optimisation des dépenses d'assurance maladie.

⁵⁶ L'ANDEM était organisée autour de 3 services, dont l'évaluation des stratégies médicales, laquelle intégrait quatre dimensions : les méthodes, les recommandations pratiques cliniques, les conférences de consensus et les études économiques.

⁵⁷ L'ANAES reprend les missions d'évaluation de l'ANDEM et s'enrichit d'une mission d'accréditation des établissements de santé. Si le terme médico-économique n'apparaît pas encore dans les textes fondateurs de l'agence, elle est néanmoins chargée d'émettre un avis scientifique indépendant sur la liste des actes et des prestations remboursés par l'assurance maladie (hors médicaments) et elle a une mission d'évaluation des actions et programmes de santé publique. En pratique, l'ANAES va rapidement consacrer l'essentiel de ses ressources à sa mission d'accréditation des établissements.

⁵⁸ Cf. notamment le rapport de l'IGAS d'octobre 1994, « *L'ANDEM et l'évaluation médicale* ».

Il précise en outre, pour les seuls produits et technologies de santé, les conditions dans lesquelles sont requises les études médico-économiques (cf. encadré).

Il reste globalement peu précis sur les aspects méthodologiques. Il revient à la HAS de définir et de rendre publics les méthodologies, modalités et critères de l'évaluation médico-économique, qui soient adaptés aux différentes activités de prévention et de soins visées.

Il énonce les grands ensembles de critères à prendre en compte dans l'évaluation médico-économique, à savoir : l'efficacité, la qualité, la sécurité, l'organisation et les coûts des soins ainsi que leur intérêt pour la santé publique, la qualité de vie des patients, l'égal accès aux soins et le respect des principes éthiques.

Cadre juridique des études médico-économiques des produits et technologies de santé posé par le décret du 2 octobre 2012 (article R. 161-71-1 du code de la sécurité sociale)

➤ Quant aux conditions :

Une évaluation médico-économique est requise pour un produit (ou une technologie) de santé lorsqu'une amélioration du service médical rendu (ASMR) « majeure, importante ou modérée⁵⁹ » est susceptible d'être reconnue (ou confirmée) et lorsque ce produit (ou cette technologie) est susceptible d'avoir un « *impact significatif* » sur les dépenses de l'assurance maladie.

Dans ce contexte, l'évaluation médico-économique intervient au moment du dépôt de la demande d'inscription au remboursement ou lors de son renouvellement.

L'estimation de l'impact du produit sur les dépenses tient elle-même compte « *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* » - cette précision est liée à l'ordre chronologique de la procédure d'inscription et de fixation des prix des médicaments mais la question de l'articulation entre évaluation médico-économique et détermination du prix se pose bel et bien.

On notera que les ASMR majeures, importantes ou modérées (niveaux I, II ou III) correspondent à environ un tiers des avis rendus par la commission de la transparence de la HAS.

➤ Quant à la procédure :

La commission évaluation économique et santé publique de la HAS émet alors un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge du produit. Cet avis est soumis à une procédure contradictoire ; il est transmis au CEPS et est rendu public.

➤ Quant à la méthode :

L'avis d'efficacité émis par la HAS « *se fonde sur l'analyse comparative, entre les différentes alternatives thérapeutiques médicalement pertinentes, du rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées* ».

En termes opérationnels, l'entreprise fournisseur du produit ou de la technologie de santé soumet à la HAS ses données et ses propres études médico-économiques en vue de l'évaluation par la HAS.

⁵⁹ Autrement dit, une amélioration du service médical rendu (ASMR) non mineure, selon la gradation en vigueur.

Enfin, la loi du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, modifie (pour la dixième fois en dix ans) l'article L. 161-37. Cette loi ajoute en effet un nouvel objet d'évaluation médico-économique : **les protocoles de coopération** soumis par les professionnels de santé.

Sur ce point, l'article L. 161-37 renvoie aux articles L. 4011-2 et L. 4011-2-3 du code de la santé publique qui précisent cette compétence :

- l'article L. 4011-2 prévoit l'avis conforme de la HAS préalablement aux décisions des directeurs généraux d'ARS autorisant la mise en œuvre d'un protocole de coopération et validant son modèle économique ;
- l'article L. 4011-2-3 traite quant à lui de l'évaluation ex post de ces protocoles : *« Six mois avant le terme d'un protocole de coopération, les professionnels de santé transmettent à l'agence régionale de santé les éléments, prévus par arrêté du ministre chargé de la santé, nécessaires à son évaluation. L'agence transmet ces éléments, accompagnés de son avis sur la pérennisation de ce protocole, à la Haute Autorité de santé et au collège des financeurs. La Haute Autorité de santé réalise une évaluation médico-économique du protocole et rend un avis sur son efficacité. »*

Cet avis de la Haute Autorité est pris en compte par le collège des financeurs qui doit se prononcer sur le maintien et, le cas échéant, sur la prise en charge financière du protocole soit à titre dérogatoire pour une durée limitée, soit à titre définitif. En cas d'avis favorable du collège des financeurs, la HAS peut alors étendre le protocole considéré à tout le territoire national.

Il convient de noter que les missions de la HAS risquent d'être une nouvelle fois modifiées par la future loi de santé déposée le 15 octobre 2014 au Parlement. L'article 35 prévoit en effet qu'une fiche de bon usage soit publiée pour certains médicaments, notamment ceux ayant fait l'objet d'une évaluation médico-économique. Il prévoit aussi que la HAS soit chargée d'élaborer *« un guide des stratégies diagnostiques et thérapeutiques les plus efficaces ainsi que des listes de médicaments à utiliser préférentiellement »*.

2. LA COMMISSION EVALUATION ECONOMIQUE ET DE SANTE PUBLIQUE DE LA HAS

2.1 Missions et composition

La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) qui s'est réunie pour la première fois le mardi 1^{er} juillet 2008, a été créée afin de répondre à la mission confiée à la HAS par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2008. Celle-ci explicite la possibilité pour la HAS, dans le cadre de ses missions, de publier des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces.

Suite à la LFSS pour 2012, elle est devenue une commission réglementaire au même titre que la commission de la transparence et la commission des dispositifs médicaux et des produits de santé.

Le site internet de la HAS précise que *« l'objectif de la CEESP est de contribuer activement, par ses productions, à ce que la dimension d'efficacité ou de coût d'opportunité soit prise en compte à la fois dans la décision publique et dans les décisions des professionnels. Les sujets à fort potentiel d'optimisation de la dépense seront privilégiés, tout particulièrement au moment des réévaluations de classes thérapeutiques ou d'évaluation de stratégies de prise en charge, dans une perspective de moyen terme. »*

L'expertise médico-économique de la CEESP est appelée à s'articuler avec l'expertise médicale fournie par les deux commissions spécialisées que sont la commission de la transparence (médicaments) et la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Mais la dimension médico-économique doit aussi trouver sa place par rapport aux commissions chargées respectivement des recommandations de bonne pratique et des parcours de soins et maladies chroniques.

Le site internet de la HAS précise que « *la CEESP est garante de la validité scientifique, de la méthodologie et de la qualité déontologique des travaux que la HAS réalisera ou externalisera en matière d'évaluation médico-économique et en matière d'évaluation en santé publique* »

La composition de la commission évaluation économique et santé publique a été fixée par le collège de la HAS. Un tiers de ses membres ont une formation médicale ou paramédicale, huit disciplines de sciences humaines et sociales sont représentées ainsi que deux représentants de patients et de consommateurs. Elle est présidée aujourd'hui par le président du collège de la HAS.

Cette commission comprend :

- trente trois membres permanents, ayant voix délibérative, nommés par le collège de la HAS, choisis pour leur compétence dans le domaine de l'évaluation économique et de la santé publique⁶⁰ à raison de :
 - ✓ onze économistes (dont 5 spécialistes de l'économie de la santé) ;
 - ✓ onze professionnels de santé (dont 3 spécialistes en santé publique) ;
 - ✓ deux épidémiologistes méthodologistes ;
 - ✓ deux représentants des usagers ;
 - ✓ six professionnels issus d'autres disciplines en sciences humaines et sociales (sociologie, droit, philosophie, sciences politiques, géographie de la santé, sciences de l'ingénieur).
- Ainsi que des membres ayant une voix consultative (toute personne compétente dont la contribution est jugée utile, des représentants des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, des organismes de l'assurance maladie, les membres du collège de la HAS qui le souhaitent).

Les mandats sont de trois ans. La commission se subdivise en deux sous-commissions : la sous-commission économie et la sous-commission sciences humaines et sociales.

Elle se réunit chaque mois en formation plénière.

Ses ordres du jour, procès-verbaux et avis sont publiés sur le site de la HAS.

2.2 Exemples de production de la HAS en matière d'évaluation médico-économique

Au titre des recommandations en santé publique :

- Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus (2012) : l'évaluation comprend des simulations d'impact épidémiologique et économique des stratégies proposées ainsi qu'une analyse des améliorations possibles en matière de qualité du dépistage. Ce travail s'inscrit dans le cadre du Plan Cancer 2009-13.
- Travaux relatifs au test de dépistage du cancer colorectal

⁶⁰ Un tiers ont une formation médicale ou paramédicale, un tiers sont des économistes, un tiers sont des représentants de huit disciplines de sciences humaines et sociales. S'ajoutent un représentant de patients et un représentant de consommateurs.

- Dépistage organisé du cancer du sein
- Dépistage de la trisomie 21
- Stratégies de dépistage de l'infection par le VIH

Au titre des recommandations de bonnes pratiques professionnelles :

- Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation
- Sortie de maternité après accouchement : conditions et organisation du retour à domicile des mères et de leurs nouveau-nés

Interventions au titre de l'évaluation médico-éco des produits de santé :

- Décision n° 2014.0033/DC/SEESP du 19 février 2014 du collège de la HAS constatant l'absence d'impact significatif du produit CONCERTO sur les dépenses de l'assurance maladie
- Décision n° 2014.0006/DC/SEESP du 15 janvier 2014 du collège de la HAS constatant l'impact significatif du produit KADCYLA sur les dépenses de l'assurance maladie
- Décision n° 2014.0007/DC/SEESP du 15 janvier 2014 du collège de la HAS constatant l'absence d'impact significatif du produit BERINERT sur les dépenses de l'assurance maladie
- Décision n° 2013.0161/DC/SEESP du 4 décembre 2013 de la HAS constatant l'impact significatif du produit VECTIBIX 20 mg/ml sur les dépenses de l'assurance maladie
- Avis d'efficience rendus : JETREA® (réunion CEESP du 17 décembre 2013) ; REVEAL® DX et REVEAL® XT (réunion CEESP du 14 mai 2013) ; LUCENTIS® (réunion CEESP du 13 novembre 2012)
- Avis économique : 3M Coban 2® (réunion CEESP du 17 décembre 2013)
- Travaux sur les statines (dans le cadre d'une réévaluation de classe)
- Travaux sur les hormones de croissance pour les enfants non déficitaires (avec une conclusion plaidant pour le non remboursement)

Travaux d'évaluation des technologies de santé :

- Evaluation du guidage échographique lors de la réalisation d'une anesthésie locorégionale périphérique - Rapport d'évaluation (Mis en ligne le 7/3/2014)
- Traitement des symptômes du bas appareil (Mis en ligne le 12/12/2013) : l'objectif de ce travail est d'évaluer et de comparer l'efficacité, la sécurité et le coût des techniques lasers les plus utilisées en France (photovaporisation sélective de la prostate par LASER (PVPS)) et à l'étranger (l'énucléation par LASER à l'Holmium) par rapport aux techniques classiques (la résection trans-urétrale de la prostate et l'adénomectomie par voie haute).
- Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d'évaluation (Mis en ligne le 30/10/2013) : l'objectif de cette évaluation est de préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sérique en 25(OH)D est utile.
- Place des appareils d'auto-mesure de l'INR chez l'adulte
- Travaux (en cours) sur l'imagerie cardiaque

Au titre de l'évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge :

- Jevtana®, Xtandi® et Zytiga® (cabazitaxel, enzalutamide et abiratérone) : des progrès thérapeutiques pour certains cancers métastatiques de la prostate - Fiche BUM
- Quelle place pour les agonistes dopaminergiques dans le syndrome des jambes sans repos ? - Fiche BUM
- Travaux sur les IPP - Fiche BUM.

- Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation
- Évaluation de la détection du génome des entérovirus dans le liquide céphalorachidien par amplification génique dans les suspicions de méningites virales
- Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire
- Pertinence du développement de la chimiothérapie en hospitalisation à domicile : analyse économique et organisationnelle
- Evaluation des stents actifs dans le traitement des maladies coronariennes
- Travaux sur le traitement de l'hypertension artérielle
- Travaux sur les actes inutiles en radiologie conventionnelle
- Volet médico-économique inséré dans l'évaluation médico-technique de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

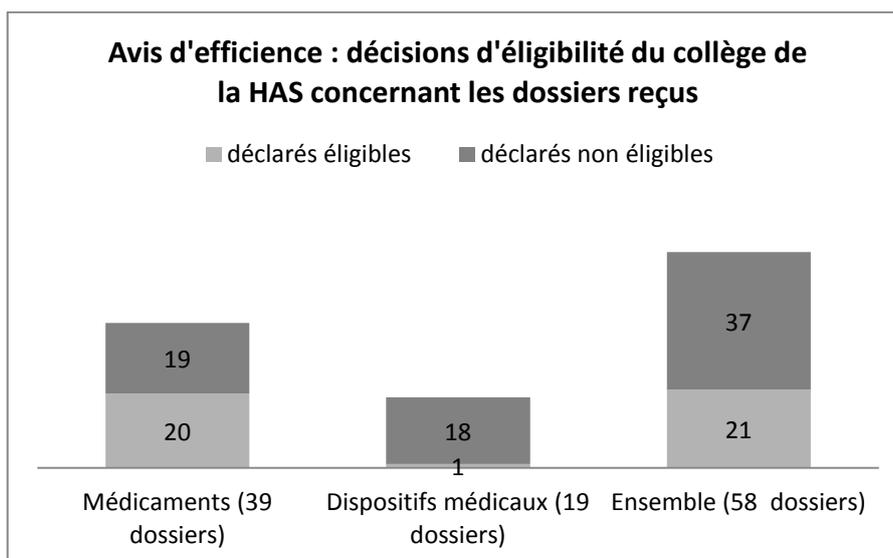
2.3 Bilan d'activité de la CEESP au titre des avis d'efficience

Sur les 58 dossiers reçus par le service SEESP⁶¹ entre octobre 2013 et fin septembre 2014 et correspondant au cadre posé par le décret d'octobre 2012 :

- 39 dossiers se rapportaient à des médicaments ; la moitié d'entre eux ont été déclarés éligibles à l'évaluation médico-économique, l'autre moitié étant déclarée inéligible en raison de l'absence « d'impact significatif » sur les dépenses d'assurance maladie ;
- 19 dossiers se rapportaient à des dispositifs médicaux ; un seul a été déclaré éligible à l'évaluation médico-économique au regard du seuil retenu par le collège pour estimer « l'impact significatif » sur les dépenses d'assurance maladie.

Au total, si un peu plus d'un tiers de l'ensemble des dossiers reçus ont été retenus comme éligibles à l'évaluation médico-économique, cette proportion masque une forte disparité entre médicaments et dispositifs médicaux : à une exception près, ces derniers échappent à la procédure d'élaboration des avis d'efficience mise en œuvre depuis 2013 (cf. graphique ci-dessous).

Graphique 3 : Décisions du collège de la HAS d'éligibilité à l'évaluation médico-économique



Source : HAS/CEESP

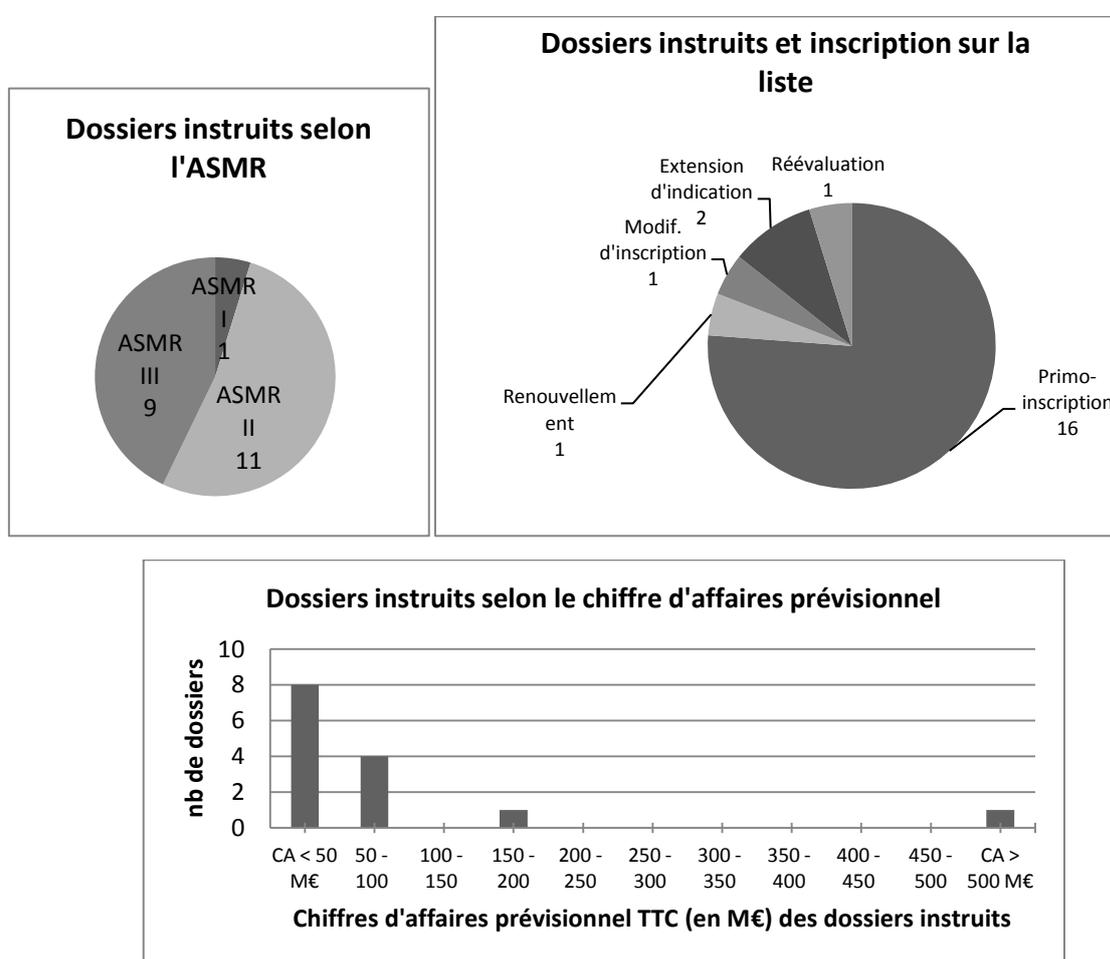
⁶¹ source : HAS / CEESP

Les 21 dossiers instruits se rapportent à des médicaments sollicitant une ASMR I pour un d'entre eux, une ASMR II pour onze d'entre eux et une ASMR III pour les neuf autres. La procédure intervient dans le cadre d'une primo-inscription pour 16 dossiers, d'une extension d'indication pour deux dossiers, d'un renouvellement pour un seul dossier, d'une réévaluation pour un autre et d'une modification des conditions d'inscription pour un dernier dossier (cf. graphiques ci-dessous).

Il convient de noter que dans sept cas sur dix, l'évaluation de la commission de la transparence n'a pas confirmé l'ASMR revendiquée de niveau I, II ou III : deux produits ont eu une ASMR IV, quatre une ASMR V et un autre, un service médical rendu (SMR) insuffisant.

Le chiffre d'affaires prévisionnel des médicaments évalués s'échelonne (inégalement réparti) de 20 M€ à plus de 500 M€.

Graphique 4 : Répartition des dossiers instruits au titre des avis d'efficience selon le niveau d'ASMR revendiqué, la vie du produit et le chiffre d'affaires prévisionnel



Source : HAS/CEESP

Fin septembre 2014, l'instruction était close et l'avis d'efficience rendu pour 10 dossiers, avec une durée moyenne d'instruction de 112 jours, intégrant dans tous les cas un temps d'échange technique avec le fabricant (durant 21 jours en moyenne).

L'échange technique répond à des interrogations du service d'évaluation (SEESP) de la HAS concernant la méthode utilisée par le fabricant, la justification de certaines hypothèses retenues (sur les données, les comparateurs, les coûts, l'efficacité, l'horizon temporel), les calculs effectués par le fabricant (notamment les analyses de sensibilité) ou l'interprétation des résultats (impact des hypothèses retenues en particulier). L'échange technique vise aussi à mobiliser des données complémentaires (données désagrégées notamment) ou encore à signaler des erreurs (écarts entre rapport et modèle).

S'agissant des 10 avis rendus entre octobre 2013 et septembre 2014, deux avis ont été formulés avec des réserves majeures, trois avec des réserves majeures et importantes, quatre avec des réserves importantes et un avec des réserves mineures.

Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR ou ICER en anglais) se situe en-deçà de 30 000 € pour trois produits ; il est supérieur à 100 000 € pour les deux autres. Deux produits avaient la particularité de solliciter non pas un remboursement mais seulement un agrément collectivité ou d'être des « produits dominants ».

II. PROCEDURE DE REMBOURSEMENT ET DE FIXATION DU PRIX DES MEDICAMENTS ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Les procédures conduisant à admettre au remboursement par l'assurance maladie des médicaments et des dispositifs médicaux, et à déterminer leur prix, sont presque identiques. Dans les deux cas, elles constituent une seconde étape après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée aux médicaments et le marquage CE (communauté européenne) obtenu par les dispositifs médicaux. Dans les deux cas elles se déroulent en deux temps.

1 L'AMM ET LE MARQUAGE CE

➤ *L'AMM pour un médicament*

L'AMM est accordée à un médicament par deux autorités publiques :

- La commission européenne, après avis favorable du comité des médicaments humains (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA) dans le cadre d'une procédure centralisée ;
 - L'ANSM, au niveau national, après avis de la commission d'AMM dans le cas d'une procédure nationale.
- *Le marquage CE pour un dispositif médical (DM)*

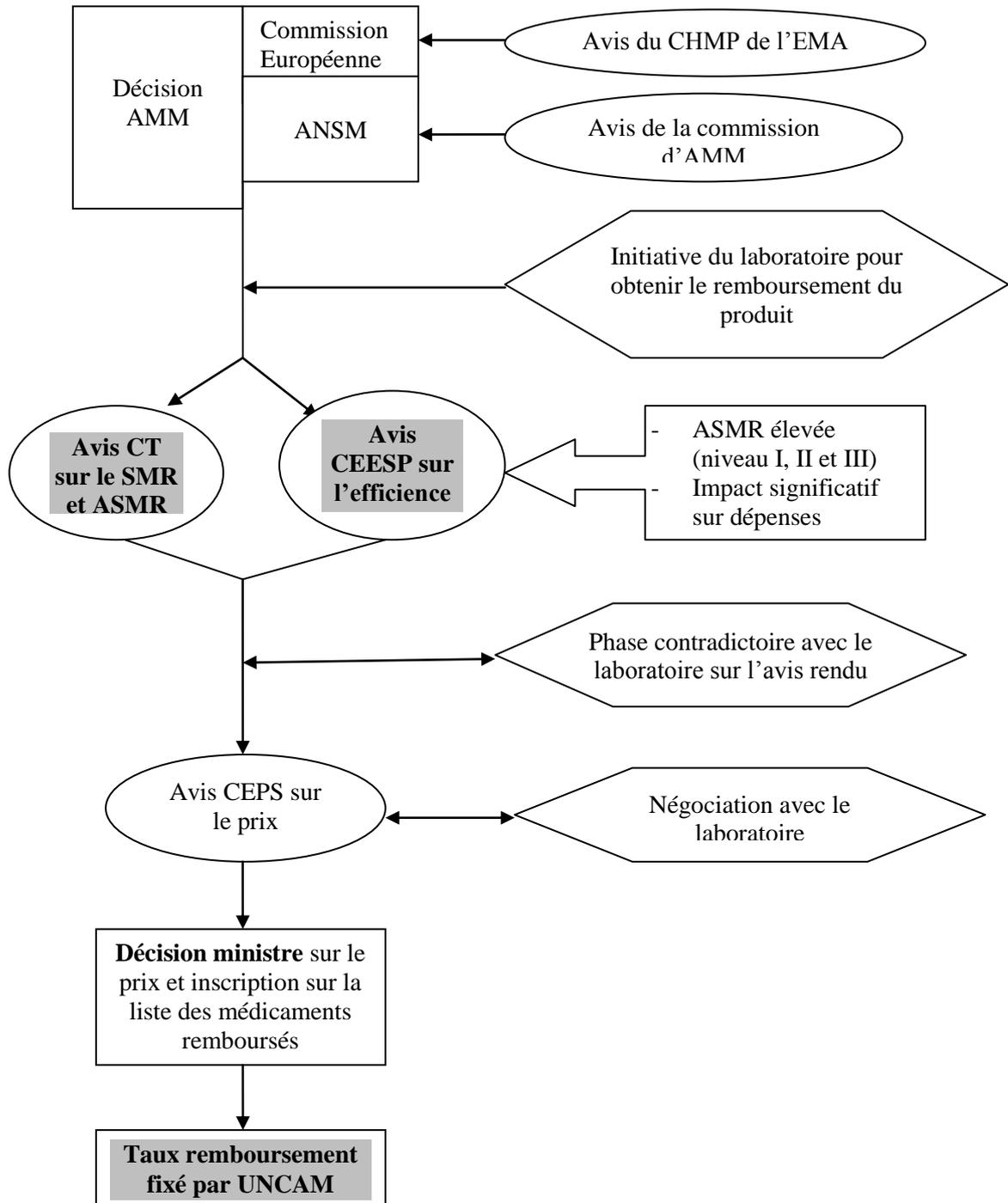
Le cadre réglementaire européen stipule que les DM peuvent être mis sur le marché s'ils se sont vus apposé un marquage CE, sous la responsabilité du fabricant qui doit faire preuve de la conformité de son dispositif avec les exigences des directives européennes.

Les DM sont classés en quatre classes de risque (faible, moyen, élevé, potentiel sérieux).

2. LE DEROULE DE LA PROCEDURE DE REMBOURSEMENT ET DE FIXATION DU PRIX POUR LES MEDICAMENTS EN PREMIERE INSCRIPTION

La procédure s'engage à la demande des laboratoires pharmaceutiques souhaitant que leur produit fasse l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie, une fois obtenue une AMM. Elle se découpe en trois phases placées chacune sous la responsabilité d'une autorité publique différente : la HAS, le ministre de la santé, l'UNCAM.

Graphique 5 : Procédure de remboursement et de fixation du prix pour les médicaments



Source : Mission

2.1 L'examen par la HAS

Deux commissions de la HAS examinent les nouveaux médicaments :

- La commission de la transparence (CT) qui se prononce sur deux questions :
 - ✓ le service médical rendu (SMR) par le produit présenté par un laboratoire pharmaceutique,
 - ✓ l'amélioration du service médical rendu (ASMR).
- La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) qui rend un avis d'efficacité, en fait une appréciation portant sur la validité de l'étude d'efficacité conduite par le laboratoire. Cet avis est produit lorsque deux conditions sont réunies :
 - ✓ L'ASMR est élevée (niveau I, II et III) ;
 - ✓ Le produit de santé est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

2.1.1 La commission de transparence (CT)

➤ *Sa mission*

La CT donne un avis sur l'inscription des médicaments sur la liste des médicaments remboursables en cas de :

- ✓ Première inscription,
- ✓ Renouvellement d'inscription (tous les cinq ans),
- ✓ Extension d'indication,
- ✓ Réévaluation programmée à la demande du ministère.

➤ *Les avis rendus*

La CT va apprécier le service médical rendu par le médicament (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). De plus, la CT contribuera au bon usage des médicaments, en assortissant ses avis d'une information scientifique sur la place des médicaments dans la stratégie thérapeutique.

La forme de l'avis rendu précisera :

- ✓ Le SMR et l'ASMR ;
- ✓ La place dans la stratégie thérapeutique ;
- ✓ L'appréciation sur les modalités d'utilisation (durée du traitement, posologies et autres indications utiles) ;
- ✓ La population cible (nombre de patients susceptibles d'être concernés).

➤ Le service médical rendu (SMR)

La question est ici de savoir si le médicament examiné a suffisamment d'intérêt pour faire l'objet d'un remboursement.

Plusieurs critères sont utilisés pour répondre à cette question :

- ✓ Le degré de gravité de l'affection traitée,
- ✓ L'efficacité du produit,
- ✓ Les effets indésirables du médicament,

- ✓ La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles,
- ✓ L'intérêt pour la santé publique.

Quatre niveaux de SMR existent : important, modéré, faible, insuffisant. Le niveau du SMR conditionne le taux de remboursement : s'il est important, le médicament est remboursé à 65 %, s'il est modéré, il est remboursé à 30 % et s'il est faible à 15 %. Enfin le médicament n'est pas remboursé si le SMR est insuffisant.

➤ L'amélioration du service médical rendu (ASMR)

La question est ici d'apprécier le progrès représenté par le médicament, par rapport aux traitements disponibles, sur les plans de l'efficacité et de la tolérance.

Cinq niveaux d'ASMR sont identifiés :

- ✓ ASMR I, dite majeure (1,4 % des ASMR en 2012, année où leur nombre était de 208),
- ✓ ASMR II, dite importante (2,4 % des ASMR en 2012),
- ✓ ASMR III, dite modérée (7,7 % des ASMR en 2012),
- ✓ ASMR IV, dite mineure (88 % des ASMR en 2012),
- ✓ ASMR V, où il y a une absence de progrès (0,5 % en 2012).

Le niveau de l'ASMR conditionne le prix des médicaments. L'accord cadre conclu entre l'Etat et le LEEM prévoit notamment qu'un médicament ayant une ASMR I à III peut bénéficier d'une garantie d'un prix européen. En revanche, mes médicaments ASMR V, qui n'apportent pas de progrès, ne peuvent faire l'objet de remboursement, que s'ils sont moins coûteux que leurs comparateurs déjà disponibles.

➤ **Sa méthode de travail**

La CT s'appuie sur les évaluations réalisées par la direction de « l'évaluation médicale, économique et de santé publique » de la HAS. Ce service assure le secrétariat scientifique et administratif de la CT. Il instruit les demandes déposées par les laboratoires. Chaque année environ 800 dossiers sont ainsi traités.

Les procès verbaux des réunions de la CT sont rendus publics⁶².

Le projet d'avis de la CT est communiqué à l'entreprise concernée qui peut demander sous les huit jours à être entendue par la commission ou adresser des observations écrites. Après prise en compte ou non de ces observations, la CT rend un avis définitif qu'il adresse à l'entreprise, au comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'UNCAM.

➤ **Sa composition**

La CT comprend :

- Vingt membres titulaires ayant voix délibérative nommés par décision du collège de la HAS pour une période de trois ans renouvelable deux fois⁶³. Ces membres sont des praticiens, médecins de plusieurs spécialités, pharmaciens, épidémiologiste ;
- six membres suppléants nommés dans les mêmes conditions que les membres titulaires ;

⁶² Article 28 de la loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament..

⁶³ Article R. 163-15 du code de la sécurité sociale.

- huit membres avec voix consultatives (directeurs d'administrations centrales ou leurs représentants, directeur de l'ANSM ou son représentant, directeurs des caisses nationales de l'assurance maladie ou leurs représentants, un représentant des organisations syndicales représentatives des fabricants de produits pharmaceutiques).

2.1.2 La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP)

2.1.2.1. Sa mission

La loi de financement de la sécurité sociale du 19 décembre 2007 a confié à la HAS, dans son article 41, la mission d'émettre « *des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prises en charge les plus efficaces* ». A cette fin, la HAS a mis en place le 1^{er} juillet 2008 une commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP).

Les missions de la HAS ont été étendues par la LFSS du 21 décembre 2011. Il est ainsi explicité que la HAS « *réalise ou valide notamment les études médico-économiques nécessaires à l'évaluation des produits et technologies de santé* ». Un décret en conseil d'Etat en date du 2 octobre 2012 (n°2012-1116), applicable un an après sa publication, précise les conditions de cette évaluation médico-économique des produits de santé.

Cette évolution législative et réglementaire a modifié le rôle de la CEESP. Avant 2012, la CEESP était chargée d'examiner les évaluations des technologies de santé et les recommandations de santé publique qui lui étaient soumises, à fin de les compléter par une analyse économique. Elle s'était ainsi engagée à réaliser dix évaluations médico-économiques par an⁶⁴. A partir de 2012, la CEESP voit son champ d'intervention s'élargir à des avis de valeur réglementaire, ayant une place dans le processus conduisant à fixer le prix des produits de santé.

La CEESP émet un avis sur l'efficacité du produit au vu de l'étude médico-économique réalisée et fournie par l'entreprise. Cette étude est requise quand deux conditions sont remplies : l'ASMR est du niveau I, II ou III, et « *le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie* ». La CEESP va valider le ratio coût-efficacité incrémental (RDCR⁶⁵) permettant de classer les produits entre eux sur le plan de leur efficacité.

2.1.2.2. Les avis rendus par la CEESP

La CEESP intervient dans deux types de situations :

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

⁶⁴ Son activité a pu être plus importante. Ainsi, en 2009, la HAS a mené dix neuf études complétant l'évaluation de l'efficacité médicale de produits, de soins ou de stratégie de santé.

⁶⁵ Ratio différentiel coût-efficacité. Il met en regard le supplément d'efficacité du produit avec le supplément de coût d'emploi. Il correspond à la notion anglaise d'ICER (incremental cost effectiveness ratio).

Cette extension du rôle de la CEESP voulue par la LFSS pour 2011, devenue réalité depuis seulement un an, risque de se faire au détriment de la première catégorie d'avis en en diminuant le nombre⁶⁶. Le projet d'étendre l'évaluation de l'efficacité des produits de santé aux ASMR 4 pourrait aggraver ce problème. En effet, si on en juge par rapport à la situation constatée en 2012 où 208 avis ont été rendus par la CT sur des ASMR, dont 88 % pour des ASMR 4, étendre à ces dernières l'évaluation de l'efficacité des produits de santé aura pour effet d'augmenter fortement l'activité de la CEESP sur ce sujet.

➤ ***Les avis rendus apportant une dimension médico-économique aux recommandations de la HAS sur le recours à des produits de santé, des technologies médicales ou des stratégies de santé***

La HAS hiérarchise ses études médico-économiques sur ces sujets en trois niveaux :

- *le premier niveau* compare deux produits pour une même indication, ayant une efficacité et une tolérance voisines, et vise à recommander le recours au moins coûteux⁶⁷. Il s'agit là au fond d'adopter une démarche de simple bon sens sur le plan économique ;
 - *le deuxième niveau* apprécie le bénéfice supplémentaire en efficacité et en tolérance apporté par un produit, au regard de l'ampleur du coût différentiel entraîné par un autre choix⁶⁸. Il s'agit là de s'interroger sur la disproportion existant entre le niveau de progrès obtenu par rapport à l'importance de l'effort collectif requis ;
 - *le troisième niveau* obéit à la même logique que le deuxième niveau, mais en étendant l'appréciation du bénéfice à des considérations dépassant la seule question de l'efficacité médicale, englobant les avantages organisationnels, sociaux, les problématiques éthiques⁶⁹.
- ***Les avis rendus sur l'évaluation médico-économique des produits de santé***
- *Les conditions d'éligibilité des produits*

Dans un premier temps, le dossier soumis à l'avis de la CEESP par une entreprise doit être déclaré recevable. Pour ce faire, la demande doit souscrire aux deux conditions citées plus haut, déterminées par les textes.

La seconde condition exigeait de définir ce qu'est « *un impact significatif sur les dépenses* ». Après concertation entre la HAS, le CEPS et les industriels, il a été décidé que l'impact sur les dépenses serait considéré comme significatif dès lors que le chiffre d'affaires annuel lié au produit était estimé égal ou supérieur à 20 M€, la deuxième année de pleine consommation pour les primo-inscription ou l'année précédent la demande pour les renouvellements.

Cette condition est aussi considérée comme remplie quand « *le produit a des incidences sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades*⁷⁰ ». Cette situation est appréciée par le collège de la HAS.

⁶⁶ Les effectifs consacrés à l'évaluation médico-économique par la HAS en 2014 sont de 9,6 équivalents temps plein. S'ajoutent à ces moyens le financement de prestataires externes pour certaines études sur des pratiques et stratégies soignantes (exemple récent du recours à un prestataire externe pour l'évaluation de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique).

⁶⁷ Exemple : la recommandation sur les inhibiteurs de la pompe à proton.

⁶⁸ Exemple : la recommandation sur les stents actifs dans le traitement des maladies coronariennes.

⁶⁹ Exemple : la recommandation sur les stratégies de dépistage de l'infection par le VIH.

⁷⁰ Lise Rochaix et Jean-Luc Harousseau. *Genèse de l'évaluation médico-économique à la HAS*. Journal de droit de la santé et de l'Assurance Maladie / N°2-2014. Page 4.

➤ *Leur logique*

La CEESP examine l'évaluation réalisée par le laboratoire sur l'efficacité de son produit. Elle établit un constat et fait une appréciation. Elle dit en substance trois choses :

- ✓ ce qu'il faut penser de la méthode utilisée par l'industriel pour mesurer l'efficacité de son produit, ses modalités d'application et ses résultats ;
- ✓ ce qu'il en est en réalité de la valeur de l'efficacité du produit, compte tenu des observations faites sur l'étude réalisée par l'entreprise ;
- ✓ ce qu'il en est du positionnement de ce produit par rapport à d'autres sur le plan de son efficacité. Ce positionnement sera avec le temps toujours plus complet, au vu des avis rendus sur de plus en plus de dossiers.

Les avis de la CEESP ne portent pas de jugement sur le niveau d'efficacité du produit examiné.

Toutefois, pour pouvoir vraiment se prononcer sur l'efficacité d'un produit, il lui faudrait disposer de références par rapport auxquelles elle pourrait situer la valeur d'efficacité du produit pour lequel un remboursement est demandé. C'est là un point extrêmement important. Il faut en effet bien distinguer deux questions :

- ✓ la valeur du rapport constitué entre le bénéfice apporté par un produit (quelle que soit la façon de le mesurer⁷¹) et son coût d'emploi. Il s'agit là d'un simple constat ;
- ✓ le jugement porté sur la valeur de ce rapport d'efficacité estimé comme étant une dépense trop élevée ou modérée ou faible.

A ce jour, contrairement à l'Angleterre, il n'a pas été fixé de seuil en France au-delà duquel cette valeur serait considérée comme trop élevée, conduisant à refuser le remboursement par l'assurance maladie. Après analyse de l'étude réalisée par l'entreprise, que le rapport d'efficacité soit, par QALY, de 15 000, 30 000, 100 000 ou 200 000€, aucun jugement n'est formulé sur le caractère éventuellement trop coûteux du produit pour la société à laquelle un remboursement est demandé. Tout au plus il peut être montré que ce niveau d'efficacité est plus élevé que pour un autre produit de la même catégorie. Cela sera d'autant plus possible que nous disposerons, avec le temps, d'un grand nombre d'évaluations de l'efficacité réalisées pour des produits de santé demandant un remboursement par l'assurance maladie.

Le coût pour la société ne s'apprécie pas sur la seule base de la valeur d'efficacité d'un produit de santé. Si ce médicament ne concerne que peu de malades, le rapport d'efficacité peut être très élevé mais la dépense globale sera faible. En revanche, un médicament à la valeur d'efficacité modérée, entraînera une dépense collective importante s'il est consommé par des centaines de milliers de personnes. Ainsi l'estimation de la valeur d'efficacité d'un produit doit être complétée par l'analyse de son impact budgétaire.

⁷¹ La CEESP utilise pour indice synthétique du bénéfice obtenu, l'année de vie permise ajustée par sa qualité (le QALY).

Un bon exemple est donné par le débat ouvert à propos de la demande de remboursement introduite au sujet d'un récent médicament antiviral⁷² contre l'hépatite C. Avant même de connaître la valeur de l'efficacité du produit, la charge pour la société est apparue très lourde, simplement en multipliant le prix réclamé par le laboratoire et le nombre de malades potentiellement bénéficiaires, donc en appréciant le seul impact budgétaire susceptible d'être entraîné par l'emploi de ce produit. La commission de la transparence de la HAS a restreint les indications, ce qui permet d'alléger le montant de la facture, en édictant une recommandation limitant la prescription de ce nouveau médicament aux cas les plus sévères⁷³. Malgré cela, la dépense reste encore très importante, estimée pour les 25 000 personnes concernées à près de 2 Md€, soit 8 % du budget annuel du médicament en France. Comme le souligne le directeur général de la CNAMTS dans un article du journal « Le monde » en date du 9 juillet 2014, « *il faut hiérarchiser et traiter ceux qui ont le plus besoin de l'être...mais sélectionner les patients et attendre l'aggravation de leur pathologie pour les soigner, c'est discutable.* ». La pression est donc forte pour étendre la prescription à des stades peu évolués de la maladie entraînée par l'infection du virus de l'hépatite C. Des autorités scientifiques⁷⁴ auront beau expliquer que le plus souvent cette infection a des conséquences peu graves et est peu transmissible, que le plus raisonnable serait donc de réserver ce médicament aux cas les plus graves, le moyen de prévenir tout risque de complication fatale existant, la demande d'élargir le plus possible la prescription de ce nouvel antivirus sera très forte.

Impact budgétaire et valeur de l'efficacité ont partie liée bien sûr. Au vu d'un impact budgétaire considéré trop élevé, une baisse du prix du produit sera recherchée qui aura pour effet d'abaisser la valeur d'efficacité. Et inversement.

La HAS a prévu de demander une estimation de l'impact budgétaire prévisible aux entreprises produisant une évaluation de l'efficacité de leur produit soumise à l'avis de la CEESP. Mais cette information est actuellement optionnelle et rarement apportée car elle n'est pas demandée dans le guide méthodologique de la HAS. Toutefois, les méthodes économiques permettant de déterminer l'impact budgétaire d'un produit manquent encore de robustesse⁷⁵, contrairement à celles utilisées pour déterminer la valeur d'efficacité. En tout cas, c'est aujourd'hui le CEPS, chargé de négocier le prix, qui estime l'impact budgétaire probable, au vu des avis de la CEESP sur la valeur d'efficacité du produit et de la CT déterminant l'ASMR et la population-cible.

➤ *Leur forme*

L'avis de la CEESP prendra la forme de réserves portées ou pas sur l'évaluation médico-économique produite par l'entreprise.

Ces réserves sont formulées sur différents points particulier de l'évaluation examinée. Elles peuvent être de trois natures :

- ✓ mineure ;
- ✓ importante ;
- ✓ majeure.

Une seule réserve majeure suffit à déclarer que ne peut être portée une appréciation valable sur la valeur d'efficacité du produit pour lequel un remboursement est demandé. Cette situation conduit ensuite le CEPS à pouvoir fixer un prix éventuellement inférieur au plafond européen malgré une ASMR I à III.

⁷² Le Sovaldi® (Sofosbuvir) produit par l'entreprise américaine Gilead.

⁷³ Malades ayant développé une cirrhose (stade F4) ou ayant atteint le stade de fibrose hépatique sévère (stade F3).

⁷⁴ Voir l'article du Professeur Jean-François BERGMANN dans le journal « Libération » Mercredi 16 juillet 2014.

⁷⁵ La difficulté tient à la question de l'estimation des impacts dans le temps, pour des populations forcément différentes.

Plusieurs réserves importantes ne font pas au total une réserve majeure. Les réserves ne sont pas cumulatives.

2.1.2.3. Sa méthode de travail

La CEESP comprend deux sous-commissions techniques :

- ✓ La sous-commission « économie » (composée exclusivement d'économistes) ;
- ✓ La sous-commission « sciences humaines et sociales ».

Les réunions plénières de la CEESP sont précédées d'un examen des sujets à traiter en sous-commission. La réunion plénière examine une proposition d'avis vu en sous-commission.

Le travail de la CEESP, pour les avis rendus dans le cadre de l'appréciation de l'efficacité d'un produit de santé pour lequel un remboursement a été demandé, s'appuie sur trois types de fondations :

- un cadre de référence destiné à apprécier la valeur scientifique des évaluations médico-économiques. Il a pris la forme d'un document intitulé « *Choix méthodologiques pour l'évaluation médico-économique à la HAS* », publié en 2011. Il est bien sûr public. Il renseigne les industriels sur les attentes de la HAS vis-à-vis des modèles d'évaluation qu'ils peuvent utiliser pour apprécier la valeur d'efficacité de leur produit ;
- une organisation délibérative reposant sur un examen en sous-commission technique des dossiers d'évaluation, avant leur discussion au sein de la commission plénière qui donnera son avis ;
- un examen du seul dossier déposé par l'industriel. La CEESP ne construit pas de nouveau modèle économique.

La procédure formalisée et publique comprend quatre étapes :

- la réception du dossier dont le bordereau de dépôt, obéissant à un modèle accessible sur le site internet, est examiné par le collège de la HAS afin de déterminer son éligibilité à une évaluation médico-économique ;
- l'analyse méthodologique du modèle médico-économique utilisé par le laboratoire, avec possibilité de poser des questions à l'industriel auxquelles celui-ci peut répondre par écrit ou en demandant à être auditionné. Cette analyse est réalisée par un chef de projet membre de la direction de « *l'évaluation médicale, économique et de santé publique* » de la HAS, avec le soutien d'un membre de la sous-commission « *économie* » de la CEESP ;
- la rédaction d'un projet d'avis et sa validation par la CEESP ;
- Un avis définitif rendu au vu des observations éventuelles de l'industriel, et adressé au CEPS.

Le délai de traitement d'un dossier, c'est-à-dire son examen par la CT et la CEESP, est de 90 jours à compter de sa date de réception par la HAS.

L'avis du CEESP n'est rendu public sur le site internet de la HAS qu'après qu'ait été prise la décision du CEPS sur le prix du produit de santé.

2.1.3 Les questions posées par ce dispositif d'avis établis sous la responsabilité de la HAS

- *Le raisonnement sur le bon niveau de remboursement d'un produit de santé est construit en isolant ses étapes*
 - Un double avis rendu par la HAS, au terme de deux procédures séparées, pour répondre à deux questions liées

La CT et la CEESP déroulent leurs procédures respectives d'examen et d'avis de façon parallèle. La première va se prononcer sur le bénéfice clinique du produit ; la seconde sur la valeur de son efficacité. Cette répartition des tâches conduit forcément à des travaux redondants, avec des conclusions potentiellement contradictoires, d'autant plus que la HAS a souhaité séparer le plus strictement possible les activités de ces deux commissions.

Bien que l'article L. 161-37 du code de sécurité sociale qui crée la CEESP prévoit qu'elle est « *distincte des commissions mentionnées aux articles L. 5123-3 du code de la santé publique et L. 165-1 du présent code* », il serait plus logique de traiter dans un continuum, au sein d'une seule et même commission, les deux questions liées de l'intérêt d'un produit et de son efficacité. La crainte de voir des considérations économiques parasiter l'analyse de l'intérêt d'un produit de santé explique que cette logique ne soit pas suivie. Mais la crainte inverse existe tout autant, celle de voir les approches économiques étouffées au sein d'une commission plus large dominée par l'importance à accorder à l'efficacité clinique des produits.

- Une distinction entre l'avis d'efficacité et l'estimation de l'impact budgétaire lié à l'emploi du produit

L'avis d'efficacité rendu par la CEESP peut aider le CEPS à négocier à la baisse un prix avec les industriels, dès lors que le rapport coût-efficacité apparaît élevé comparativement à d'autres produits.

En revanche, il ne permet pas d'apprécier la « soutenabilité » de l'impact budgétaire attendu, puisqu'il n'aborde pas forcément ce sujet. Cette estimation de l'impact budgétaire sera faite par le CEPS, au vu des conclusions de la CT sur la population-cible. Il serait quand même plus simple que la même commission soit chargée d'apprécier le positionnement d'un produit par rapport aux deux paramètres qu'il importe de connaître pour négocier son prix, à savoir sa valeur d'efficacité et l'impact budgétaire de son emploi.

- *Une appréciation de l'intérêt d'un produit de santé décomposée en deux questions séparées*

La distinction entre SMR et ASMR ne simplifie pas la compréhension de la démarche menée pour apprécier l'intérêt au remboursement d'un produit de santé. Des travaux sont en cours pour leur substituer un critère unique : « *l'index thérapeutique relatif* » (ITR)⁷⁶.

2.2 Une décision sur le prix prise par le ministre de la santé

Selon les termes de l'article 4 de la convention cadre passée avec les industriels, le niveau de prix « *ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables...* », dès lors que le produit de santé a obtenu une ASMR de niveau I à III et une absence de réserve majeure de la part de la CEESP sur la validité de son étude d'efficacité. L'intérêt du laboratoire est donc que ces deux conditions soient réunies, afin d'éviter que le prix puisse être fixé en dessous de la valeur plancher retenue au niveau européen.

⁷⁶ Voir le rapport IGAS de Muriel Dahan sur la « *révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie. Analyse de l'index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS* ». Mission d'appui à la DSS. 2013-099R. Octobre 2013.

Après avis du CEPS, le ministre de la santé fixe le prix du produit de santé. Au préalable, le CEPS mène des négociations avec l'industriel dont le déroulé peut se révéler complexe. Les résultats de l'évaluation médico-économique réalisée par la CEESP ont une place dans les arguments qui sont au cœur de cette négociation. Mais il est difficile d'en apprécier aujourd'hui l'importance exacte, alors que nous ne disposons d'aucun recul, aucun prix n'ayant été fixé aujourd'hui en application de cette nouvelle procédure donnant une place à l'évaluation de l'efficacité⁷⁷.

On peut penser qu'au début, connaître la valeur d'efficacité du produit incitera à faire preuve de modération dans la revendication d'un prix. Le déroulement des négociations menées en possession d'un avis d'efficacité semble aller dans ce sens. A plus long terme, au fur et à mesure des dossiers traités, une base documentaire existera et permettra de faire des comparaisons. Aussi, il sera utile de constituer au niveau du CEPS une base de données permettant d'appuyer les négociations à venir sur des comparaisons possibles avec les situations et les décisions passées.

Une fois le prix déterminé, le produit de santé est inscrit par décision ministérielle sur la liste des spécialités remboursables.

2.3 Une décision sur le taux de remboursement prise par l'UNCAM

Le taux de remboursement retenu par l'UNCAM est fonction du niveau de SMR attribué au produit de santé :

- SMR important, donnant lieu à un remboursement à 65 % ;
- SMR modéré, donnant lieu à un remboursement à 30 % ;
- SMR faible, donnant lieu à un remboursement à 15 %.

Un SMR insuffisant ne donne lieu à aucun remboursement.

3. LA REEVALUATION DE L'INSCRIPTION DES MEDICAMENTS SUR LA LISTE DES MEDICAMENTS REMBOURSES ET DE LEURS TARIFS

Il est prévu par les textes⁷⁸ que lors du renouvellement d'inscription d'un médicament sur la liste des médicaments remboursables⁷⁹, une évaluation médico-économique ait lieu, dans les mêmes cas que pour les primo-inscriptions (ASMR I, II ou III ; et impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie). Mais rien n'empêche par ailleurs cette commission de s'autosaisir à tout moment, comme elle l'a déjà fait pour les statines et les inhibiteurs de la pompe à protons.

Quant à l'accord cadre établi entre le CEPS et les entreprises du médicament en date du, 5 décembre 2012, il prévoit dans son article 4 que « *les prix et les clauses afférentes peuvent être révisés à la demande de l'entreprise ou à celle du comité* ». Les motifs de cette demande énumérés dans cet accord cadre ne sont pas limitatifs, puisque ceux qui sont listés sont précédés de la mention « *en particulier* ». Le CEPS peut donc réclamer une réévaluation de l'efficacité d'un médicament à une date rapprochée, dans le cadre de la négociation qu'il conduit avec un industriel sur le prix de son produit de santé.

⁷⁷ Cinq avis ont été pour l'instant adressés au CEPS et la première décision sur le prix devrait intervenir cet automne 2014.

⁷⁸ Décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. Article 2.

⁷⁹ Ce renouvellement d'inscription a lieu tous les cinq ans. Article R. 163-2 du code de la sécurité sociale.

Pour les renouvellements d'inscription, les études médico-économiques nécessaires réclameront du temps. Il serait sage de réclamer de tels travaux avant d'être trop près de l'échéance des cinq ans. Car alors, pris par le temps, le risque serait grand que de telles réévaluations de l'inscription d'un médicament au remboursement soient très succinctes, peu rigoureuses, voire inexistantes, ne s'appuyant pas en tout cas sur les résultats d'une réévaluation de l'efficacité faite alors en situation d'usage. Force est aujourd'hui de constater que le processus de réévaluation n'a pas été défini, ce qui fait peser les plus grands doutes sur la réalité à venir de ces remises en question périodiques des remboursements et des tarifs voulues par les textes.

4. LE CAS PARTICULIER DES MEDICAMENTS INNOVANTS UTILISES EN ETABLISSEMENT DE SANTE

Les médicaments considérés comme innovants par la CT, bénéficiant d'une ASMR de I à III, délivrés par les établissements de santé, peuvent être inscrits sur « la liste en sus », autorisant leur remboursement en plus de la facturation T2A.

La décision de l'inscription d'un produit de santé sur « la liste en sus » relève du conseil de l'hospitalisation.

5. LA PROCEDURE D'ADMISSION AU REMBOURSEMENT ET LA FIXATION DU PRIX DES DISPOSITIFS MEDICAUX

La procédure suivie pour l'évaluation médico-économique des dispositifs médicaux est assez proche de celle voulue pour les produits de santé. L'équivalent de la CT est ici une autre commission : la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS).

5.1 La mission de la CNEDiMTS

La CNEDiMTS est chargée de donner un avis sur le remboursement par l'assurance maladie et le bon usage des dispositifs médicaux (DM) et des technologies de santé. Elle participe aussi à l'évaluation des actes professionnels en vue de leur inscription ou de leur radiation à la nomenclature des actes⁸⁰ (depuis 2010) quand un dispositif médical y est associé.

Trois procédures sont mises en place sur la base de cette mission générale confiée à la CNEDiMTS.

➤ *L'évaluation d'une technique de santé et d'un acte professionnel*⁸¹

Une telle évaluation peut se faire à la demande de l'UNCAM, du ministère de la santé, des sociétés savantes, des associations d'usagers agréés. Elle est inscrite au programme de travail annuel de la HAS.

La CNEDiMTS prépare un avis transmis aux « décideurs » et mis en ligne sur le site de la HAS.

⁸⁰ Classification commune des actes médicaux (CCAM), nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), nomenclature générale des actes professionnels (NGAP).

⁸¹ Une technologie de santé, ou un acte professionnel, est identifiée par la HAS comme étant « un geste réalisé par un professionnel de santé...clinique ou technique, en pouvant avoir recours à du matériel (équipement, ancillaire) dans un but de diagnostic, de prévention, de traitement ou de rééducation. ».

➤ ***La demande d'inscription d'un DM à la LPPR sous forme de description générique***

La CNEDiMTS est chargée de définir des lignes génériques de catégories de produits ayant les mêmes indications et les mêmes spécifications techniques. La prise en charge de ces DM et donc l'inscription sur la LPPR est une auto-inscription réalisée par l'industriel. L'avis de la CNEDiMTS n'est pas requis. Ce mode de prise en charge par l'assurance maladie concerne la très grande majorité des DM.

➤ ***La demande d'inscription d'un DM à la LPPR sous forme de marque ou de nom commercial***

Il s'agit de DM présentant un caractère innovant et/ou dont « *l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique, ou le contrôle des spécificités techniques nécessitent un suivi particulier* ». L'avis du CNEDiMTS est ici requis pour l'inscription à la LPPR. Il est transmis au CEPS et au ministre, pour décision d'inscription sur la LPPR et tarification.

5.2 Les avis rendus par la CNEDiMTS

La CNEDiMTS rend, pour les DM, un avis sur les demandes d'inscription ou de renouvellement d'inscription tous les cinq ans sur la liste des produits et des prestations remboursables (LPPR).

➤ ***La forme de l'avis rendu***

Entre la CT compétente sur les médicaments et la CNEDiMTS sur les DM, un parallélisme des formes données aux avis a été recherché. Dans le cas des DM, deux types d'avis sont en effet rendus sur :

- le service attendu (SA).

Le SA est un service clinique. Il se mesure au degré d'amélioration clinique de l'état du patient. Il est évalué à partir de trois critères :

- ✓ la mesure du rapport bénéfices/risque
 - ✓ la place du DM dans la stratégie thérapeutique
 - ✓ l'intérêt du DM sur le plan de la santé publique (critère d'interprétation pas toujours très clair, comme pour les médicaments examinés par la CT).
- l'amélioration du service attendu (ASA)

Elle est réalisée en référence à un comparateur qui peut être un autre DM, mais pas forcément, ou par comparaison avec une absence de traitement existant.

Comme pour l'ASMR, il y a 5 niveaux d'ASA : majeure, importante, modérée, mineure, absente.

Si nécessaire, l'avis de la CNEDiMTS sur le SA et l'ASA est complété par des recommandations sur les conditions de prescription et d'emploi du DM. Cet avis indiquera notamment la population cible.

➤ ***L'activité***

En 2011, la CNEDiMTS a reçu 199 demandes d'évaluation. Elle en a examiné 151 (100 premières inscriptions, 20 renouvellements d'inscription, 30 modifications des conditions d'inscription, et une radiation). Elle a rendu 149 avis.

5.3 La méthode de travail de la CNEDiMTS

Le travail d'évaluation de la CNEDiMTS est constitué à partir de trois composantes :

- analyse d'un dossier de demande adressé par le fabricant ;
- Etude de la littérature, notamment quand il s'agit d'une catégorie de produits non encore évaluée par la CNEDiMTS ;
- recours, si besoin, à l'expertise d'un professionnel externe.

L'ensemble de cette évaluation est conduit par un chef de projet du service d'évaluation des dispositifs de la HAS.

5.4 La composition de la CNEDiMTS

La CNEDiMTS est composée de :

- 19 membres (15 titulaires et quatre suppléants) nommés par le collège de la HAS pour une durée de trois ans renouvelable deux fois (comme pour la CT). Le président de la CNEDiMTS est nommé parmi les membres du collège de la HAS. Les membres titulaires du CNEDiMTS sont pratiquement tous, à l'exception d'un méthodologiste, des médecins spécialistes. Il n'y a pas d'économiste, comme dans la CT ;
- Neuf membres ayant une voix consultative, représentant la DSS, la DGS, la DGOS, l'assurance maladie, l'ANSM, des industriels et prestataires de services ;
- Quatre membres consultatifs représentant les usagers.

5.5 L'examen par la CEESP

Le seuil d'éligibilité de 20 M€ du chiffre d'affaire de l'entreprise appliqué par le collège de la HAS, pour réclamer une évaluation médico-économique n'est pas adapté à la situation des dispositifs médicaux.

En effet, le marché des dispositifs médicaux n'est pas du même ordre de grandeur que celui des médicaments. Pour autant, compte tenu de la rapidité des évolutions technologiques et de la forte croissance de ce secteur, une approche médico-économique sur les dispositifs médicaux contribuerait à mieux éclairer le décideur. Or à ce jour, seul un dispositif médical sur les 19 dossiers déposés a fait l'objet d'un examen par la CEESP.

Aussi, la mission recommande d'adopter un seuil plus bas, par exemple 10 M€, pour les dispositifs médicaux.

5.6 Les conditions de fixation des tarifs pour les DM

De manière générale, les conditions d'inscription à la LPPR, des tarifs et des prix pour les DM dépendent de l'application de trois règles :

- les DM ne présentant ni SA ni ASA et n'apportant pas non plus d'économie dans le coût du traitement pour l'assurance maladie, voire susceptible d'entraîner des dépenses injustifiées, ne peuvent pas être inscrits à la LPPR et a fortiori bénéficier d'un remboursement (article R. 165-4 du code de la sécurité sociale) ;
- la détermination des tarifs *« tient compte principalement du service attendu ou rendu et de l'amélioration éventuelle de celui-ci, le cas échéant des études complémentaires demandées, des tarifs et des prix des actes, produits et prestations comparables inscrits sur la liste, des volumes de ventes prévus et des conditions prévisibles et*

réelles d'utilisation » (article R. 165-14 du code de la sécurité sociale). Les études sur l'efficacité de la DM ne sont pas requises, mais elles ne sont pas interdites. En règle générale elles ne sont pas demandées (un cas contraire cependant mérite d'être cité, celui de l'évaluation des stents actifs réalisée par la HAS et ayant conduit à réviser les tarifs de ces dispositifs médicaux) ;

- la fixation des prix et des marges des produits et prestations pris en charge par l'assurance maladie « *tient compte de l'évolution des charges, des revenus et du volume d'activité des praticiens ou entreprises concernés* ».

Au total, un DM est inscrit sur la LPPR surtout à partir d'une analyse bénéfice risque ne prenant pas en considération à ce jour un avis d'efficacité et en appréciant que de façon très approximative l'impact budgétaire. Le prix entraînant un remboursement par l'assurance maladie est surtout calculé en prenant en compte la tarification de DM comparables et le coût que l'emploi de ce DM représentera pour le professionnel de santé et pour l'assurance maladie.

6. LE CAS PARTICULIER DES VACCINS

6.1 Cadre juridique

Le comité technique des vaccinations (CTV), désormais rattaché au Haut conseil de la santé publique (HCSP), a été créé par l'arrêté du 27 décembre 1985. Il est chargé d'élaborer la stratégie vaccinale en France. Ses missions sont rappelées dans l'encadré suivant.

Missions du comité technique des vaccinations (arrêté du 1^{er} février 2011)

- 1° Assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins ;
- 2° Elaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études bénéfice-risque individuel et collectif et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées ;
- 3° Proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales pour la mise à jour du calendrier vaccinal.

Sa composition a été modifiée à de nombreuses reprises⁸². Il est actuellement composé de 20 personnalités qualifiées (dont un économiste de la santé) et de 13 membres de droit⁸³. Ses membres sont désignés par un jury présidé par le président du HCSP pour un mandat de trois ans, renouvelable. Le président du CTV est élu parmi les membres du comité.

C'est l'arrêté du 12 novembre 1997 qui a introduit les évaluations médico-économiques dans les travaux de ce comité : le CTV « *élabore la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études sur le rapport bénéfice-risque et le rapport coût-efficacité des mesures envisagées* ». Ce principe a ensuite été constamment renouvelé dans les arrêtés suivants. Les vaccins sont ainsi les premiers médicaments à avoir fait l'objet d'une évaluation médico-économique en France.

⁸² Arrêté du 12 décembre 1988, arrêté du 12 novembre 1997, arrêté du 26 novembre 2001, arrêté du 8 janvier 2002, arrêté du 18 septembre 2007 et arrêté du 1^{er} février 2011

⁸³ Deux représentants du directeur central du service de santé des armées, le directeur général de l'action sociale ou son représentant, le directeur général de l'enseignement scolaire ou son représentant, le directeur général de la santé ou son représentant, le directeur de la sécurité sociale ou son représentant, le directeur de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ou son représentant, le directeur général du travail ou son représentant, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité des médicaments ou son représentant, le directeur général de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé ou son représentant, le directeur général de l'Institut de veille sanitaire ou son représentant ; le directeur de la Haute Autorité de santé ou son représentant et le président du Conseil national de l'ordre des médecins ou son représentant.

Ce statut particulier des vaccins, et notamment l'existence d'un comité spécifique chargé de leur évaluation, est justifié par le bénéfice collectif des vaccins, ce qui n'est pas le cas des autres médicaments. Il faut donc déterminer leur plus-value populationnelle en vue d'élaborer des recommandations vaccinales et de décider ou non de leur prise en charge par la collectivité. Ce choix d'une évaluation spécifique des vaccins, séparée de celle des autres médicaments, a été également fait par d'autres pays européens.

Toutefois, dans la mesure où la majorité des nouveaux vaccins qui arrivent désormais sur le marché ont avant tout un bénéfice individuel direct (comme c'est le cas par exemple pour le vaccin anti-HPV ou celui contre le zona), on peut s'interroger sur le maintien de ce processus spécifique.

L'évaluation des vaccins en Angleterre

Il y a deux catégories de vaccins en Angleterre :

- Certains programmes sont nationaux et conduits par le *NHS England*.
- D'autres programmes ont été transférés aux autorités locales, comme par exemple pour la vaccination contre l'hépatite B). Dans ce cas, l'agence *Public Health England (PHE)* écrit les spécifications qui sont reprises dans les contrats avec les autorités locales.

C'est un comité spécialisé, le *Joint Committee on Vaccination & Immunisations (JCVI)* qui dépend de l'agence PHE créée en 2013 par le *Health and Social Care Act 2012*, qui est chargé de l'évaluation des vaccins. Il s'agit d'une institution distincte du NICE pour des raisons historiques.

Ce comité existe depuis les années 60 et est composé de 15 membres, essentiellement des universitaires et des professionnels de santé, mais également de représentants des autorités locales de santé et des citoyens. Son avis est contraignant depuis 2009, c'est-à-dire qu'un avis positif oblige le NHS à suivre ses recommandations.

La décision en matière de recommandation vaccinale est également basée sur une **évaluation médico-économique** mais, contrairement aux pratiques adoptées par le NICE, celle-ci n'est pas conduite avec un modèle proposé par l'industriel, mais réalisée par des universitaires pour le compte du JCVI. Une mutualisation de certains modèles existe avec quelques pays européens dont la France, mais ce n'est pas encore formalisé.

Jusqu'à une période récente, le JCVI appliquait la méthodologie médico-économique du NICE. Son rattachement il y a 2 ans à PHE a conduit à monter un groupe de travail pour préciser les spécificités de l'évaluation des vaccins. Le JCVI a alors décidé d'utiliser un **seuil pour la décision de prise en charge de 20 000 £/QALY** (soit 25 000€ /QALY), et non pas un intervalle comme le NICE. Il a décidé aussi de produire une **analyse de sensibilité des prix**.

Son comparateur n'est pas forcément une autre stratégie de prévention. Ainsi par exemple, pour le vaccin HPS, le JCVI n'a pas produit initialement de comparaison avec le dépistage par frottis cervico-utérin, car c'est une autre commission qui est chargée du dépistage et qui fait peu d'évaluation médico-économique. Mais il s'apprêterait à le faire.

Ses recommandations sont publiées, mais la démarche est moins transparente que celle du NICE. Il n'y a pas de consultations publiques sur ses projets, mais une discussion avec les principales parties prenantes est engagée.

Les recommandations sont mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution des données épidémiologiques et des publications.

La prise en charge financière des vaccins fonctionne de manière différente de la France.

L'Etat fait des **appels d'offre** dans le cadre de campagnes de vaccination, ce qui lui permet d'avoir des prix compétitifs.

Les autorités sanitaires anglaises se servent de l'analyse de sensibilité pour guider la négociation de l'appel d'offre et en contrepartie, elles s'engagent à ne pas communiquer sur le prix. Ainsi, l'avis du JCVI qui est publié avant la négociation est en général un avis « conditionnel à un prix qui rende le vaccin coût-efficace », sans qu'il soit fait une mention explicite à un chiffre.

Jusqu'à présent, ils sont toujours arrivés à respecter cette condition. Mais ils sont actuellement confrontés à un cas plus compliqué d'un vaccin qui risque de ne finalement pas être pris en charge par le NHS, malgré une recommandation positive, car la négociation en cours ne permet pas d'aboutir à un prix qui le rende coût-efficace.

Il y a ensuite 2 modalités de mise en œuvre de la vaccination. Les autorités locales ont le choix entre ces modalités :

➤ Elle peut être effectuée par les **médecins généralistes** :

C'est une vaccination organisée : ils ont un système d'alerte et d'appel qui se base sur la liste des patients inscrits auprès du généraliste. Jusqu'en 2004, le NHS donnait, au sein de la capitation, une certaine somme aux généralistes pour réaliser l'ensemble des vaccinations sous réserve d'un certain taux de couverture pour chaque vaccin. Désormais, les nouveaux vaccins sont facturés à l'acte, sur la base de 7,64£ / vaccins, ce qui est assez rentable pour les médecins car ce sont les infirmières des cabinets médicaux qui font ces vaccinations.

Lorsque la vaccination est réalisée, le généraliste renseigne son système d'information, ce qui permet ensuite aux autorités locales et à PHE de réaliser des tableaux de bord. Le suivi est parfois hebdomadaire comme pour la grippe saisonnière.

Pour les enfants, il existe un 2^e service de rappel, sorte d'équivalent de la PMI.

➤ Elle peut être effectuée en **milieu scolaire**. C'est le cas par exemple de la vaccination contre le méningocoque C ou HPV.

Les taux de couverture sont bons : pour la campagne 2013/2014, ils étaient par exemple de 87,2% pour la vaccination HPV (2 doses) et de 73,2 % pour la vaccination contre la grippe chez les plus de 65 ans.

6.2 Le fonctionnement du CTV

Le CTV peut soit être saisi par la DGS, soit s'autosaisir d'un sujet.

La législation européenne prévoit que chaque vaccin disposant d'une AMM doit être utilisé selon les recommandations vaccinales nationales en vigueur. Ainsi, dès qu'un nouveau vaccin arrive sur le marché ou en cas de modification d'une AMM, le CTV doit faire des recommandations. L'ANSM étant membre du CTV, elle informe le bureau dès qu'un vaccin est examiné par le *committee for human medical products* (CHMP).

Le bureau du CTV, composé du président, du vice-président, de 2 personnalités qualifiées du CTV, d'un représentant de l'InVS, de l'ANSM et du secrétariat général du HCSP⁸⁴, décide alors de la mise en place d'un groupe de travail ad hoc et de sa composition. Il rédige la lettre de mission à destination du groupe de travail qui précise s'il y aura ou non une étude médico-économique (ce n'est en effet pas systématique, *cf. infra*) ainsi que les délais de remise du rapport et du projet de recommandations.

⁸⁴ Le président de la commission des maladies transmissibles du HCSP est également un invité permanent.

Le groupe de travail est composé de membres du CTV, de l'InVS, de l'ANSM et de personnalités extérieures. Il n'y a pas de représentant des usagers pour le moment ni de représentant de l'industrie pharmaceutique.

Il débute ses travaux avant même l'obtention de l'AMM sur la base du dossier envoyé à l'EMA. Il valide ensuite les hypothèses du modèle économique, discute les résultats et rédige l'avis qui est soumis au CTV.

Par la suite, le bureau du CTV réalise une veille en lien avec l'ANSM. Si le CTV doit mettre à jour certaines recommandations, il reconstitue un groupe de travail. Cette mise à jour est régulière et nécessaire car de nouvelles données peuvent venir modifier les recommandations émises. Ainsi par exemple les réserves du CTV concernant le vaccin Rotarix® sont tombées entre 2007 et 2013 en raison de nouvelles données favorables recueillies en vie réelle. A l'inverse, une étude belge récente démontre qu'on ne touche pas la vraie population cible pour la vaccination anti-HPV, à savoir les jeunes filles à risque de ne pas se faire dépister par la suite régulièrement. Si ces données se confirment, cela pourrait remettre en cause la recommandation sur la vaccination afin de renforcer la place du dépistage organisé.

Pour le reste de ses travaux, le CTV est organisé en groupes de travail thématiques permanents (comme par exemple pour la grippe, le méningocoque ou le papillomavirus). Ces groupes s'autosaisissent autant que de besoin, en fonction des évolutions et des réévaluations de la commission de transparence.

6.3 Le CTV a recours à un modèle économique propre

Pour établir ses recommandations en matière de politique vaccinale, le CTV a besoin de comparer différentes stratégies de prévention, à la fois en termes d'efficacité que de coûts pour la collectivité.

Le CTV examine les études produites par l'industriel. Il travaille en amont avec les firmes afin que leur modèle médico-économique soit le plus adapté possible à ses besoins. Le dialogue est possible et a lieu.

Mais pour analyser l'apport et la place d'un nouveau vaccin, le CTV peut être amené à le comparer à des stratégies non médicamenteuses. Ainsi, par exemple, l'efficacité du vaccin anti-HPV a été comparée à celle du dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin. Ce type de comparaison apparaît rarement dans le dossier déposé par l'industriel qui est plus dans une logique de comparaison à d'autres produits voire à l'absence d'intervention. Il peut aussi s'agir d'évaluer une stratégie de rattrapage afin de déterminer les cohortes pour lesquelles ce rattrapage présente un intérêt de santé publique.

Il est donc du ressort de la puissance publique de construire son propre modèle médico-économique ou d'adapter les modèles existants en y intégrant des données épidémiologiques françaises. Les autres pays européens (Angleterre et Allemagne⁸⁵ notamment) fonctionnent de la même façon.

Les critères déterminant la nécessité de réaliser une évaluation médico-économique ad hoc ne sont pas formalisés par le CTV. Cette pratique a débuté dès la fin années 80, à l'occasion de l'arrivée du vaccin contre *Hemophilus influenzae* et du ROR (rougeole-oreillons-rubéole). Depuis 1997, elle est devenue systématique pour l'examen d'un nouveau vaccin devant faire l'objet d'une recommandation en population générale. En revanche, elle n'est pas toujours réalisée pour des vaccins destinés à des populations très ciblées.

⁸⁵ En Allemagne, l'équivalent du CTV est positionné au sein du Koch Institute et c'est cet institut qui finance la réalisation des études médico-économiques.

Le CTV n'a pas établi de guide méthodologique propre, mais fait référence à celui de la HAS depuis qu'il existe.

Jusqu'à une période récente, l'InVS s'est chargé de la réalisation de ces études médico-économiques. Il réalisait en interne l'impact épidémiologique d'une vaccination et sous traitait la partie économique à des laboratoires de recherche en santé publique. Avec les restrictions budgétaires sur l'ensemble des opérateurs de l'Etat, l'InVS refuse désormais de financer ces études. Ainsi, l'étude en cours pour le vaccin anti-pneumococcique a été financée sur le budget du HCSP. Mais la pérennité de ce type de financement n'est pas assurée.

Selon plusieurs experts, le coût moyen d'une étude médico-économique s'élève à 30 000 € quand il s'agit d'adapter un modèle déjà développé avec des données françaises, à 50 000€ quand il faut construire un modèle de novo. Le tableau suivant retrace le budget consacré par l'InVS ces dernières années à la réalisation des études médico-économiques pour le compte du CTV. Ce tableau fait apparaître qu'il s'agit souvent de la même équipe et que les montants versés sont inférieurs à 30 000€. Toutefois, ces montants ne retracent pas le coût réel des études car il peut s'agir par exemple d'un simple financement d'un stage sans prise en compte du temps consacré par l'encadrant senior.

Tableau 2 : Budget consacré par l'InVS à la réalisation des études médico-économiques du CTV

Vaccin concerné	Année de la convention	Bénéficiaire	Montant versé (€)
Rotavirus	2005	CH de Tourcoing	8 300
HPV	2006	CRESGE	35 500
Meningo C + nouveau modèle HPV	2008	CRESGE	65 000
Rotavirus*	2009	CRESGE	7 500
Zona	2011	en interne InVS	
Meningo B	2012	Université Droit et santé Lille 2	4 360**

* Actualisation de l'étude de 2005

** Il s'agit en réalité d'une contribution au financement d'un stage

Source : InVS

Ainsi, l'expertise française dans ce domaine est fragile : elle ne repose que sur quelques chercheurs qui acceptent de travailler dans les délais contraints du CTV. La pression est en effet forte du côté des industriels qui souhaitent que le délai entre l'obtention de l'AMM et l'avis du CTV soit la plus courte possible. Le LEEM voudrait que la recommandation vaccinale intervienne au maximum deux mois après l'AMM, ce qui laisse seulement quatre mois au CTV pour travailler car il s'écoule généralement deux mois entre l'avis du CHMP et la délivrance de l'AMM.

Lorsqu'il n'est pas nécessaire de réaliser une étude médico-économique, le CTV rend son avis en moins de quatre mois. Mais dans le cas inverse, cela prend nécessairement plus de temps, en général un peu moins d'un an. Or, la durée moyenne normale d'une étude médico-économique est en général de deux à trois ans à dire d'experts. Ces délais ne sont donc pas attractifs pour des chercheurs.

De plus, compte-tenu de la faible rémunération de ces études, les équipes universitaires n'ont pas d'intérêt économique à les réaliser. Elles n'ont pas plus d'intérêt en termes de déroulement de carrière car l'expertise publique est mal valorisée par les universités.

Des réflexions sont donc à mener à la fois pour sécuriser le financement de ces études, pérenniser l'offre de recherche dans ce domaine et optimiser leurs coûts. Une réflexion a d'ores et déjà débuté au sein des CTV européens pour mettre en commun certains éléments, comme par exemple les revues de littérature ainsi que certains modèles qui peuvent être adaptés aux conditions de chaque pays. Une réunion est prévue en décembre avec l'OMS Europe et l'ECDC.

Par ailleurs, ces travaux présentent d'autres limites. En effet, le modèle du CTV n'est pas beaucoup discuté en interne ni au sein des groupes techniques, ni en réunion plénière du CTV. C'est un sujet très technique et il n'y a qu'un économiste au sein du CTV, qui s'avère être souvent celui qui a élaboré le modèle en tant qu'universitaire. Cette absence de critique du modèle constitue une autre zone de risque et de fragilité. *A minima*, la mise en place d'un relecteur externe permettrait de sécuriser les recommandations émises par le CTV. Mais un examen par la sous commission économie de la CEESP, notamment en cas de transfert du CTV au sein de la HAS, serait sans aucun doute une meilleure solution.

6.4 Articulation du CTV avec les travaux de la HAS

6.4.1 Une évaluation redondante qui mérite d'être optimisée

D'un point de vue juridique, la HAS par le biais de la commission de la transparence (CT) et de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et le CTV sont appelés à participer à l'évaluation médicale et médico-économique des vaccins. En effet, les vaccins doivent être examinés par la commission de la transparence pour être admis au remboursement et ils sont dans le champ du décret de 2012 donnant compétence à la HAS en matière d'évaluation médico-économique.

Concernant l'évaluation médicale, l'avis de la CT porte sur un champ moins large que celui du CTV car elle ne se prononce pas sur la place du nouveau vaccin dans la prévention des maladies infectieuses, ni sur le calendrier vaccinal. Toutefois, cet avis est en partie redondant car il analyse à une nouvelle fois l'efficacité du vaccin, alors qu'elle fait déjà l'objet d'un examen par le CTV⁸⁶. Afin d'optimiser le processus, la CT fait appel aux mêmes experts que ceux du CTV. Mais il est dommage qu'il n'y ait pas de représentant du CTV au sein de la CT.

Sur le fond, il peut arriver que l'avis de la CT soit différent de celui du CTV : ainsi par exemple, certaines populations pourtant retenues par le CTV n'ont pas été proposées au remboursement pour le vaccin contre le zona. La CT peut donc être plus restrictive que le CTV.

Sur la forme, une mauvaise articulation entre les deux commissions peut par ailleurs conduire à un retard de mise à disposition de certains vaccins, ce qui est regrettable. Ainsi par exemple, l'examen d'un vaccin par la CT a été stoppé car la DGS n'avait pas encore un avis conforme du HCSP sur le calendrier vaccinal, ce qui a engendré un décalage de trois mois de l'ensemble de la procédure.

Sur le plan de l'évaluation médico-économique, la CEESP et le CTV ne statuent pas sur les mêmes éléments. La CEESP doit se prononcer sur la base des données médico-économiques fournies par l'industriel tandis que le CTV peut décider, le cas échéant, de construire une modélisation médico-économique spécifique. Cependant, la CEESP peut reprendre les résultats du travail du CTV dans son avis comme élément de discussion.

⁸⁶ L'examen du CTV précède systématiquement celle de la CT car toutes les AMM des vaccins sont conditionnées à une recommandation vaccinale en vigueur.

Les deux instances ont engagé une collaboration de manière à éviter les redondances et proposer des principes d'évaluation et de procédure. Un membre du service SERC de la HAS assiste aux séances du CTV. Des contacts précoces communs avec les industriels vont également être instaurés systématiquement dès la fin de la phase II, afin de décliner de manière contraignante les spécifications du modèle pour chaque vaccin en développement. Ces travaux s'inscrivent dans le cadre du CSIS.

Cependant, ces collaborations, pour intéressantes qu'elles soient, ne suppriment pas toutes les critiques que l'on peut formuler.

6.4.2 Perspectives

Actuellement, l'expertise sur les vaccins est fragmentée et segmentée en trois commissions (CTV, CT, CEESP). Une optimisation de ce processus doit être recherchée. Elle vise plusieurs objectifs :

- garantir la qualité et l'indépendance de l'expertise ;
- améliorer les délais d'examen ;
- obtenir une cohérence plus grande des avis d'expertise ;
- limiter les redondances qui induisent une consommation induite des ressources publiques ;
- pérenniser le financement des évaluations médico-économiques nécessaires sur les vaccins.

Deux scénarios sont envisageables. Dans tous les cas, il ne s'agit pas d'une suppression du CTV, car il est nécessaire de conserver sa spécificité. Il s'agit de son rattachement à un opérateur afin de simplifier la procédure d'évaluation.

➤ ***Scénario 1: rattachement du CTV au futur institut d'épidémiologie et de prévention.***

Ce scénario présente certains avantages :

- Il apparaît logique et légitime d'intégrer un comité en charge de la stratégie vaccinale dans un institut de prévention ;
- Cette solution permet le maintien d'un comité spécifique pour les vaccins, séparé de la HAS, comme c'est le cas dans la plupart des pays européens ;
- Le CTV a déjà l'habitude de travailler avec l'InVS qui produit une partie du modèle médico-économique ;
- Cette solution permet de continuer d'élaborer un modèle économique ad hoc indépendant des firmes et règle son problème de financement.

Il présente toutefois quelques inconvénients :

- Le CTV se substituerait à l'examen de la HAS : le passage en CT et en CEESP serait supprimé. Cela implique que le CTV évalue le SMR et l'ASMR des nouveaux vaccins afin de respecter les critères réglementaires de la directive transparence, alors que ces notions ne lui sont pas familières.
- Il n'y aura toujours pas de discussion du modèle économique par d'autres experts au sein du CTV.

➤ **Scénario 2 : Rattachement du CTV à la HAS en maintenant une procédure spécifique interne pour les vaccins**

Avantages :

- simplifie le circuit d'évaluation des vaccins ;
- permet de bénéficier du savoir faire d'une agence structurée pour établir des recommandations de bonne pratique (et donc des stratégies de prévention) et de la recherche bibliographique ;
- permet un débat sur le modèle économique au sein de la CEESP ;
- règle le problème de financement du modèle économique qui serait assuré par la HAS.

Inconvénients :

- risque de perte du traitement spécifique du vaccin ;
- cette solution nécessite une bonne articulation de la CT et de la commission d'évaluation des recommandations de bonnes pratiques afin que les recommandations en matière de stratégie vaccinales interviennent dans les mêmes délais. Or compte-tenu de la moindre réactivité de la HAS, il y a un risque non négligeable d'allongement des délais de production des stratégies vaccinales.

La mission privilégie le 2^e scénario car il permet de recentrer toute l'évaluation et les missions de recommandation dans la même institution constituée à cette fin. L'article R.161-71 prévoit d'ailleurs déjà que la HAS établit « les recommandations et les avis médico-économiques sur les stratégies de prévention ».

6.5 Place de l'évaluation médico-économique dans la négociation des prix des vaccins

Depuis au moins 1997, les avis du CTV contiennent des analyses médico-économiques qui constituent une forme d'avis d'efficience dont le CEPS aurait pu se saisir. Pour autant, jusqu'à présent, le CEPS a peu pris en compte ces avis dans le cadre de ses négociations (cf. encadré).

Il est encore trop tôt pour savoir si la doctrine du CEPS a évolué. Plusieurs vaccins sont actuellement en cours d'évaluation et ont fait l'objet d'un avis d'efficience, mais la procédure n'était pas achevée au moment de la finalisation de ce rapport.

Pour autant, des pistes d'amélioration sont d'ores et déjà envisageables.

Actuellement, l'avis du CTV est publié avant l'examen par le CEPS. Il contient souvent des analyses de sensibilité de prix qui peuvent impacter les futures négociations. Afin de ne pas préempter la négociation avec les industriels, il conviendrait par exemple de différer la publication des avis du CTV. Une publication à l'issue du processus permettrait de protéger le secret commercial, de ne pas lier le CEPS à un prix trop haut et de lisser d'éventuelles discordances.

Si la publicité de l'avis du CTV doit être maintenue à une étape plus précoce, une autre solution consisterait à rendre un avis du CTV conditionnel, c'est-à-dire liant la recommandation du CTV à la fixation d'un prix qui rendant le vaccin coût-efficace, sans pour autant publier les analyses de sensibilité.

Cas des vaccins contre le méningocoque C

Les vaccins méningococciques conjugué du séro groupe C sont arrivés sur le marché après les vaccins contre le rotavirus. L'évaluation médico-économique du CTV de la vaccination contre le rotavirus avait conduit à une recommandation négative du CTV en 2005. Ce dernier n'avait pas fait d'étude de sensibilité de prix, il avait juste pris en compte dans son modèle le prix demandé par l'industriel. Suite à cet avis, la firme avait alors décidé de ne pas mettre son vaccin sur le marché français, ce qui avait été regretté par le CEPS.

En 2009, le CTV a recommandé la vaccination de tous les nourrissons contre le méningocoque C. La stratégie retenue par le CTV, dite du « grand nourrisson », nécessite une bonne couverture vaccinale pour être efficace. En effet, elle repose sur la protection du « grand frère » pour éviter la contamination du petit qui est le plus exposé à cette infection. Or, si le vaccin a bien été inscrit au calendrier vaccinal, il n'y a pas eu de promotion du produit par le ministère de la santé, ce qui a conduit à un taux de couverture vaccinal bas.

Par ailleurs, la stratégie de vaccination en population générale aurait dû être comparée à la stratégie de vaccination autour des cas qui correspondait à la pratique des DRASS à l'époque. Mais n'ayant pas eu les données des DRASS (coût de la mobilisation...), le CTV a retenu comme comparateur l'absence de la vaccination, ce qui a joué en faveur du vaccin mais n'était pas correct sur le plan méthodologique.

Le vaccin a obtenu une ASMR 1 en commission de transparence et le prix fixé par le CEPS a été de **23,59 €** (PPTTC). Pourtant, l'analyse coût/efficacité du CTV s'était révélée positive uniquement pour un prix de 15 €, et encore grâce à ces hypothèses méthodologiques favorables qui peuvent être sujet à discussion⁸⁷. La modélisation par l'INVS-CRESGE avait en effet travaillé sur deux prix : 15 € (prix du vaccin négocié par l'Etat pendant les campagnes de vaccination) et 38 € (prix Vidal conseillé pour les pharmacies, le vaccin n'étant pas remboursé).

La prise en compte des résultats de l'étude médico-économique dans la négociation du prix reste donc encore limitée.

⁸⁷ Comme il n'y pas de seuil en France, le CTV a utilisé la recommandation de l'OMS pour PVD, c'est-à-dire une fourchette allant de moins de 1 PIB/ Tête à 3 PIB par tête par daly, soit en France 92 000€/daly. Ce seuil est donc assez élevé et rejoint celui de 115 000 € de la commission Quinet pour une année de vie. Par ailleurs l'actualisation des coûts et des bénéfices n'a pas été réalisé au même taux, ce qui ne correspond plus à ce qui est inscrit maintenant dans le guide méthodologique de la HAS.

III. L’EVALUATION « SOCIO-ECONOMIQUE » DES INVESTISSEMENTS HOSPITALIERS : LE ROLE DU COPERMO

La loi n° 2012-1558 du 31 décembre 2012 de programmation des finances publiques pour les années 2012 à 2017 a fixé dans son article 17 le principe d’une évaluation « *socio-économique* » préalable au financement par l’Etat des opérations d’investissements projetées par les « *établissements publics de l’Etat, les établissements publics de santé ou les structures de coopération sanitaire* ».

Afin d’être éclairée sur ses décisions de financement des opérations d’investissement portées par les établissements de santé, la ministre a décidé de mettre en place, par une circulaire en date du 5 juin 2013, un comité interministériel de la performance et de la modernisation de l’offre de soins hospitaliers (COPERMO). Ce comité s’est substitué à trois autres comités :

- le comité des risques financiers ;
- le comité national de validation des projets d’investissement ;
- le comité de pilotage des projets de performance.

1 MISSION, ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU COPERMO⁸⁸

Le COPERMO est de création récente. Il serait prématuré de faire aujourd’hui une évaluation de ce dispositif. Cependant, d’ores et déjà il apparaît comme très utile pour aider à mieux encadrer les besoins de financement exacts des établissements, surtout grâce au travail d’instruction des demandes qu’il permet.

1.1 La mission

Trois grands objectifs ont été fixés au COPERMO⁸⁹ :

- Valider, en lien avec les ARS, les projets d’investissement des établissements de santé dépassant un certain montant (incluant leurs objectifs, les modalités de leur réalisation, la trajectoire financière correspondante...) ;
- Assurer la coordination des programmes nationaux d’amélioration de la performance des établissements de santé (programme PHARE, gestion des lits, projets performance...) ;
- Arrêter, en lien avec les ARS, les modalités du retour à l’équilibre financier des établissements les plus en difficultés et du respect de la trajectoire décidée.

Pour ce qui concerne le premier objectif portant sur les projets d’investissement des établissements de santé, le périmètre d’intervention du COPERMO a été limité :

- aux opérations dont le montant dépasse 50 M€ HT ;

⁸⁸ La mission n’a examiné que la mission du COPERMO portant sur les investissements hospitaliers.

⁸⁹ Circulaire interministérielle n° DGOS/PF1/DSS/DGFIP/2013/271 du 5 juin 2013 relative à la mise en place du comité interministériel de la performance et de la modernisation de l’offre de soins hospitaliers (COPERMO).

- aux opérations inférieures à ce seuil de 50 M€, de façon exceptionnelle, quand la finalisation du financement réclame l'apport de subventions nationales ou des conditions d'emprunt préférentielles.

1.2 L'organisation du COPERMO « Investissement »

Il s'agit d'un comité interministériel composé de dix membres :

- huit membres délibérants :
 - ✓ le secrétaire général des ministères chargés des affaires sociales ;
 - ✓ le directeur général de l'offre de soins (DGOS) ;
 - ✓ le directeur de la sécurité sociale (DSS) ;
 - ✓ le directeur des finances publiques ;
 - ✓ le directeur du budget ;
 - ✓ le directeur de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ;
 - ✓ le chef de l'inspection générale ;
 - ✓ le délégué général à l'Outre-Mer.
- deux membres consultatifs :
 - ✓ le directeur général de l'agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP) ;
 - ✓ le commissaire général à l'investissement.

Le comité peut inviter à participer à une part de ses travaux, en tant que de besoin, des personnalités qualifiées, notamment dans le domaine des investissements hospitaliers, sans voix délibérative.

Le secrétariat du comité est assuré par la DGOS, responsable par ailleurs de l'animation du groupe technique chargé de préparer les avis du COPERMO.

Ce groupe technique est composé de 10 membres, chacun représentant les différents membres délibérants et consultatifs du COPERMO. Il ne comprend ni médecin ni économiste.

1.3 La procédure d'évaluation socio-économique des investissements hospitaliers devant le COPERMO

Une procédure d'examen des projets d'investissements et de leurs demandes de financement a été établie. Elle associe l'expertise de plusieurs services centraux.

- ***Deux modalités d'expertises sont définies en fonction du montant de l'opération d'investissement***

Entre 50 et 100 M€ HT, le groupe technique du COPERMO est seul chargé de l'expertise technique du projet.

Au-delà de 100 M€ HT, une contre-expertise indépendante est diligentée, sous l'égide du commissariat général à l'investissement (CGI), conformément aux dispositions du Décret n° 2013-1211 du 23 décembre 2013 prévu par l'article 17 de la loi du 31 décembre 2012. Elle est réalisée par trois experts indépendants, anonymes, désignés par le CGI.

➤ **Le déroulé de la procédure**

Le déroulé de la procédure suit plusieurs étapes :

- l'ARS établit une présentation et une analyse du projet d'investissement pour lequel un avis du COPERMO est requis, en s'appuyant sur le dossier établi par l'établissement de santé concerné. Cette évaluation est dite « socio-économique » ;
- au vu de ce rapport de l'ARS, le COPERMO prend une première décision sur l'éligibilité du projet. Il s'agit de s'assurer du degré de maturité du projet, de sa conformité au PRS et au SRIS, de son caractère d'urgence, de la nécessité d'une contribution nationale au financement ;
- l'ARS complète son rapport d'évaluation ;
- après de nombreux échanges entre l'ARS et les membres du groupe technique, entraînant souvent, à la suite des précisions demandées, des modifications de la demande, le groupe technique formule un avis argumenté et détaillé à destination du COPERMO ;
- pour les opérations dont le montant est supérieur à 100 M€, une contre-expertise indépendante est réalisée et conduit à un rapport, établi dans un délai de 1 à 4 mois, remis au premier ministre et au ministre concerné. Dans ces cas là, le CGI rend un avis moins d'un mois après réception du rapport de contre-expertise ;
- le COPERMO, après consultation des expertises et rapports qui lui ont été remis, lors de sa réunion, entend le directeur général de l'ARS, puis délibère et rend son avis ;
- cet avis est adressé à la ministre pour une prise de décision sur le montant et les conditions de l'accompagnement financier accepté par l'Etat ;
- la décision de la ministre est notifiée à l'ARS, accompagnée d'explications reprenant l'avis du COPERMO.

A noter que l'avis du groupe technique, dans son intégralité, n'est pas porté à la connaissance de l'établissement hospitalier. La mission considère que cette pratique n'est pas judicieuse car figurent dans l'avis technique des informations que l'avis du COPERMO ne reprend pas forcément *in extenso* et qui seraient utiles pour l'établissement hospitalier.

Par ailleurs, n'est pas tenu un tableau de bord reprenant, par établissement, la demande initiale, celle qui finalement sera présentée au COPERMO, et la décision prise. Les évolutions parfois substantielles de la demande initiale, dues notamment au travail d'instruction, ne peuvent donc pas être objectivées facilement.

➤ **Nature de l'évaluation « socio-économique »**

Cette évaluation « socio-économique », permise au travers des échanges entre la DGOS et l'ARS autour du projet d'investissement est chargée⁹⁰ de :

- Vérifier la justesse du dimensionnement capacitaire du projet, en référence aux perspectives d'activités et aux évolutions prévisibles des modes de prise en charge ;
- Vérifier le positionnement du projet par rapport au PRS, au schéma régional de l'investissement en santé (SRIS) et à l'organisation territoriale de l'offre ;
- Vérifier la pertinence de la conception technique, sur le plan notamment de la dimension et la distribution des locaux, des circulations ;
- Assurer la soutenabilité financière de l'opération, en appréciant les efforts d'autofinancement de l'établissement et l'acceptabilité du niveau d'endettement.

⁹⁰ Circulaire du 5 juin 2013.

➤ ***Un relatif partage des rôles s'est établi entre les services centraux membres du groupe technique***

Le point d'entrée de la direction du budget et de la DSS dans l'examen du dossier est plutôt celui de la soutenabilité financière.

La DGOS et l'ANAP vont s'attacher plutôt à l'étude de l'opportunité et de la pertinence de l'opération d'investissement.

Ce partage des rôles est en fait un peu artificiel. La DGOS, responsable de l'instruction et en contact avec l'ARS pour préciser ou faire évoluer le projet, traite bien sûr de la soutenabilité financière de l'opération, autant que de son opportunité et de sa pertinence. Par ailleurs une culture commune est en train de se forger au sein du groupe technique.

2. ACTIVITE ET AVIS RENDUS AU TITRE DE L'EVALUATION SOCIO-ECONOMIQUE DES INVESTISSEMENTS HOSPITALIERS

Le COPERMO Investissement, se réunit tous les deux mois.

Le COPERMO a rendu 19 avis sur les 12 derniers mois. De plus sept décisions d'éligibilité ont été rendues pour lesquelles un travail d'instruction est en cours.

Quelques exemples permettent de saisir les types de situation et la logique des avis :

➤ ***Exemple n°1 : une opération de mise en conformité d'un établissement de santé avec les normes de sécurité***

L'établissement hospitalier « A » présente une demande d'aide financière pour procéder au désamiantage d'un de ses sites. L'opération est incontournable. La seule alternative est de préférer la construction d'un bâtiment neuf. Le choix sera fait en comparant les coûts. Dans tous les cas l'établissement en profitera pour procéder à des aménagements de ses locaux capables de lui permettre de mieux optimiser son fonctionnement. Il en résultera un retour sur investissement dont les effets à venir mériteraient d'être appréciés.

L'établissement hospitalier « B » doit se mettre en conformité avec les normes de sécurité incendie, des règles récemment changées sur les immeubles de grande hauteur, doit procéder à du désamiantage. La rénovation engagée par l'établissement lui permettra de rénover ses unités de soins en optimisant leur taille. Le comité technique du COPERMO accepte le financement demandé mais recommande que le retour sur investissement attendu soit mieux précisé.

Dans ces deux cas, il n'y a pas besoin d'une étude médico-économique pour éclairer le décideur. Il est juste nécessaire de calculer au plus près le coût, de vérifier éventuellement si un scénario technique exigeant un moindre financement n'est pas possible, de mesurer le retour sur investissement escompté de l'opération nécessaire à réaliser.

➤ ***Exemple n°2 : restructuration d'un établissement hospitalier afin de rendre plus rationnelle son organisation***

L'établissement « C » veut regrouper en un ensemble immobilier unique ses activités dans les domaines pulmonaires et cardio-vasculaires. L'amélioration du service rendu à l'utilisateur est grande. Par ailleurs ce regroupement de ses services, aujourd'hui implantés sur deux sites, permettra à l'hôpital d'obtenir des gains d'efficacité de deux façons :

- en diminuant ses dépenses grâce à l'optimisation envisagée de ses locaux, de ses équipements, de ses moyens en personnels ;

- en augmentant ses recettes, le nouveau site permettant un surcroît d'activité grâce à une meilleure attractivité due à la qualité d'un service amélioré (cette augmentation des recettes T2A est estimée représenter 28 % des gains d'efficience).

Le COPERMO donne un avis favorable à ce projet, en réclamant un plan d'efficience plus précis et son suivi dans le cadre des revues annuelles d'investissement.

➤ ***Exemple n°3 : Une opération de restructuration d'une offre hospitalière, par regroupement ou pas de structures existantes***

L'établissement hospitalier « D » se regroupe avec une clinique à but lucratif « E ». L'opération permet de reconstruire un hôpital pavillonnaire et vétuste, tout en mutualisant avec la clinique un certain nombre d'équipements et de moyens logistiques. Par ailleurs, une meilleure répartition des activités entre les deux établissements permettra de mettre fin à une concurrence coûteuse. Enfin, la structure nouvelle peut espérer consolider sa situation et « reconquérir des parts de marché », en attirant des malades qui aujourd'hui préfèrent s'adresser à des établissements situés dans une ville voisine.

Même si tous les aspects de ce regroupement d'un hôpital et d'une clinique ne paraissent pas complètement réglés, notamment sur le plan des collaborations exactes à concevoir entre les deux établissements qui seront implantés sur un même site, l'intérêt de l'opération est manifeste sur le plan du service rendu à la population et d'une meilleure optimisation de cette offre locale (le nombre des salles d'opération sera diminué, la taille des services et la dimension des chambres répondront à standards fixés par l'ANAP...). De ce fait, la seule alternative envisagée, à savoir ne rien faire, a été vite repoussée par l'ARS, sans que soient calculés les coûts différentiels.

Les gains d'efficience, attendus grâce à cette reconstruction suivie d'un regroupement de deux établissements, sont modestes. En effet, le projet est dimensionné en fonction de l'espoir d'un surcroît d'activité généré par une meilleure attractivité exercée sur une population qui actuellement se fait traiter ailleurs.

L'examen du projet est centré sur l'établissement concerné par l'opération d'investissement pour laquelle est demandée à l'Etat une aide au financement. Quatre grandes questions sont alors traitées :

- la réalité du besoin ;
- le réalisme des prévisions d'activité ;
- le niveau d'optimisation de l'organisation et du fonctionnement recherché ;
- la soutenabilité du financement.

Dans tous les cas, des gains d'efficience sont attendus de ces opérations d'investissement, même quand il ne s'agit que d'une mise aux normes, les travaux réalisés permettant de rendre plus rationnelle l'organisation des services, voire leur fonctionnement. Ils ne sont cependant pas toujours estimés avec rigueur. Le COPERMO a peu à peu renforcé ses exigences pour obtenir des établissements et des ARS une meilleure évaluation des retours sur investissement envisageables et un suivi de leur réalité. Il faut souligner l'intérêt du dispositif de suivi des recommandations du COPERMO, des gains d'efficience et des retours sur investissement qui doit se mettre en place à l'automne 2014.

Mais, au-delà des gains d'efficience qui pourraient être qualifiés « d'internes », obtenus par une meilleure optimisation de l'établissement restructuré, d'autres effets peuvent être induits sur les autres établissements du bassin de santé (qui perdront une activité récupérée par l'établissement modernisé ou gagneront une activité abandonnée par lui, etc.). Cette mise en perspective du projet d'un établissement au niveau d'un territoire de santé fait défaut aujourd'hui ; elle devrait conduire à une appréciation de l'efficience des projets d'investissements hospitaliers qui soit davantage contextualisée et territorialisée.

Un tel élargissement de l'analyse permettrait en outre de mieux appréhender l'impact budgétaire de l'opération envisagée sur les dépenses régionales à moyen terme - ce que le dossier d'analyse actuel ne permet pas de faire.

Pour résumer, l'approche actuelle très centrée sur l'établissement ne permet pas :

- d'avoir une analyse complète de l'efficacité d'un projet d'investissement à l'échelle du territoire de santé ;
- de comparer des solutions alternatives évaluées en termes de coût/efficacité (ne rien faire est souvent la seule alternative évoquée et quand des comparaisons sont envisagées elles portent sur des scénarios de mise en œuvre technique différents) ;
- d'évaluer l'impact budgétaire de l'opération envisagée sur l'enveloppe de dépense régionale, à moyen et long terme.

L'approche actuelle des investissements hospitaliers grâce au COPERMO permet manifestement de mieux cadrer les demandes des établissements et de mieux s'assurer des gains d'efficacité « interne », et de mieux les suivre. Le progrès est certain et la décision de la ministre peut être prise sur la base d'une analyse objective du projet d'investissement pour lequel une aide financière est demandée.

Cette approche est parfaitement adaptée aux cas d'établissements dont la position territoriale pour répondre aux besoins est indiscutable, et qui doivent investir pour se mettre aux normes de sécurité ou mieux optimiser leur structure.

Quand l'opération d'investissement a pour effet de recomposer l'offre de soins, en regroupant des établissements ou en ayant des conséquences indirectes sur les structures environnantes, la réalisation d'une évaluation médico-économique mériterait d'être envisagée, afin d'une part de comparer des solutions alternatives de réponse aux besoins dans le territoire de santé sur le plan de leur rapport coût/efficacité et, d'autre part, d'apprécier l'impact budgétaire sur l'évolution de l'enveloppe régionale.

IV. PLACE DE L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DANS LA PRISE DE DÉCISION DES ARS

Les agences régionales de santé (ARS) ont des compétences larges concernant les domaines de l'organisation de l'offre de santé, du financement des activités et de la qualité des actes. Par les autorisations qu'elles accordent, les conventions d'objectifs et de moyens qu'elles signent avec les établissements de santé et médico-sociaux, par les financements qu'elles accordent notamment dans le domaine de la prévention, en s'appuyant sur des contrats locaux de santé passés avec toutes sortes de partenaires notamment du champ social, les ARS peuvent privilégier différentes organisations de santé ou stratégies de réponse aux besoins de la population. La mission a rencontré quatre ARS⁹¹ :

- toutes considèrent que leurs prises de décision devraient davantage s'appuyer sur les résultats d'études médico-économiques ;
- toutes estiment que de telles études devraient se multiplier ;
- toutes ont engagé des travaux cherchant à comparer des organisations et stratégies de santé différentes, en fonction de leur coût et de leur efficacité.

Quant au niveau central, il incitait déjà les agences régionales de l'hospitalisation (ARH) et les unions régionales des caisses d'assurance maladie (URCAM) à conduire des études médico-économiques⁹², et il se montre intéressé par les travaux conduits aujourd'hui. Aussi, la direction de la recherche des études et des évaluations statistiques (DREES) mettra en place à partir de septembre 2014 une cellule d'appui⁹³ méthodologique aux ARS sur le développement de telles études dans les régions. La DREES préside déjà par ailleurs une commission de coordination des études statistiques et d'évaluation conduites par les différentes administrations centrales et établissements publics nationaux, telle la CNAMTS. Trois ARS participent à cette commission qui est principalement un lieu d'information réciproque.

Une volonté générale entend donc accorder désormais une place plus importante aux études médico-économiques dans les prises de décision des ARS. Au moment où cette dynamique apparaît, il est opportun de dresser un état des lieux des intentions et des travaux déjà réalisés dans les régions, afin de mieux discerner les besoins et de déterminer les moyens les plus adaptés pour y répondre.

1 LES TRAVAUX ENVISAGÉS OU CONDUITS PAR LES ARS AUJOURD'HUI

Quelques exemples permettent de mesurer les types de problématiques soulevées dans les régions pour lesquelles des études médico-économiques ont paru nécessaires. Ils révèlent aussi les difficultés rencontrées pour conduire de tels travaux.

⁹¹ Bretagne, Centre, Ile-de-France, Limousin.

⁹² La circulaire DHOS/O3/CNAM n° 2007-88 du 2 mars 2007 relative aux orientations en matière de réseaux de santé, à destination des ARH et des URCAM expose en annexe la méthode d'évaluation des réseaux qu'il est recommandé d'employer. Cette méthode comprend un volet médico-économique visant « à une comparaison coûts/résultats entre l'activité menée par un réseau et une prise en charge par des acteurs non coordonnés ou à une comparaison coûts/résultats entre plusieurs réseaux. ».

⁹³ L'objectif est de constituer, à partir de redéploiements internes, une équipe d'environ 5 personnes composée de statisticien, économiste, médecin.

1.1 La mise en place d'un archivage des images radiologiques commun aux établissements de santé et aux professionnels libéraux dans la région Centre

L'objectif est d'organiser une mutualisation des images radiologiques entre les établissements de santé de la région et les professionnels libéraux, afin d'éviter les redondances d'examen dans le parcours d'un patient et d'optimiser la dépense d'archivage collective.

Le projet a été initié par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) dans le cadre d'un appel d'offre auquel 5 régions, dont le Centre, ont répondu.

Les établissements avaient bien sûr organisé eux-mêmes cette fonction d'archivage, avec du personnel affectés, ou avaient recours à des prestataires extérieurs avec lesquels des contrats étaient en cours. Une étude médico-économique a été engagée par l'ARS Centre pour démontrer les avantages qu'auraient les établissements à changer de dispositif d'archivage et à adhérer à la mutualisation proposée.

La réalisation de cette étude médico-économique a été difficile. L'ARS ne disposait pas des compétences en interne lui permettant de se lancer dans une telle opération. Elle a dû recourir à un prestataire externe, en l'occurrence un service universitaire. Mais concevoir le cahier des charges de l'étude et en assurer le suivi s'est révélé complexe. L'ARS s'est trouvé mal armé pour mener ce type d'exercice. Toujours est-il que les résultats de cette étude ne sont pas encore obtenus. Pressée d'aboutir, l'ARS a cependant réussi à convaincre les établissements de santé de sa région, sans s'appuyer sur cette étude médico-économique, de s'engager dans une mutualisation de leurs images.

Cette adhésion des établissements au projet a été facilitée par l'engagement financier du conseil régional et l'emploi de crédits européens obtenus au titre du développement des innovations technologiques. Sans ce financement public qui réglait la question du coût pour les établissements, il est probable que le succès de l'opération aurait été moins assuré. Alors, le retard pris pour s'appuyer sur les conclusions de l'étude médico-économique comparant les coûts différents selon les options d'archivage, au profit de la mutualisation des images, aurait pu conduire à un échec du projet.

1.2 L'ARS Bretagne évalue la plus-value médico-économique des réseaux de santé sur le diabète

En application de la circulaire DHOS/O3/CNAM du 2 mars 2007 citée plus haut, l'ARS Bretagne s'est engagée dans une évaluation de ses réseaux sur le diabète, avec pour objectif d'établir une « *comparaison coûts/résultats entre l'activité menée par un réseau et une prise en charge par des acteurs non coordonnés* ».

Le résultat des travaux ne plaide pas pour une supériorité du dispositif mis en place avec ces 5 réseaux évalués. Il n'est pas possible de dire s'il est coût/efficace de développer un réseau ou une équipe mobile, ou s'il serait préférable de mieux former les médecins généralistes. Cependant la méthodologie est fragile et l'étude conduite sur un nombre trop limité de réseaux.

Bien que la plus-value des réseaux ne soit pas démontrée et que leur coût soit plus élevé, l'ARS a continué de financer ces dispositifs au motif que les résultats de cette étude n'étaient pas assez robustes pour permettre de remettre en question les réseaux créés. En revanche ce travail a été pris en compte dans la négociation des contrats d'objectifs et de moyens.

Selon l'ARS Bretagne, ce travail reste toutefois marginal et ne témoigne pas d'une volonté générale de faire en sorte que les études médico-économiques prennent une place dans les processus de décision. Elle estime que pour développer les études d'impact et les études médico-économiques il serait nécessaire de pouvoir s'organiser en interne en conséquence.

1.3 L'ARS Ile-de-France réalise une évaluation médico-économique de la réponse à la demande de soins non programmée

L'objectif de cette étude de l'ARS Ile-de-France, réalisée en 2012-2013, est de comparer les différents modes de prise en charge de la demande de soins non programmés afin d'identifier les solutions présentant le meilleur rapport coût-efficacité. Ce travail s'inscrivait dans le cadre de la préparation du projet régional de santé (PRS) et devait permettre de déterminer avec pertinence la stratégie régionale d'organisation et de développement des dispositifs d'urgence.

L'ARS a eu recours à un consultant⁹⁴ pour mener cette étude. Pour ce faire, elle a établi un cahier des charges précis et a suivi l'avancement des travaux, le respect du calendrier prévu.

L'étude conduite a montré des différences de coûts significatives entre différents modes de prise en charge de la demande de soins non programmés en Ile-de-France : le recours à des soins de « ville » entraînait en moyenne une dépense de 43,3 € par patient contre 118 € dans un service d'urgence hospitalier. Cependant, l'étude n'a pas pu comparer les services rendus. Il ne lui a pas été possible en effet de vérifier que les patients étaient bien comparables selon le dispositif de prise en charge. Les difficultés d'accès aux données de l'assurance maladie expliquent ce demi-résultat de l'étude.

2. LES BESOINS D'ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES DANS LES ARS

L'ARS prend des décisions qui auront un impact budgétaire sur deux ensembles de dépense :

- une enveloppe fermée de dépense sur l'emploi de laquelle elle a toute autorité. C'est le cas du fonds d'intervention régional (FIR), des MIGAC⁹⁵, et des différentes dotations annuelles attribuées à chaque région, pour la part de ces financements qui ne font pas l'objet d'un emploi fléché par le niveau national ou n'obéit pas à des règles d'allocation qui s'imposent ;
- une enveloppe ouverte de dépense sur l'emploi de laquelle elle a un effet indirect plus ou moins important, sans avoir une responsabilité évaluée. C'est le cas de tous les financements à l'activité (T2A) ou à l'acte des différents opérateurs de santé.

Dans tous les cas, il peut être utile pour une ARS, afin d'éclairer ses décisions, de comparer des options différentes sur le plan de leur coût rapporté à leur efficacité. Cependant l'intérêt à agir n'est pas le même. Compte de moyens limités qu'elle engage pour atteindre les objectifs de son PRS, l'ARS a un intérêt objectif et direct à évaluer le meilleur rapport coût/efficace des opérations à développer et à financer. En revanche, quand la dépense émerge sur une enveloppe ouverte nationale, dont l'évolution régionale ne fait pas l'objet d'une contrainte véritable, la recherche du meilleur rapport coût/efficace dans les opérations conduites à la suite de décisions locales n'est pas véritablement encouragée⁹⁶.

⁹⁴ Kurt Salmon. Les Asclépiades.

⁹⁵ Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation.

⁹⁶ La région Bretagne a conduit une évaluation de l'impact de ses efforts pour développer les groupes « qualité » en médecine libérale. Il en résulte que ces actions auraient généré 9,9 M€ d'économie sur l'enveloppe de soins de ville. Cette politique est avantageuse pour la maîtrise globale de cette enveloppe au niveau national. Mais la région Bretagne ne bénéficie d'aucun retour sur investissement particulier pour avoir mener cette action efficace. Il n'a pas été décidé d'amplifier cette démarche.

Quoiqu'il en soit, les exemples évoqués précédemment de travaux conduits par des ARS pour évaluer le rapport coût/efficace d'options différentes pour répondre aux besoins de santé de la population, par des actions de prévention, de soins ou d'accompagnement médico-social, montrent que les objectifs poursuivis ont une portée parfois locale, souvent nationale. Il conviendrait donc de concevoir une implication des ARS dans la réalisation d'évaluations médico-économiques différemment selon que l'intérêt est national ou régional.

2.1 Les évaluations médico-économique dont l'intérêt est national, portant sur les stratégies et organisation de santé

Souvent la question posée par une ARS engageant une évaluation médico-économique, ou souhaitant le faire, conduit à une réponse utile à toutes les régions. C'est le cas de l'étude menée par l'ARS Bretagne sur l'évaluation de la plus-value médico-économique des réseaux de santé sur le diabète. C'est le cas aussi du travail incomplètement abouti de l'ARS Ile-de-France sur l'évaluation médico-économique de la réponse à la demande de soins non programmés.

Privilégier telle méthode de prévention en matière de lutte contre les addictions au tabac ou à l'alcool, opter pour une organisation en réseau sur le diabète plutôt que de concentrer ses efforts sur la formation des médecins généralistes, retenir le dépistage par la télé-expertise de la rétinopathie du prématurée⁹⁷, devraient pouvoir s'appuyer sur des évaluations médico-économiques conduites ou commanditées par le niveau national afin de déterminer les approches les plus efficaces et les plus efficientes.

A terme, il est souhaitable que le niveau national mette à la disposition des ARS une boîte à outils régulièrement actualisée, comportant un ensemble de référentiels sur les stratégies et organisations de santé les plus efficientes pour répondre aux besoins de la population. Cela dispenserait les ARS de s'engager dans des évaluations médico-économiques qu'elles n'ont le plus souvent pas les moyens de conduire aujourd'hui.

Ces évaluations peuvent être réalisées par le niveau national lui-même, mais aussi par une ARS pour le compte de tous ou en association avec une ou plusieurs ARS.

- *Certaines évaluations pourraient être réalisées par une ARS pour répondre à un besoin national*

Une évaluation médico-économique sur une stratégie ou une organisation de santé pourrait être confiés par le niveau national à une ARS. Ou bien une ARS pourrait se proposer, avec l'accord du niveau national, de conduire une telle étude. Dans tous les cas, quatre conditions seraient à remplir :

- l'existence au sein de l'ARS concernée d'une équipe suffisamment compétente pour réaliser elle-même une évaluation médico-économique solide, ou pour établir le cahier des charges à respecter par un opérateur externe et en suivre la bonne application selon le calendrier prévu ;
- le recours à une méthode éprouvée, afin que les conclusions soient utiles pour tous ;
- la diffusion dans toutes les régions des résultats obtenus ;
- une coordination nationale permettant d'éviter que le même sujet soit traité dans plusieurs régions.

⁹⁷ Etude lancée par l'ARS Ile-de-France le 1^{er} Janvier 2014, pour apprécier l'efficacité de l'approche et le rapport coût-efficace.

- *Le niveau national et l'ARS pourraient s'associer pour conduire certaines évaluations médico-économiques*

Des travaux peuvent être conduits par le niveau national en s'appuyant sur une ou plusieurs ARS pour une part de leur réalisation, à savoir par exemple :

- l'organisation d'un recueil de données nécessaires ;
- l'application à une situation locale d'une méthode préalablement calée au niveau national, en autorisant l'ARS à procéder à des amendements adaptés à la situation particulière de la région. L'exemple de la région Centre illustre ce cas de figure⁹⁸.

2.2 Les évaluations médico-économiques dont l'intérêt est régional

Dans certaines situations, le choix devant lequel est placé une ARS est fait d'options dont la configuration est propre à la région concernée.

C'est le cas par exemple pour certaines opérations d'investissement hospitalier faisant l'objet d'un examen par le comité interministériel de la performance et de la modernisation de l'offre de soins hospitaliers (COPERMO). Faut-il accepter la reconstruction d'un établissement de santé sur telle partie d'un territoire de santé ou privilégier une recomposition du tissu hospitalier permettant de répondre aux besoins de la population avec la même efficacité et au total moins de dépenses d'investissement ?

Ce type de question ne saurait donner lieu à une évaluation médico-économique réalisée par le niveau national. Il est préférable que ce soit localement que soient posés les termes des choix possibles et que soit conduite l'évaluation médico-économique permettant d'identifier la solution la plus efficiente.

3. LES CONDITIONS DE LA REALISATION D'ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES PAR LES ARS

- *Réaliser une évaluation médico-économique demande des compétences, un financement et du temps*

Les ARS peuvent recourir à des prestataires extérieurs pour réaliser de telles évaluations qui leur sont nécessaires. Il ne resterait alors que deux conditions à réunir :

- disposer des financements suffisants ;
- ne pas avoir à prendre des décisions trop rapides, pour laisser le temps à l'étude de produire ses résultats.

En réalité quand l'ARS réalise elle-même des évaluations médico-économiques ou les commande, elle a besoin de s'appuyer sur des personnels ayant des compétences suffisantes sur ces sujets. En effet, concevoir le cahier des charges de ces évaluations et suivre leur mise en œuvre demande à l'ARS d'avoir en son sein des professionnels experts. Les travaux conduits dans les ARS rencontrés par la mission le montre clairement.

⁹⁸ Il était nécessaire de procéder à une étude médico-économique comparative permettant de chiffrer le rapport coût/efficace entre un archivage des images mutualisé et chaque organisation particulière mise en œuvre par les différents établissements de la région. Ce travail ne pouvait se réaliser que dans chaque région, les contextes et les solutions locales adoptées étant forcément différentes. Le cahier des charges de cette étude aurait pu être défini au niveau national qui avait initié cette opération expérimentale invitant plusieurs régions à s'y engager. Ne disposant pas en interne des compétences suffisantes pour faire ce cahier des charges, l'ARS Centre a rencontré des difficultés qui auraient pu faire échouer le projet.

- *Une organisation interrégionale est à mettre en place pour permettre aux ARS de développer les études médico-économiques*

Toutes les ARS ne sont pas en capacité de constituer une équipe d'économistes de la santé, de statisticiens et de médecins, suffisamment compétents et expérimentés, pour passer commande d'évaluations médico-économiques et encore moins pour les réaliser. Envisager qu'elles puissent toutes un jour être dotées de telles compétences serait illusoire quand toutes les administrations sont confrontées à de fortes contraintes budgétaires, à l'évidence durables. Il convient donc de procéder entre les ARS à des mutualisations de compétences.

La diminution du nombre des régions devraient permettre à plusieurs ARS d'atteindre une taille critique nécessaire pour disposer d'une cellule ou équipe chargée d'évaluer ou de faire évaluer l'efficacité d'un certain nombre de stratégies ou organisations de santé, de façon à éclairer la prise de décision. Pour les ARS restant de taille trop petite, un dispositif interrégional devrait être conçu, avec une gestion en commun du programme de travail de l'équipe chargée des évaluations médico-économiques.

- *Il est impératif de limiter et de prioriser les sujets sur lesquels conduire une évaluation médico-économiques*

Par principe, toute action de santé mériterait de faire l'objet d'une évaluation médico-économique afin de vérifier, avant de l'adopter ou de la continuer, si des approches différentes ne présenteraient pas un meilleur rapport coût/efficace. La tâche serait cependant considérable si les ARS devaient s'engager dans des travaux voulus systématiques et exhaustifs portant sur toutes les stratégies et organisations relevant des soins, de la prévention et du médico-social. Aussi, se contenter d'affirmer l'intérêt de réaliser des évaluations médico-économiques risquerait de conduire les ARS à s'engager dans des études certainement utiles mais dont les impacts sur l'efficacité et l'efficacité globale du dispositif de santé seraient modestes, parce que conduites sur des sujets choisis par simple opportunité.

Il convient donc de limiter et de prioriser les sujets sur lesquels une évaluation médico-économique serait à conduire. Cela suppose que soit établi un programme de travail aux ambitions réalistes.

Les critères de choix des opérations à faire figurer dans ce programme annuel, comme son contenu final, doivent faire l'objet d'une concertation avec les partenaires de l'ARS, par exemple dans le cadre de la conférence régionale de la santé et de l'autonomie (CRSA), afin de permettre une appropriation locale des questions posées par de telles évaluations, utile quand il s'agira ensuite de prendre en compte leurs résultats.

V. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE MEDICO-ECONOMIQUE

1 LES PROGRAMMES DE RECHERCHE MEDICO-ECONOMIQUE A L'HOPITAL

Depuis 2000, la DGOS a lancé un programme de soutien aux technologies innovantes et coûteuses (PSTIC). Pendant plus de dix ans, le PSTIC a permis de favoriser l'innovation médicale hospitalière qui était définie comme une technologie ou un produit de santé coûteux, récemment validé et en phase de première diffusion. Cela passait par une validation précise, en contexte français, de la place de l'innovation dans la stratégie de prise en charge et de son impact en termes médico-économiques.

Ses objectifs étaient de :

- favoriser la diffusion et l'appropriation de la nouvelle technique en accordant des crédits spécifiques aux établissements de santé participant aux protocoles multicentriques retenus ;
- préciser les conditions d'utilisation pertinentes de l'innovation en vie réelle ;
- favoriser les échanges et consensus entre les professionnels concernés.

Il a permis en dix ans de financer 119 projets de recherche, dont 52 dédiés à la thématique cancer. La sélection des innovations était réalisée par un comité national de cliniciens, d'économistes et d'experts en santé publique après un appel à projets annuel.

Toutefois, le PSTIC n'a pas atteint tous ses objectifs. S'il a permis à plusieurs milliers de patients d'accéder à des technologies innovantes, la plupart des études médico-économiques permettant de préciser la place de l'innovation dans les stratégies diagnostiques ou thérapeutiques n'ont pas été initiées ou ont abouti dans des délais largement dépassés et étaient de qualité très variable⁹⁹.

Par ailleurs, le PSTIC était déconnecté du processus d'évaluation de la HAS conduisant à une prise en charge par la collectivité. Ainsi, les données issues du PSTIC étaient rarement disponibles pour alimenter en temps réel l'évaluation de la HAS.

Une évolution était donc nécessaire afin de ne plus simplement financer un accès précoce à une technique mais de permettre la réalisation d'études comparatives permettant de démontrer en vie réelle l'utilité clinique et médico-économique d'une innovation dont l'efficacité clinique a préalablement été démontrée par des essais cliniques.

Les programmes de recherche médico-économique (PRME), pilotés par la DGOS, ont été créés en 2013, en substitution au programme STIC afin de « *renforcer la validation de l'efficacité des technologies de santé innovantes grâce à des études médico-économiques en vue d'une évaluation par la Haute Autorité de santé* » et « *de pouvoir comparer en vie réelle l'efficacité des stratégies de prise en charge alternatives impliquant des technologies de santé*¹⁰⁰. »

⁹⁹ Cédric Carbonneil, *Du programme de soutien aux technologies innovantes et coûteuses au programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses ou non, une évolution nécessaire*. Revue hospitalière de France n° 543, novembre – décembre 2011

¹⁰⁰ Circulaire n°DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013 relative au programme hospitalier de recherche clinique, au programme de recherche médico-économique, au programme de recherche sur la performance du système de soins, au programme de recherche infirmière et paramédicale, au programme de recherche translationnelle pour l'année 2013.

Ces programmes bénéficient de financements spécifiques accordés par le ministère de la santé à travers des appels à projets structurés autour de deux axes : l'innovation en santé et les parcours de soins.

Les projets éligibles au titre de l'axe « innovation » interviennent en amont d'une évaluation par la HAS. Il s'agit d'établir dans un contexte français l'efficacité de la technologie de santé innovante et son impact budgétaire. Une innovation est une technologie de santé à vocation diagnostique, thérapeutique ou de dépistage se situant en phase de première diffusion, de mise sur le marché ou de commercialisation et dont l'efficacité et la sécurité ont été validées en recherche clinique. L'appel à projets du PRME soutient la réalisation d'études comparatives dont l'objectif est la démonstration de l'utilité médico-économique d'innovations à l'efficacité clinique préalablement validée. Ainsi, les résultats du PRME permettront de faciliter et d'accélérer l'évaluation de l'innovation, en particulier par la HAS, en vue d'une éventuelle prise en charge par la collectivité.

Les projets éligibles au titre de l'axe « parcours de soins » s'insèrent au contraire en aval d'une primo-évaluation de technologies de santé par la HAS. Ils concernent des stratégies déjà prises en charge et vise à identifier les plus efficaces. Ils reposent sur une analyse des coûts de production et sur une analyse de l'utilité clinique en vie réelle. Dans tous les cas, une analyse d'impact budgétaire doit être réalisée. Ces projets peuvent venir compléter des études post-inscription et être utiles dans le cadre de réévaluations de technologies de santé par la HAS, demandées par le ministère de la santé l'ANSM, l'ABM ou l'assurance maladie.

La circulaire précise que « les projets de recherche déposés dans le cadre du PRME devront être des études médico-économiques respectant les standards méthodologiques définis par la HAS. La mesure de l'efficacité devra privilégier l'analyse coût-efficacité ou coût-utilité. Le critère de jugement principal sera médico-économique, en général un ratio coût/résultats. Les résultats de ces études seront ensuite pris en compte dans les décisions publiques ».

La ministre définit les priorités de l'appel à projet mais c'est un jury indépendant composé de cliniciens et d'économistes qui est chargé de sélectionner les projets.

En 2013, les priorités définies par la ministre étaient les soins primaires, le vieillissement et la sécurité des patients. A qualité équivalente, les projets portant sur une ou plusieurs de ces thématiques étaient prioritaires lors des processus de sélection. Cependant, ces trois priorités n'étaient pas exclusives des autres thématiques ou problématiques de santé que les porteurs de projets souhaitaient soumettre à candidature.

A noter qu'il existe un programme spécifique sur la thématique cancer, le PRME-K qui est géré par l'INCA mais qui répond aux mêmes exigences.

Sept programmes de recherche, dont deux ayant trait au cancer, ont été sélectionnés : cinq concernent l'axe innovation et deux l'axe parcours de soins. Ils représentent un total de près de 13 M€ et sont détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 3 : Projets sélectionnés dans le cadre du PRME en 2013

Evaluation médico-économique de la stimulation unilatérale du sinus carotidien dans le traitement de l'hypertension artérielle résistante	CHU NANCY	2 262 209 €
Evaluation de l'utilité clinique et médico-économique du dépistage néonatal généralisé des déficits immunitaires combinés sévères (DICS) par quantification des TREC _s sur cartes de Guthrie	CHU NANTES	2 124 851 €
Impact médico-économique du dépistage d' <i>Atopobium vaginae</i> et de <i>Gardnerella vaginalis</i> en biologie moléculaire par « point-of-care » lors de la grossesse	AP-HM	1 569 187 €
Evaluation médico-économique de l'allogreffe bilatérale de mains	HCL LYON	4 919 864 €
Evaluation médico-économique de la vertébroplastie percutanée comparée à la radiothérapie chez les patients atteints de métastases osseuses douloureuses	CLCC Léon Bérard LYON	386 504 €
Implantation cochléaire dans les surdités profondes unilatérales de l'adulte : évaluation coût-utilité	CHU TOULOUSE	1 153 363 €
Optimisation du parcours de santé des patientes traitées pour un cancer du sein opérable	Institut Curie SAINT CLOUD	477 566 €

Source : DGOS

Le dépôt et le portage d'un projet associent systématiquement un porteur individuel et un établissement de santé ou groupement de coopération sanitaire coordonnateur. Le nombre de projets financés est faible mais selon la DGOS, cela sature déjà toutes les équipes de recherche disponibles.

En 2014, la priorité thématique est de développer la recherche en soins primaires. Les projets sont en cours de sélection, l'appel à projet s'étant terminé mi-septembre 2014. Dans ce cadre, et pour la première fois, les maisons de santé ou les centres de santé ont pu porter eux même des projets de recherche.

Le nombre de lettres d'intention en lien avec les priorités annoncées est faible : en 2013, seule une lettre d'intention sur 39 (2,5 %) portait sur les soins primaires (non retenue compte tenu d'incohérences) et en 2014, il s'agissait de 6 lettres d'intention sur 29 (20,7 %). Cela est sans doute en lien avec une information relative aux priorités thématiques assez tardive car elle n'a été annoncée que lors de la diffusion de l'instruction publiée fin janvier en 2014 et en mars en 2013, ce qui laisse peu de temps aux équipes pour préparer un projet de recherche pertinent.

Le forfait innovation

Depuis la LFSS pour 2009 (article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale), le forfait innovation permet, de manière temporaire et dérogatoire, une prise en charge par l'assurance maladie des innovations lorsqu'elles sont à un stade précoce de développement, et ce avant leur intégration dans le cadre d'une prise en charge de droit commun.

Il est conditionné à la réalisation d'études cliniques et éventuellement médico-économiques permettant de fournir les données manquantes. A titre indicatif, la durée optimale d'une étude réalisée dans le cadre du forfait innovation est de 2 ans.

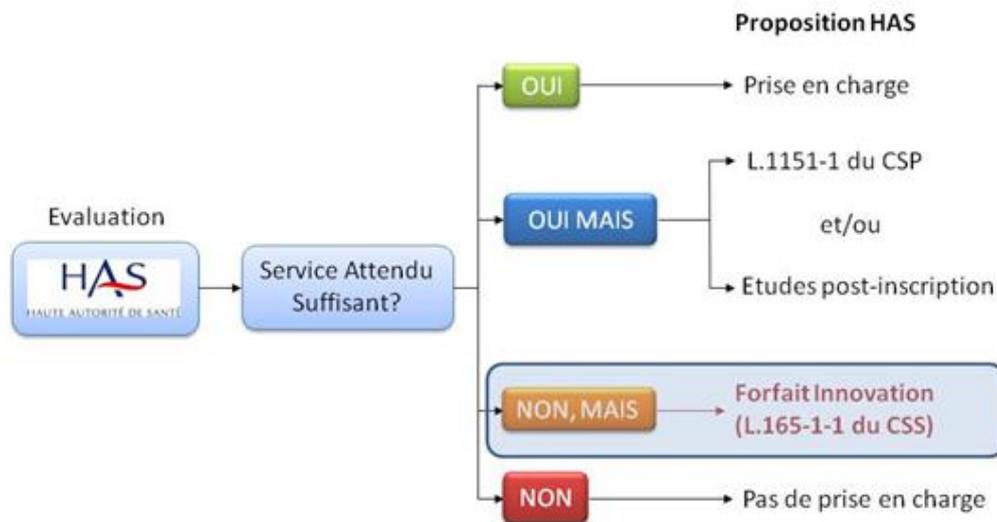
Il est à l'heure actuelle réservé au seul secteur hospitalier, mais un article du PLFSS pour 2015 prévoit de l'étendre aux soins de ville.

Il concerne des médicaments, des dispositifs médicaux et/ou des actes innovants pour lesquels la HAS a considéré que les données n'étaient pas suffisantes pour proposer une prise en charge par la collectivité. Le service attendu est donc insuffisant. Toutefois, les données disponibles démontrent un intérêt potentiel de la technologie innovante. Des études

cliniques ont donc systématiquement été réalisées au préalable.

Sauf exception, toute technique ayant fait l'objet d'un projet STIC/PRME préalablement à l'évaluation HAS ne pourra bénéficier du forfait innovation, afin d'éviter la réalisation d'une étude redondante. En effet, toutes les questions auxquelles une étude pourrait répondre dans le cadre du forfait innovation ont en principe été précédemment abordées dans le cadre du projet STIC/PRME.

Le forfait innovation n'a pas non plus vocation à encadrer uniquement l'utilisation et/ou les pratiques d'une technique (dans ce cas, recours à l'article L.1151-1 du CSP).



Un arrêté fixe « *le forfait de prise en charge par patient, le nombre de patients concernés, la durée de prise en charge, les conditions particulières d'utilisation, la liste des établissements de santé pour lesquels l'assurance maladie prend en charge ce forfait, et détermine les études auxquelles la mise en œuvre du traitement innovant doit donner lieu, ainsi que les modalités d'allocation du forfait aux établissements de santé. [...] Le forfait inclut la prise en charge de l'acte et des frais d'hospitalisation associés et, le cas échéant, la prise en charge du produit ou de la prestation* ».

Contrairement aux appels à projets de type PHRC ou PRME, le forfait innovation est financé via l'objectif des dépenses de l'assurance maladie commun aux activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie, et non par les crédits MERRI.

A ce jour, plusieurs innovations sont prises en charge dans ce cadre :

- Le traitement par destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate (arrêté du 7 mai 2014) ;
- Le système de prothèse épirétinienne ARGUS II (arrêté du 4 août 2014).

Le décret d'application de l'article L.165-1-1 du CSS est actuellement en cours d'examen par le Conseil d'Etat.

2. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE SUR LA PERFORMANCE DU SYSTEME DE SOINS

Le ministère de la santé a également mis en place depuis 2012 des programmes de recherche sur la performance du système de soins (PREPS). Ils visent à financer des projets de recherche relatifs à l'organisation de l'offre de soins, afin de développer de nouvelles formes de prise en charge des patients, d'améliorer la qualité des pratiques et des prises en charge et d'optimiser les parcours de soins. L'objectif est de produire des connaissances afin d'appréhender l'impact des changements organisationnels, des pratiques professionnelles, des politiques de santé et des outils de régulation sur la performance du système de soins.

Depuis 2007, 20 projets ont été financés, pour un montant total de 4,3 M€ :

- 17 concernaient des organisations favorisant l'amélioration du suivi et de la prise en charge des patients ;
- cinq portaient sur des dispositifs alternatifs à l'hospitalisation ;
- quatre avaient pour but de favoriser la pluri-professionnalité ;
- quatre portaient sur la télémédecine ;
- Et six favorisaient la coordination ville-hôpital.

Les projets peuvent concerner des protocoles de coopération entre professionnels de santé, des innovations en matière de systèmes d'information ou la mise au point d'indicateurs de mesure de la performance d'une organisation de soins. Il n'a en revanche pas vocation à financer le fonctionnement d'organisations ou l'élargissement du périmètre de fonctionnement d'organisations existantes. Il s'agit par exemple de l'évaluation de l'accès au dossier pharmaceutique par les services d'urgences, de gériatrie et d'anesthésie- réanimation afin de vérifier s'ils s'en servent, si cela leur est utile et si cela permet de diminuer la iatrogénie ou d'un programme visant à éviter les ré-hospitalisations. Ils sont détaillés dans le tableau suivant.

Les quatre projets sélectionnés en 2013 représentaient un total de 1,5M€.

Tableau 4 : Projets sélectionnés dans le cadre du PREQHOS puis du PREPS entre 2007 et 2013

Année	Titre	Etablissement de santé	Montant maximal prévisionnel
2007	Etude de faisabilité d'une plate-forme téléphonique dans le cadre de la régulation pédiatrique	HOSPICES CIVILS DE LYON	139 806 €
2008	Démarche d'amélioration du suivi et de la prise en charge des patients traités pour une hépatite virale C chronique à travers un programme d'éducation thérapeutique	AP-HP	99 900 €
2008	Evaluation d'un programme d'éducation thérapeutique dans la maladie de parkinson	CHU DE TOULOUSE	140 268 €
2008	Apport de l'accompagnement par des infirmiers dans l'amélioration du contrôle du diabète de type 1 chez les adolescents	HOSPICES CIVILS DE LYON	55 000 €
2009	Prise en charge optimisée du patient présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs : intervention multidisciplinaire en ambulatoire avec éducation thérapeutique étude prospective randomisée contrôlée	CHU DE RENNES	63 000 €
2010	Elaboration et mise en place de programmes thérapeutiques, communication interprofessionnelle et information/éducation du patient : étude qualitative dans trois services de médecine physique et de réadaptation de l'AP-HP	AP-HP	90 000 €

2010	Évaluation de l'efficacité d'une télésurveillance à domicile de patients insuffisants rénaux chroniques stades 3 ou 4 sur la qualité et la sécurité des soins et sur les coûts de prise en charge	CHU GRENOBLE	60 000 €
2010	Programme multidisciplinaire de prévention des chutes «Identifier, Prévenir et Relever»	HOSPICES CIVILS DE LYON	150 000 €
2011	Impact d'une intervention gériatrique dans le dépistage et la prise en charge de la dénutrition chez des patients âgés devant être opérés d'un cancer colique	HOSPICES CIVILS DE LYON	180 000 €
2011	Accompagnement des patients diabétiques en difficultés par une équipe de coordination des soins hôpital-ville après un recours à l'hôpital	AP-HP	259 500 €
2011	Consultation à huit jours pour diminuer les hospitalisations chez l'insuffisant cardiaque	AP-HP	141 000 €
2012	Recherche évaluative des processus de mise en œuvre d'un dispositif alternatif à l'hospitalisation pour les personnes sans chez-soi avec des troubles psychiatriques sévères	APHM	192 830 €
2012	Evaluation de l'efficacité d'un programme de télésurveillance au domicile et de son coût dans la prise en charge de patients diabétiques de type 2 recrutés à partir d'un réseau de soins	CHU DE TOULOUSE	790 086 €
2012	Etude contrôlée randomisée en cluster évaluant l'impact d'une plateforme téléphonique dispensant des conseils standardisés en pédiatrie sur le nombre de consultations non programmées et non médicalement justifiées	HOSPICES CIVILS DE LYON	69 960 €
2012	Impact des transmissions pharmaceutiques Hôpital-Ville sur la prise en charge médicamenteuse des patients sortant d'hospitalisation : essai randomisé en cluster en cross-over	CHRU DE TOURS	254 056 €
2012	Sorties précoces de maternité en Isère	CHU GRENOBLE	152 394 €
2013	Optimisation thérapeutique médicamenteuse auprès d'une population âgée reçue en consultation gériatrique et vivant à domicile	HOSPICES CIVILS DE LYON	280 244 €
2013	La carte Vitale permet-elle de prédire l'antibiorésistance ? Etude pilote en vue de guider les schémas antibiotiques probabilistes des infections urinaires communautaires	CHU ROUEN	249 146 €
2013	Impact d'un programme de soins de transition hôpital – domicile sur la fréquence des ré-hospitalisations non programmées à 30 jours de malades âgés hospitalisés en court séjour gériatrique : essai multicentrique randomisé en cluster de type stepped wedge.	HOSPICES CIVILS DE LYON	435 868 €
2013	Etude PRisM : Pluriprofessionnalité et gestion des Risques par un programme Multifacette en soins primaires : mise en place et évaluation dans les centres, pôles et maisons de santé pluridisciplinaires.	HOSPICES CIVILS DE LYON	492 216 €

Source : DGOS

3. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Auparavant, le volet médico-économique était inscrit dans le PHRC. La DGOS a souhaité distinguer le PRME du PHRC considérant qu'il faut d'abord prouver l'efficacité d'une technologie avant de regarder son coût.

Cet argument est toutefois discutable. Il n'est en effet pas éthique de refaire un essai pour avoir des données économiques si l'on sait déjà qu'un traitement est plus efficace qu'un autre. Un essai clinique nécessite d'avoir une égalité de chance entre les deux bras de l'essai. Dès que cet équilibre est rompu, on doit suspendre l'essai.

En outre, le volet médico-économique permet d'apporter un autre regard : une technologie A peut certes être plus efficace que la technologie B mais si elle coûte beaucoup plus chère que la technologie B, il peut être plus opportun de privilégier la technologie B en priorité.

Pour autant, il n'est pas souhaitable de prévoir un volet médico-économique dans tous les PHRC car dans certains cas, il n'y a pas d'enjeu économique. Dans les faits, on n'est d'ailleurs pas dans le même ordre de grandeur car il y a moins de dix PRME par an, alors qu'il y a 150 PHRC. Mais dès lors qu'il y a un enjeu d'efficacité, il est préférable de se mettre d'emblée dans une perspective médico-économique. En effet, une évaluation rétrospective coûte plus cher que lorsqu'elle est prévue dès le projet initial. Dans ce dernier cas, le coût supplémentaire d'un volet médico-économique est de 30 000 €, ce qui est relativement faible par rapport au coût total d'un PHRC.

Ainsi, certains des chercheurs auditionnés par la mission estiment que la séparation entre PRME et PHRC n'est pas optimale et mériterait d'être réinterrogée.

Par ailleurs, malgré la priorité affichée de favoriser la recherche sur les soins primaires, les projets sélectionnés par le PRME en 2013 sont très hospitaliers et concernent avant tout une évaluation de techniques innovantes. Seul un projet concerne réellement un travail de recherche sur une optimisation du parcours de soins.

Le PREPS est également intéressant car il comble un manque dans le spectre de la recherche en France qui est assez pauvre actuellement sur l'organisation des soins. Cependant, comme le niveau d'exigence scientifique est important, cela peut mettre en difficultés des équipes libérales de médecine de ville. Actuellement, seules des équipes hospitalières répondent à ce type d'appel à projet. Il importe donc de réfléchir aux moyens d'associer de jeunes médecins généralistes afin qu'ils puissent mieux s'inscrire dans ces programmes de recherche et ainsi diffuser la culture de la recherche et de l'évaluation, notamment médico-économique, vers la médecine de ville.

Le choix des priorités doit également être discuté. Dans certains pays européens, comme par exemple en Angleterre, le processus est différent : le NIHR analyse précisément où les ressources du NHS sont peu efficaces et il centre leurs travaux de recherche sur ces zones. Il serait donc possible d'envisager qu'une partie des financements de recherche soient alloués en lien avec les constats des rapports charges et produits de l'UNCAM. Il n'est en effet pas illégitime que le payeur oriente certaines recherches, sous réserve bien entendu de respecter ensuite les principes d'indépendance des équipes de recherche et d'obligation de publication.

Enfin les PRME n'ont pas vocation à accompagner la diffusion d'une nouvelle technique. C'est l'objet de la procédure prévue à l'article L.1151-1 du CSP qui a pour objectif la définition de bonnes pratiques pour cette technologie. Pour autant, à ce jour, peu d'innovations ont bénéficié de cette procédure et aucun recueil de coûts en vie réelle dans une logique de tarification pure n'a été mise en place. Seule la pose de valves cardiaques percutanées a été encadrée par l'arrêté du 29 décembre 2009, modifié par l'arrêté du 28 décembre 2011. En l'absence de prolongation, l'encadrement instauré par cet arrêté prendra fin au 31 décembre 2014.

ANNEXE 2 : LES EXPERIENCES ETRANGERES

I. LE ROYAUME UNI : UNE EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE TRES CONSTRuite, A FINALITE DECISIONNELLE, CONDUITE EN RELATION ETROITE AVEC LES MILIEUX ACADEMIQUES ET QUI CONDITIONNE LA PRISE EN CHARGE DE CERTAINS PRODUITS DE SANTE

En matière d'évaluation économique dans le domaine de la santé, l'Angleterre se distingue par son expérience et son antériorité historique. L'évaluation des programmes de santé pour éclairer les décisions publiques a précédé l'évaluation des technologies de santé. La première étude remonte en effet à 1971 et concernait l'évaluation économique du dépistage de la tuberculose par radiographie.

Alors que le système de santé anglais consacre une part de son budget à l'évaluation économique des technologies de santé depuis les années 1990, une étape déterminante a été la création, en 1999, du NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, devenu quelques années plus tard *National Institute for Health and Care Excellence*). Cet institut a pour mission d'établir les recommandations cliniques du système de santé en Angleterre (et au Pays de Galles) et de contribuer à la qualité des soins sur l'ensemble du territoire et à une allocation efficiente des ressources du système de santé.

L'évaluation médico-économique en Angleterre s'inscrit dans le cadre du système national de santé (*National Health Service - NHS*) et d'un système de prix libres des médicaments et dispositifs médicaux. Elle n'intervient que marginalement et indirectement dans des négociations financières entre autorités gestionnaires du NHS et industriels mais elle contribue en revanche directement et de façon déterminante à la gestion du panier de soins pris en charge par le NHS – soit en recommandant l'intégration d'un nouveau produit de santé, soit en la déconseillant ou encore en la conditionnant à une collecte de données économiques et cliniques additionnelles.

S'agissant des médicaments, leur évaluation médico-économique s'inscrit également dans le cadre de l'accord signé entre le ministère de la santé et l'industrie pharmaceutique (*Pharmaceuticals Price Regulation Scheme - PPRS*) tous les cinq ans. Un nouvel accord quinquennal est entré en vigueur au 1er janvier 2014. Il introduit le principe de reversements par l'industrie pharmaceutique au budget de l'Etat en cas de progression des dépenses publiques de médicaments (hors génériques) au-delà d'un taux plafond prévisionnel ; les modalités précises d'application de ce principe sont en cours d'élaboration mais cela crée un contexte à la fois plus contraignant et plus compliqué pour les arbitrages collectifs dans ce domaine.

1 PLACE DE L'ANALYSE COUT-EFFICACITE DANS LA REGULATION DU SYSTEME DE SANTE ANGLAIS

Deux termes sont utilisés en Angleterre pour désigner l'évaluation socio-économique appliquée au domaine de la santé :

- le terme « *health technology assessment* », utilisé notamment par l'Institut national pour la recherche en santé (*National Institute for Health Research - NIHR*) qui en a fait un de ses programmes majeurs : il s'agit là d'une notion large, mise en œuvre depuis le début des années 1990, sous la forme de revue critique, de recherche propre et d'essais cliniques, visant à fournir une évaluation multidisciplinaire (clinique, sociale, économique, éthique) sur tout sujet touchant aux soins et à la santé ;
- le terme « *health technology appraisal* » plus récent et plus restreint, qui renvoie à une procédure de revue critique sous-tendue par une évaluation économique d'une technologie de santé, telle qu'elle est mise en œuvre sous l'égide du NICE depuis le début des années 2000. Surtout, ce terme contient l'idée d'un jugement éclairé appliqué en situation d'incertitude aux fins de décision.

Ces trois composantes – jugement éclairé, incertitude, finalité décisionnelle – sont essentielles pour définir les exercices d'*health technology appraisal* qui font l'objet de la présente mission. Il est cependant important de garder à l'esprit la palette d'évaluations pluridisciplinaires autour de cette notion.

1.1 Champ d'application de l'évaluation médico-économique et des analyses coût-efficacité en santé

L'approche médico-économique et l'analyse coût-efficacité s'appliquent en Angleterre à un vaste ensemble de sujets touchant à la régulation du système de santé :

- Les technologies de santé : médicaments (médicaments titulaires d'une autorisation de mise sur le marché, éventuellement d'une licence d'office), dispositifs médicaux, tests diagnostics, procédures chirurgicales, ainsi que certaines modalités de promotion de la santé relevant du *disease management* (sur l'obésité¹⁰¹ et le diabète par exemple)...
...avec quelques restrictions¹⁰² cependant :
 - pour les dispositifs médicaux et tests diagnostics : l'évaluation médico-économique est réalisée seulement sur demande du fabricant (ou éventuellement de parties prenantes) ;
 - pour les dispositifs médicaux à des fins thérapeutiques : l'exercice est restreint aux cas où le dispositif apporte des économies et il est réalisé selon une procédure simplifiée.

L'insertion dans la décision varie également selon le type de produit : un avis positif du NICE sur l'efficacité d'un médicament impose au NHS de le prendre en charge et de le mettre à disposition des patients dans les trois mois. Il n'en va pas de même pour les dispositifs médicaux et tests diagnostics, pour lesquels un avis d'efficacité positif n'emporte pas d'obligation de prise en charge par le NHS.

Les médicaments orphelins et « ultra-orphelins », concernant des maladies très rares, relèvent d'une procédure différente de celle applicable aux autres médicaments. La procédure d'achat centralisée au niveau national s'accompagne depuis 2012 d'une exigence de justification par le fabricant des ses coûts de fabrication et de recherche & développement, lorsque l'impact budgétaire pour le NHS est significatif (cf. *infra*).

¹⁰¹ NICE, *Costing report - Managing overweight and obesity in adults: lifestyle weight management services*, mai 2014

¹⁰² On notera aussi que, malgré plusieurs demandes, la psychothérapie est restée en dehors de ce champ d'activité.

➤ Les recommandations de pratiques cliniques

Le programme de recommandations cliniques du NICE (*Medical Guidelines Program*) peut inclure une analyse coût-efficacité sur certains sujets, pour lesquels il est fait appel aux centres académiques et aux sociétés savantes (*national collaborating centres*, lesquels ont aussi une fonction officielle de formation des médecins) notamment pour la réalisation de revues systématiques de littérature ou la modélisation (cf. *infra*).

Ce type d'analyse peut faire porter les comparaisons sur plusieurs traitements à la fois, médicamenteux ou non médicamenteux (comparaison de médicaments à des dispositifs médicaux - comme cela a été le cas pour les défibrillateurs implantables par exemple - ou à d'autres approches thérapeutiques - pour les troubles déficitaires de l'attention par exemple). Il porte avant tout sur des traitements déjà en place. Au-delà des domaines médicaux couramment évalués, il a eu des applications également en psychiatrie.

Ce programme permet aussi des recherches comparant des thérapies indépendamment du processus de décision relatif au panier de soins du NHS. Les recommandations de pratiques cliniques ne s'imposent pas aux médecins mais elles tendent à être incorporées à des systèmes de paiement à la performance tels que le *Quality Outcome Framework*.

➤ La santé publique

Les interventions en santé publique font également l'objet de nombreuses analyses coût-efficacité réalisées par des équipes universitaires. Les recommandations de santé publique ne s'imposent pas non plus aux autorités locales de santé, mais elles leur donnent un cadre de référence pour leur action.

Ces analyses soulèvent toutefois des difficultés particulières liées à leur horizon temporel de long terme et surtout à la nécessité de prendre en compte des coûts et des bénéfices dispersés sur plusieurs secteurs (éducation, marché du travail, justice pénale, etc.), chaque secteur ayant des coûts d'opportunité différents. Ces défis méthodologiques appellent des études et recherches complémentaires.

L'analyse coût-efficacité s'applique également, mais en dehors des compétences du NICE, aux vaccins et aux stratégies de dépistage (missions de la nouvelle structure en charge de la santé publique, *Public Health England*).

➤ L'organisation et le financement des soins

L'analyse économique est utilisée plus rarement sur ces sujets. On mentionnera néanmoins son utilisation pour la détermination des rémunérations liées aux performances des professionnels de santé dans le cadre du *Quality Outcome Framework* ou, plus récemment, pour le dimensionnement des effectifs des structures de soins (le cadrage méthodologique de ce dernier projet est en cours).

➤ Les prises en charges sociales et médico-sociales

Le *Health and Social Care Act* de 2012 a étendu le champ de compétence du NICE au secteur social et médico-social, afin d'y renforcer l'évaluation, y compris dans sa dimension économique. La mise en œuvre de cette réforme est en cours.

Les deux premiers travaux conduits à ce titre, en 2013, ont porté sur la démence liée au grand âge et le bien-être des enfants pris en charge par l'aide sociale.

Une commission spécifique du NICE, composée d'experts de chaque sujet, est chargée de vérifier systématiquement tous les deux ans s'il y a besoin d'une mise à jour des recommandations déjà parues.

1.2 Deux types d'évaluation médico-économique des technologies de santé

La notion de technologie de santé recouvre ici les médicaments, les dispositifs médicaux (ex : prothèses auditives, inhalateurs et nébulisateurs, etc), les tests diagnostics (ex : la cytologie du liquide articulaire), procédures chirurgicales (ex : chirurgie en réponse à l'obésité morbide) ainsi que certaines modalités de promotion de la santé inspirés du *disease management* (ex : modèles d'éducation thérapeutique chez les patients diabétiques).

L'évaluation médico-économique des technologies de santé a d'abord été instituée, il y a quinze ans, sous la forme d'une évaluation comparée de plusieurs produits et modalités de soins visant une ou plusieurs indications (*multiple technology appraisal* - MTA) ; l'objectif était alors de réduire la variabilité des pratiques soignantes. A partir de 2006 s'est développé le *single technology appraisal* (STA), examen coût-efficacité centré sur une technologie de santé (même si cet examen comporte une dimension comparative) et sur une indication donnée.

Supposant une revue systématique des stratégies de traitement d'une pathologie (par exemple les thérapies biologiques et le recours aux anticorps monoclonaux dans le traitement des maladies inflammatoires), le MTA est complexe, et inclut notamment la fabrication d'un modèle ad hoc par une (des) équipe(s) académique(s) indépendante(s) ; sa durée globale est longue, de l'ordre de 60 semaines.

Le STA consiste en une revue critique du dossier médico-économique soumis par le fabricant pour son produit, sur la base des données et du modèle fournis par le fabricant ; sa durée globale est beaucoup plus courte, de l'ordre de 30 à 43 semaines.

Si les MTA ont été une composante dominante de l'activité du NICE dans les premières années de son installation, elles sont désormais beaucoup plus rares, les STA représentant les trois-quarts des travaux d'évaluation médico-économique de cette institution aujourd'hui.

A noter que, à l'occasion des réévaluations des médicaments (tous les trois ans environ), un ensemble de STA peut aboutir à une MTA.

De mars 2000 à juillet 2014, le NICE a publié 319 évaluations de technologies de santé, dont 164 MTAs et 155 STAs (depuis 2006 pour ces dernières)¹⁰³. Cela revient à un flux de 22 à 23 nouvelles évaluations par an en moyenne sur la période, mais les flux aujourd'hui sont supérieurs à cette moyenne.

1.3 Une finalité clairement affirmée

En toute hypothèse, les membres du NICE comme les experts universitaires soulignent que l'évaluation des technologies de santé ne peut pas être une recette pour réduire les dépenses, mais est bien plutôt un moyen de :

- faire des choix d'investissement éclairés ;
- optimiser l'usage des ressources du système de santé ;
- renforcer la transparence des décisions publiques dans la gestion du panier de soins et, de manière concomitante, renforcer la capacité des décideurs publics à rendre compte de leurs choix (*accountability*).

¹⁰³ Source : NICE

La dimension à la fois scientifique et sociale des jugements formulés est reconnue et encadrée avec la publication dès 2005 par le NICE d'un document explicitant les critères devant être pris en compte par les comités d'évaluation - et plus généralement par la communauté médicale (*Social Value Judgements: Principles for the Development of NICE Guidance*). Ce document, soumis à consultation publique, a été mis à jour et révisé périodiquement, notamment en 2008, avec les contributions de plusieurs *Citizens Councils* et de nombreuses consultations.

Si les coûts et bénéfices relatifs des interventions doivent être pris en considération pour toute recommandation, ils ne doivent pas constituer non plus des critères de décision suffisants ni exclusifs¹⁰⁴. Parmi les autres facteurs à prendre en compte figure notamment l'équité dans la distribution des soins et des gains de santé¹⁰⁵.

La loi prévoit explicitement que les recommandations du NICE se situent néanmoins, du fait des textes fondateurs, non dans une approche sociétale mais bien du point de vue du système public de santé. Cette limite, critiquée par certains, permet un processus de décision relativement clair.

Un des grands principes de l'évaluation des technologies de santé en Angleterre consiste à considérer les besoins des patients présents et futurs, revendiqués ou silencieux : « *NICE recognises that when it is making its decisions it should consider the needs of present and future patients of the NHS who are anonymous and who do not necessarily have people to argue their case on their behalf*¹⁰⁶. »

Cette recherche d'égalité de traitement entre patients et entre pathologies apparaît déterminante dans les procédures de travail et les décisions du NICE - ainsi que dans les positions défendues par les experts académiques. C'est pourquoi de nombreuses controverses entourent l'ouverture récente de quelques brèches dans ce principe d'égalité : pour les traitements du cancer qui font l'objet d'un fonds de financement spécifique, et les traitements de fin de vie pour lesquels le seuil d'efficacité acceptable a été doublé.

¹⁰⁴ Principle 2 : “Those developing clinical guidelines, technology appraisals or public health guidance must take into account the relative costs and benefits of interventions (their ‘cost effectiveness’) when deciding whether or not to recommend them.”

Principle 3 : “Decisions about whether to recommend interventions should not be based on evidence of their relative costs and benefits alone. NICE must consider other factors when developing its guidance, including the need to distribute health resources in the fairest way within society as a whole.”

In NICE, *Social Value Judgements*, 2008.

¹⁰⁵ “The general requirement is that recommended interventions of all kinds (including technologies, guidelines and programmes, in both health care and public health) have an ICER at or below the prevailing threshold range of values set by NICE. However, this is neither a necessary nor sufficient condition for an intervention to be recommended by NICE. The Institute Board has instructed its advisory bodies that cost-effectiveness should not be the sole basis for their decisions. Other factors also need to be taken into account. There will normally be a number of pragmatic considerations to be borne in mind, such as organisational impacts of the intervention's introduction and continued use, other policy objectives (such as supporting industrial innovation), and the overall size of impacts on population health and budgets. Furthermore, there are also a range of considerations relating to fairness in the distribution of health and health care between individuals”. In K.K. Shah, R. Cookson, A.J. Culyer, P. Littlejohns, *NICE's Social Value Judgements about Equity in Health and Health Care*, The university of York, Centre for Health Economics Research Paper Nr. 70, November 2011.

¹⁰⁶ K.K. Shah, R. Cookson, A.J. Culyer, P. Littlejohns, *NICE's Social Value Judgements about Equity in Health and Health Care*, The university of York, Centre for Health Economics Research Paper Nr. 70, November 2011

Tableau 5 : Récapitulatif des grands principes méthodologiques pour l'évaluation médico-économique des technologies de santé en Angleterre

Rubrique méthodologique	Principe
Comparateur	Thérapies utilisées en routine par le NHS, y compris celles considérées comme les meilleures pratiques en vigueur
Perspective retenue pour les coûts	Système national de santé (NHS) et services sociaux à la personne
Perspective retenue pour les résultats	Tous effets de santé sur les individus
Type d'évaluation économique	Analyse coût-efficacité (<i>cost-effectiveness</i>)
Preuves cliniques	Fondées sur une revue de littérature
Mesure des effets sur la santé	QALY
Source des données pour la mesure de la qualité de vie associée à l'état de santé	Fournies directement par les patients et les professionnels ou les proches qui les prennent en charge
Source des données de préférence pour l'estimation des changements de qualité de vie associée à l'état de santé	Echantillon représentatif de la population générale
Taux d'actualisation	Taux annuel de 3,5 % pour les coûts comme pour les résultats de santé
Pondération au titre de l'équité	Pas de pondération : un QALY a la même valeur quelles que soient les autres caractéristiques (âge, activité, etc) des patients concernés.

Source : NICE, *Guide to the methods of technology appraisal*, 2008

1.4 Le rôle central du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)...

L'évaluation médico-économique en Angleterre repose sur une institution dont elle constitue l'une des missions : le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) créé en 1999, alors dénommé *National Institute for Clinical Excellence*. Si cette institution est le pilier de l'organisation de l'évaluation médico-économique des produits de santé et stratégies de soins (à l'exception des vaccins qui ne relèvent pas de son champ de compétences), elle recourt en revanche massivement aux centres universitaires pour la production de l'expertise. L'offre universitaire dans ce domaine a été structurée en conséquence (cf. *infra*).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Créée en 1999 par décret ministériel avec le statut d'agence sanitaire spécialisée, le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) avait dès l'origine pour objectif de réduire la variance dans la disponibilité et la qualité des soins délivrés par le système national de santé, tout en favorisant l'adoption de technologies émergentes et innovantes.

A cette fin, le NICE a été chargé de formuler, sur un mode participatif et consultatif, des recommandations fondées sur les preuves cliniques disponibles et sur l'évaluation coût-efficacité des soins.

Le *multiple technology assessment* (MTA) s'est développé dans ce cadre, comme un moyen de normaliser la qualité des prises en charge et l'usage des ressources du système national de santé.

En 2005¹⁰⁷ s'est ajouté un objectif plus large de promotion de la santé par la publication de recommandations (*public health guidance*) aux fins de prévention des pathologies et de développement de comportements propices à la santé. C'est aussi à partir de cette date que s'est développé le *single technology assessment* (STA) dans une optique d'intégration accélérée mais rationnelle des innovations médicales.

Plus récemment, le *Health and Social Care Act* de 2012 a renforcé le statut légal de cette institution ainsi que son indépendance, tout en élargissant son champ de responsabilité au secteur social et médico-social via la production de recommandations et standards de qualité (*guidance and quality standards*). Sa dénomination est devenue en conséquence le *National Institute for Health and Care Excellence*. Les deux premiers sujets traités par le NICE en application de cette nouvelle responsabilité concernent la qualité de vie des personnes atteintes de démence, d'une part, la santé et le bien-être des enfants pris en charge par l'aide sociale, d'autre part.

La loi de 2012 a par ailleurs réintégré les médicaments orphelins dans le champ de compétence du NICE ; ces dossiers sont confiés à une équipe spécialisée.

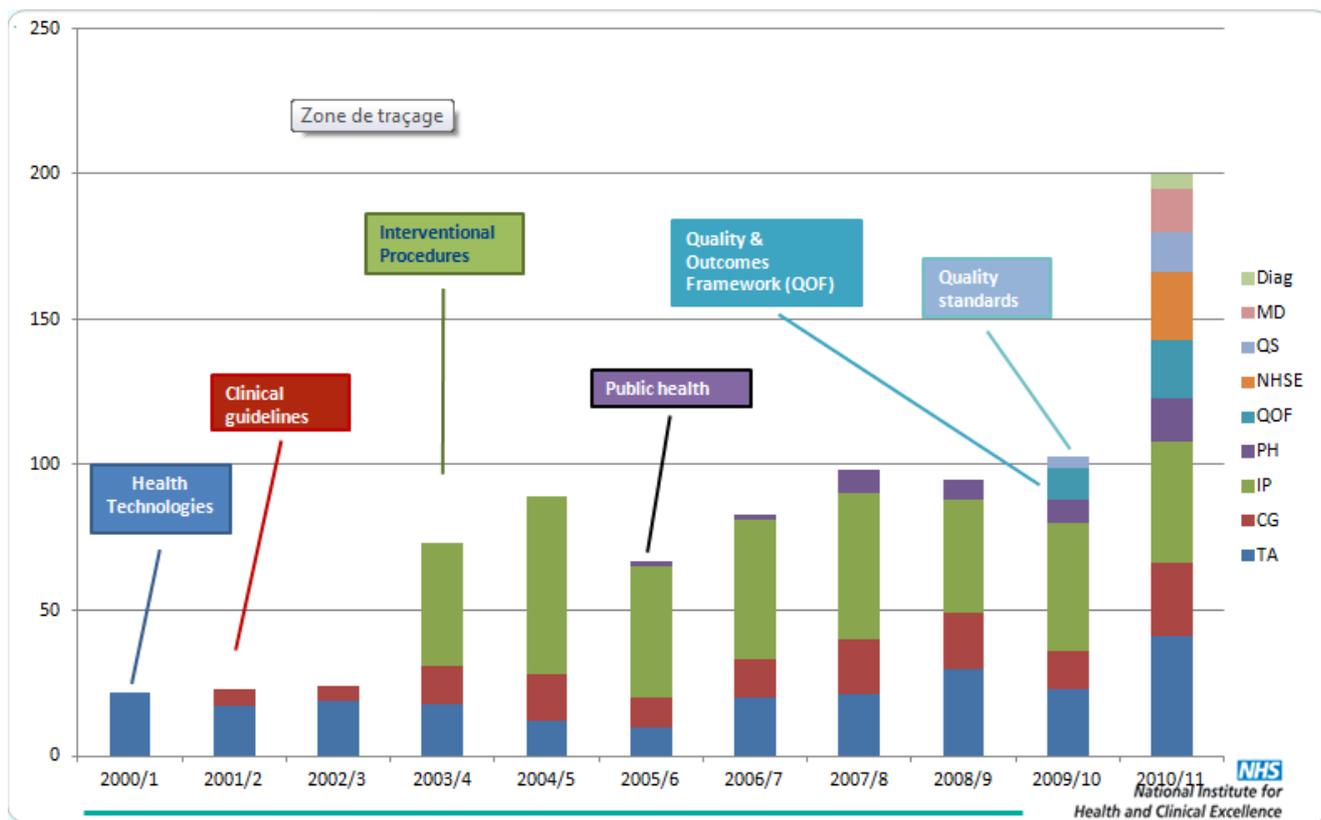
Restent en revanche en dehors du champ de compétences du NICE la certification et accréditation des établissements de santé, l'évaluation des pratiques professionnelles et les négociations tarifaires avec les prestataires de biens ou de services de santé.

Le NICE, dont le conseil est nommé par le ministre de la santé, dispose d'un budget annuel d'environ 85 millions €, dont 15 % (soit environ 13 M€) est imputé sur l'activité *health technology assessment* (une autre part, de 26 %, va à la production de recommandations cliniques cependant que 21 % du budget est alloué à la collecte et gestion des données de « preuves »). Outre ses quelque 560 employés équivalents-temps-plein, basés à Londres et à Manchester¹⁰⁸, le NICE mobilise près de 3 000 experts (médecins, infirmiers, épidémiologistes, statisticiens, économistes, patients) à travers le Royaume Uni.

¹⁰⁷ Lors de la fusion de NICE avec l'agence de promotion de la santé (*Health Development Agency*) en 2005.

¹⁰⁸ NICE, *Annual report 2013-2014*

Graphique 6 : Extension progressive des missions du NICE



Source : NICE

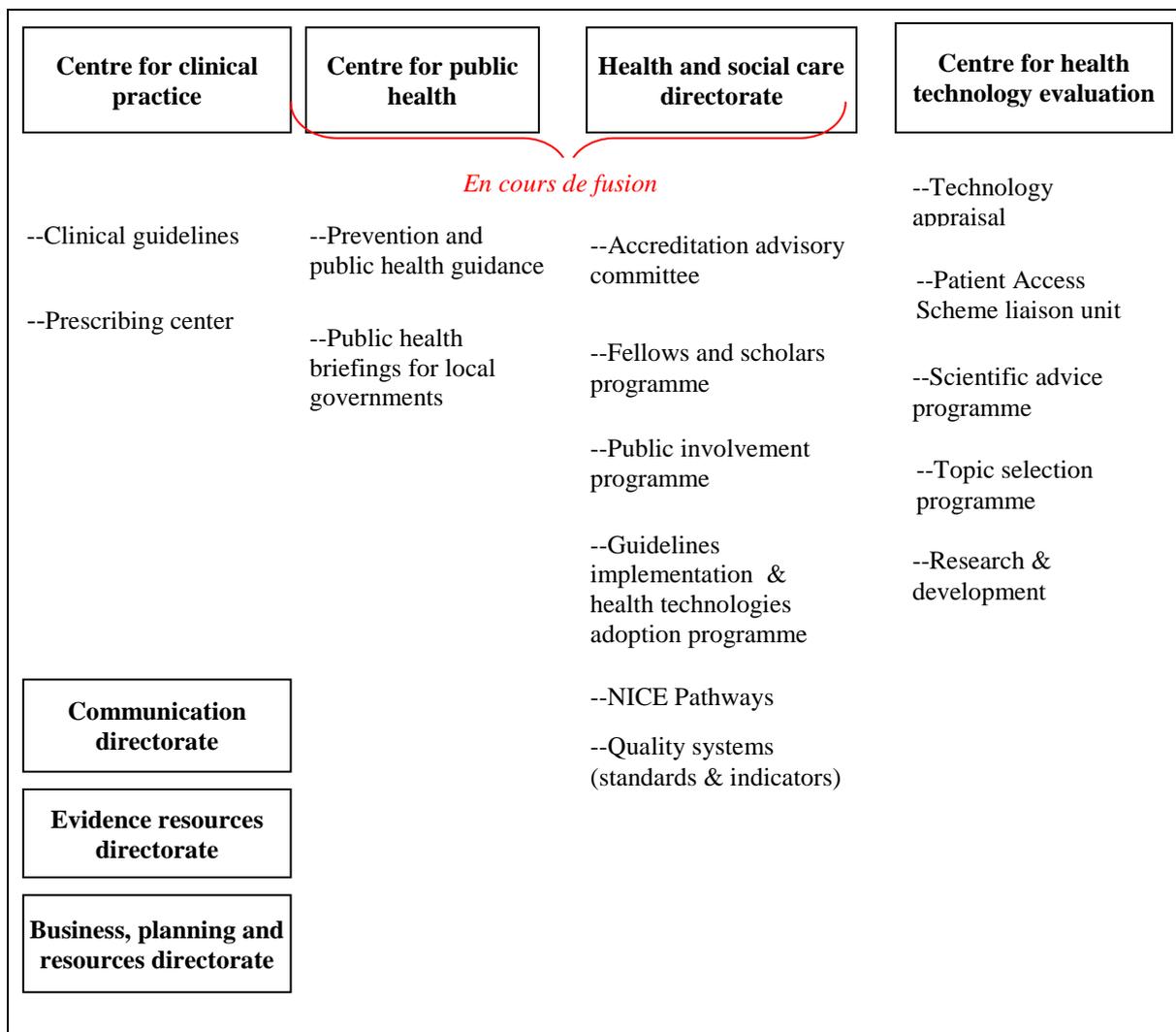
En termes organisationnels, le schéma suivant présente la structure actuelle du NICE. Plusieurs caractéristiques de cette organisation méritent d'être soulignées car elles en montrent le caractère très intégré :

- A côté des directions directement chargées d'évaluer et de produire des recommandations sur les soins, une réelle importance est accordée à la diffusion de ces travaux, pour laquelle de multiples canaux sont utilisés tant envers les professionnels de santé qu'envers les patients et le grand public (pour celui-ci NICE recourt aussi au relais de la BBC). Une direction de la communication est ainsi chargée de la diffusion et de l'appropriation des recommandations du NICE par les professionnels de santé ; y contribue également le service *Implementation* situé au sein de la direction des soins sociaux et de santé. Conjointement les deux équipes gèrent certains outils comme :
 - *NICE Pathways* (sur les parcours de soins) : outil en ligne rassemblant l'ensemble des recommandations et guides publiés par NICE dans un format aisément accessible ;
 - *Health Technologies Adoption Programme* destiné à faciliter l'adoption de certaines procédures et pratiques médicales au sein du NHS (supports de formation, présentations PowerPoint, fiches...).
- La valeur accordée à l'association des patients, des professionnels et des aidants et plus généralement des citoyens, dans les travaux du NICE se reflète dans l'existence d'un service dédié à cette fonction (au sein de la direction des soins sociaux et de santé).
- L'ouverture du service d'évaluation des technologies de santé sur la recherche & développement, au-delà des contributions opérationnelles sollicitées pour chaque évaluation de produit, se traduit par la mise en place d'une équipe spécifique de R&D. Celle-ci contribue à faire évoluer les méthodes utilisées par le NICE et stimule les projets de

recherche présentant un intérêt pour les travaux du NICE (projets commandés par ce dernier ou par d'autres institutions partenaires).

- La collecte des données et des « preuves » de nature clinique et médico-économique, et plus généralement, la veille sur l'innovation médicale, relèvent d'une direction propre (*Evidence resources directorate*). Celle-ci gère notamment des outils comme :
 - *NICE Evidence Services* : ensemble de services fournissant un accès internet à un matériau de « preuves » et de bonnes pratiques considéré dont la qualité et la fiabilité sont attestées ;
 - *UK PharmaScan database* : base de données alimentée par les industriels offrant un panorama des produits en développement ;
- Par ailleurs, cette direction en charge des « preuves » comporte une équipe qui intervient en appui à l'ensemble des services du NICE sur la gestion de données et les technologies de l'information.

Schéma 1 : Structure du NICE



Source : IGAS d'après NICE, mise à jour 2014

1.5 ...en lien étroit avec les milieux académiques

1.5.1 Un recours important du NICE à l'expertise externe

Si le NICE compte quelque 560 personnes (équivalents-temps-plein) dans ses effectifs propres, les contributeurs extérieurs sont quatre fois plus nombreux, issus des universités et des sociétés savantes.

Ainsi, à côté des salaires qui représentent près de la moitié (47 %) des dépenses du NICE, les contrats pour prestations externes en représentent eux-mêmes un tiers¹⁰⁹.

Toutes les missions du NICE impliquent en effet des équipes académiques. Pour l'activité d'évaluation des technologies de santé, les neuf « centres académiques » référencés (universités, pour l'essentiel, ainsi que quelques sociétés de consultants) collaborent avec le NICE sur la base de contrats de moyen terme : les contrats sont de cinq ans ou trois ans respectivement pour la participation aux *Evidence Review Groups* et aux *Appraisal Committees*¹¹⁰ (ils sont plus courts, généralement de deux ans, pour les travaux relatifs aux recommandations de pratiques cliniques).

On notera que le recours à des équipes externes pour la revue critique des dossiers soumis par les industriels est une singularité du NICE, la plupart des agences comparables dans les autres pays produisant en interne la revue critique requise (tel est le cas notamment en Suède, en Irlande ou en France).

Ce choix place le NICE dans une position d'arbitre en quelque sorte (*de « fair broker »* selon l'expression utilisée par l'un des interlocuteurs de la mission sur place) entre l'industrie et le monde académique, entre la volonté du premier de promouvoir son produit et l'exigence de preuves du second. Ce choix est considéré comme garant d'un processus de décision plus robuste, donc moins exposé aux contestations.

L'Appraisal Committee

L'évaluation médico-économique des technologies de santé (*health technology appraisal*) du NICE est fondée :

- d'une part, sur un travail de revue critique et de contre-expertise technique du dossier remis par le fabricant, travail effectué par un *Evidence Review Group* extérieur au NICE;
- d'autre part, sur l'avis rendu de manière indépendante et délibérative, à partir de l'ensemble des éléments de preuve collectés (notamment des résultats de l'*Evidence Review Group*), par l'un des quatre *Appraisal Committees* établis par le NICE.

Chacun de ces quatre comités est composé de 33 membres¹¹¹ avec droit de vote (*voting members*) mandatés pour trois ans, parmi lesquels sont désignés un président et un vice-président. Le comité dispose d'un budget de fonctionnement : son président est rémunéré en tant que tel mais les autres membres siègent à titre gratuit.

La composition de ces comités est diversifiée : médecins spécialistes en exercice à l'hôpital, médecins généralistes, médecins exerçant dans l'industrie pharmaceutique, professeurs de médecine, de santé publique, de pharmacologie ou de soins paramédicaux, épidémiologistes, économistes de la santé, statisticiens, conseillers pour les prescriptions et achats de soins dans les structures locales du NHS, responsables de la santé publique dans un *primary care trust*, citoyens (*lay members*), etc.

¹⁰⁹ NICE, *Annual report 2013-2014*

¹¹⁰ Le contrat est plus court, généralement de deux ans, pour les travaux relatifs aux recommandations de pratiques cliniques.

¹¹¹ Pour comparaison, les comités constitués pour la formulation des recommandations de pratiques cliniques comptent 18 membres.

Chaque *Appraisal Committee* dispose d'une liste de produits à évaluer et se réunit mensuellement. Les groupes constitués par ailleurs par le NICE pour formuler des recommandations de pratiques cliniques (*Guideline Development Groups*) sont invités à se faire représenter pour assister aux réunions du comité d'évaluation sur les produits en lien avec leur sujet, afin de faire valoir leurs observations et avis.

Les incitations sont fortes pour les universités, qui trouvent dans ces travaux d'expertise publique une source de financement précieuse (la participation aux *Evidence Review Groups* apporte ainsi 700.000 £ par an, soit près de 900.000 €, à l'une des universités partenaires du NICE).

Pour les universitaires, les enjeux s'expriment surtout en termes de valorisation académique de ces travaux d'expertise, qui sont très prenants. Si les possibilités de publication sont plus importantes pour les travaux de MTA que pour le STA, ces derniers sont néanmoins considérés, des jeunes chercheurs surtout, en raison de l'expérience offerte dans l'utilisation des modèles et des bases de données. On signalera par exemple la base *General Practitioner Research Database* (devenue *Clinical Practice Research Datalink*) gérée par le ministère de la santé, qui rassemble des données cliniques, démographiques et de consommation / prescription de soins - ainsi que certains résultats de santé - sur un échantillon d'environ 650 prestataires de soins primaires et de 5 millions de dossiers patients actifs anonymisés, pouvant être chaînées avec des consommations de soins secondaires. Cette base se prête à des utilisations à la fois cliniques et académiques en matière de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie, d'optimisation d'essais cliniques et d'économie de la santé.

Le NICE est directement responsable de ses procédures de travail et des méthodes, ainsi que du recrutement des membres des comités et de leurs présidents, y compris du respect des règles relatives aux déclarations d'intérêts exigées de chacun de ces membres et publiées sur le site web du NICE. Cependant les comités d'évaluation rendent leur avis de façon indépendante.

1.5.2 Assorti de règles précises de gestion des conflits d'intérêts

Le principe général de transparence des déclarations d'intérêt est au cœur de la gestion des conflits d'intérêts potentiels des équipes de recherche appelées à travailler pour le compte du NICE ou de l'industrie pharmaceutique.

Les règles en la matière sont précisément établies et prévoient une différenciation des cas selon que le contrat est signé avec un chercheur *intuitu personae* ou avec son département universitaire, et selon que le contrat porte sur un produit spécifique ou sur une problématique multi-produits.

Le délai pendant lequel un contrat avec le NICE ne peut être suivi d'un contrat avec l'industrie pharmaceutique varie lui aussi, de un an pour les membres des *Appraisal Committees* à trois ans pour les membres des *Evidence Review Groups* (cf. *infra*), le suivi de ces délais étant assuré respectivement par le NICE pour les premiers et par le *National Institute of Health Research* (cf. *infra*) pour les seconds.

Ainsi, les membres des comités consultatifs doivent généralement se retirer s'ils ont perçu à titre personnel, au cours de l'année écoulée, une rémunération d'un fabricant lié au dossier examiné ; si leur département universitaire a passé contrat et reçu paiement d'un fabricant, les chercheurs impliqués doivent déclarer cet intérêt mais ne sont pas tenus de se retirer de la séance.

La participation à un groupe d'expertise est impossible pour un expert ayant perçu au cours des trois ans écoulés une rémunération de la part d'un fabricant intéressé au dossier. Il en va de même pour une équipe ou un département universitaire ayant perçu semblable rémunération.

Le tableau ci-après, extrait du code interne au NICE relatif aux déclarations d'intérêts, illustre la différenciation des cas de figure en la matière.

Tableau 6 : Règles de déclaration d'intérêts aux réunions des comités consultatifs du NICE

Type de conflit d'intérêt	Action
Intérêt personnel spécifique et financier	Le déclarer et se retirer
Intérêt personnel financier mais non spécifique	Le déclarer et participer (sauf si, exceptionnellement, le président de l'organe consultatif en décide autrement)
Intérêt familial spécifique	Le déclarer et se retirer
Intérêt familial non spécifique	Le déclarer et participer (sauf si, exceptionnellement, le président de l'organe consultatif en décide autrement)
Intérêt financier spécifique mais non personnel	Le déclarer et participer, sauf si la personne a une connaissance personnelle de l'intervention ou de la matière soit par son propre travail, soit à travers la supervision directe du travail d'autres personnes. Dans chacun de ces cas, la personne doit déclarer cet intérêt et ne pas prendre part à la procédure, sauf pour répondre aux questions
Intérêt financier mais non spécifique et pas personnel	Le déclarer et participer (sauf si, exceptionnellement, le président de l'organe consultatif en décide autrement)
Intérêt personnel spécifique mais non financier	Le déclarer - L'action est à la discrétion du président de l'organe consultatif

Source : NICE, *A Code of practice for Declaring and Dealing with Conflicts of Interest*, 2007 (révisé 2011)

1.5.3 Le rôle capital de l'Institut national de recherche en santé (NIHR)

L'exercice par le NICE de sa mission d'évaluation médico-économique des technologies de santé est indissociable du milieu académique, qui lui fournit les ressources opérationnelles nécessaires. A l'inverse, NICE contribue aussi à la définition de priorités de recherche dans le cadre du *National Research Agenda*, dans des domaines où données cliniques et preuves restent insuffisantes (soins pédiatriques par exemple).

La liaison entre les missions du NICE et le milieu académique repose en grande part sur une institution partenaire et complémentaire, l'Institut national de la recherche en santé (*National Institute of Health Research - NIHR*).

Le NIHR joue un rôle capital à la fois :

- dans la structuration de l'offre académique qu'il a contribué à développer considérablement ;
- dans l'intermédiation des commandes du NICE - et de leur financement - auprès des centres de recherche ;
- dans l'orientation de l'effort de recherche vers des sujets touchant concrètement aux pratiques professionnelles et aux résultats de santé.

Le NIHR a ainsi contribué de manière essentielle à l'expansion de la capacité de recherche en économie de la santé en Angleterre, capacité sur laquelle est assise la mission d'évaluation des technologies de santé du NICE. Il participe également d'une stratégie nationale visant à faire de l'Angleterre un centre de référence pour la recherche en santé, notamment dans le domaine pharmaceutique.

Aujourd'hui l'essentiel du financement de la recherche en santé et en économie de la santé passe par cette institution. Celle-ci finance ainsi, au titre de son programme « *Health Technology Assessment* » :

- des revues de littérature ;
- des travaux de modélisation ;

- des essais cliniques sur des sujets non traités par l'industrie pharmaceutique : produits à un stade de développement très précoce, produits non brevetés, produits ne suscitant pas d'intérêt commercial. Cette activité absorbe 80 % du budget HTA du NIHR. Il s'agit par exemple de comparer des stratégies de traitement supposant d'augmenter une durée de prescription de tel médicament et de réduire la durée de tel autre. Ou d'évaluer l'usage de l'acide tranexamique (un antifibrinolytique n'ayant pas sollicité d'autorisation) dans le traitement d'urgence des patients victimes de traumatismes ;
- des travaux de recherche sur des sujets peu traités par ailleurs mais présentant de forts enjeux de santé publique, notamment des sujets qui ne mettent pas en jeu des « domaines d'excellence ». Plutôt qu'en oncologie ou cardiologie, où les acteurs sont nombreux, le NIHR s'est ainsi concentré sur des domaines de la chirurgie et de la médecine peu traités. Il a notamment adopté une stratégie volontariste de recherche en psychiatrie, qui a suscité un vigoureux développement de l'offre dans ce domaine. A ce titre, par exemple, a été conduite une recherche sur la prescription de certains produits psychotiques aux enfants connaissant des troubles de l'apprentissage, recherche qui a démontré les effets nocifs de ces produits pour la population considérée ;
- enfin, quelques travaux de recherche portant sur les organisations de soins sont engagés sur la base d'un programme spécifique – « *health service and delivery research program* ».

Il est important de souligner que les travaux de recherche financés par le NIHR au titre du programme HTA sont tournés vers la pratique de soin et vers les résultats pour le patient, beaucoup plus que vers des enjeux purement scientifiques. La sélection des sujets¹¹² de recherche relève d'ailleurs d'un panel dans lequel sont présents non pas des chercheurs mais des cliniciens, des patients et des gestionnaires du NHS.

Même s'ils couvrent plusieurs années, ces travaux s'inscrivent donc en continuité avec la promotion d'une allocation efficiente des ressources du système de santé et la production de recommandations de bonnes pratiques.

Dans le domaine de l'évaluation médico-économique des technologies de santé, le NIHR a un rôle d'intermédiation des commandes du NICE (*commissioning*) aux centres académiques ; les contrats sont ainsi signés par le NIHR pour le compte du NICE. Cette intermédiation n'est pas seulement formelle mais permet aussi d'assurer une certaine régulation des flux d'activité confiés aux différents centres.

La programmation par le NICE des travaux d'expertise (ceux des *Evidence Review Groups*), qui intervient très en amont et parfois avant même l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, est en effet constamment réajustée, certains dossiers étant retirés de la programmation (produits n'ayant pas reçu d'AMM par exemple) ou reportés. Le NIHR veille à compenser ces aléas et à lisser les flux de commandes adressées au réseau académique afin de maintenir un niveau d'activité soutenable pour chaque centre ; pour ce faire il dispose de l'initiative pour engager certains travaux d'évaluation médico-économique qu'il gère en propre.

Après des années d'expansion budgétaire pour le NIHR, et d'expansion subséquente des capacités de recherche en économie de la santé, les inquiétudes sont toutefois vives aujourd'hui quant à l'évolution future du budget de cette institution dans le contexte de réduction générale des dépenses publiques.

¹¹² Afin de garder une programmation équilibrée, un *medical research council* encourage pour sa part la recherche pré-clinique.

2. LA PROCEDURE STANDARD D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE

La description qui suit concerne la procédure de *Single Technology Assessment* appliquée aux médicaments ; des variantes sont appliquées pour les autres produits de santé (procédure simplifiée, conditions de déclenchement plus restreintes..).

Par ailleurs, pour des raisons historiques les vaccins relèvent d'institutions spécifiques : *Public Health England* pour ce qui est de l'instance décisionnelle, appuyée par un organisme consultatif, le *Joint Committee on Vaccination & Immunisations* (voir annexe 1).

2.1 Critères de sélection des produits de santé soumis à évaluation nationale

L'examen du NICE ne porte pas sur l'ensemble des produits de santé nouvellement admis sur le marché, mais sur une sélection seulement.

Cette sélection est effectuée en étroite collaboration entre le NICE et le ministère de la santé (qui a le dernier mot), suivant plusieurs critères : population ou pathologie prioritaire pour le NHS, potentiel en termes de gain de santé, d'économies ou de coût pour le système de santé, controverses ou variabilité de pratiques associées au produit, besoin clinique, etc. Des ateliers de cadrage en interne, des réunions de comités et des revues de recommandations passées contribuent à faire émerger une liste de produits à évaluer.

S'agissant des innovations à venir, un processus de veille (*horizon scanning*) est assuré par l'institut, avec l'appui du *National Horizon Scanning Centre* de l'Université de Birmingham. Ainsi, la sélection des sujets et la programmation des travaux d'évaluation sont réalisées souvent en amont de l'autorisation de mise sur le marché du médicament - afin d'engager au plus vite ces travaux dès délivrance de l'AMM.

Les groupes de patients et les sociétés savantes peuvent également faire des suggestions via le site internet du NICE et demander l'inscription de tel ou tel produit de santé, même si cette disposition connaît une application limitée.

En pratique, 30 % à 40 % des médicaments passent par la procédure d'évaluation du NICE et la plupart des médicaments innovants, particulièrement en cancérologie, sont concernés. La cancérologie concentre ainsi plus du tiers de l'ensemble des avis d'efficacité rendus par l'institut.

On notera que pour les 60 % à 70 % de médicaments restants, ce sont les hôpitaux et structures locales d'achat de soins (*primary care groups* devenus *clinical commissioning groups*) qui font leur propre appréciation pour décider la fourniture -ou pas- de ces produits.

2.2 Déroulement de la procédure d'évaluation

L'évaluation médico-économique des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, tests diagnostics, procédure chirurgicale) conduite sous l'égide du NICE comporte d'abord une expertise technique suivie d'un processus délibératif aboutissant à une décision - avec à chaque étape la mobilisation d'une équipe projet interne au NICE et de ressources externes. Une approche similaire a été adoptée par le *National Centre for Pharmacoeconomics* en Irlande, le *Health Care Insurance Board* aux Pays-Bas ou encore le *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* (TLV) en Suède.

Dans le cadre des *Single Technology Appraisals* l'évaluation se déroule de la manière suivante.

Première phase : saisine, cadrage, collecte des éléments, premières consultations (2 mois)

- Saisine du NICE par le ministre de la santé (le NICE n'a pas de pouvoir d'auto-saisine) et notification au fabricant, assortie du modèle de dossier à constituer.
- Mise en place de l'équipe projet au sein du NICE : chaque technologie à évaluer est attribuée à une équipe composée d'un ou plusieurs analystes, d'un conseiller technique et d'un manager de projet.
- Dépôt par le fabricant, dans les deux semaines de la notification, d'une note de synthèse (*summary*) présentant les enjeux (*decision problem*) liés au produit considéré : population cible, intervention (y compris éventuels actes complémentaires à l'utilisation du produit), comparateurs directs, résultats médico-économiques pertinents (bénéfices de santé, prix demandé, etc.).
- Dépôt par le fabricant, dans les deux mois de la notification, d'un dossier complet d'évaluation médico-économique (*submission & model*).
Ce dossier, qui inclut le modèle utilisé par le fabricant et réutilisable par le NICE, doit être conforme au dossier-type établi par ce dernier. Le modèle fourni est celui qui fonde le calcul de l'*Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) sur la base du prix demandé par le fabricant. Le dossier comprend également des analyses de sensibilité et des analyses par sous-groupes de patients.
- Consultation des parties prenantes (représentants des professionnels de santé, des patients et de leurs aidants, ministère de la santé, structures locales d'achats de soins) et sollicitation des « commentateurs » (centres de recherche universitaires, sociétés savantes - *national collaborating centers*, structures gestionnaires du NHS, fabricants de produits de santé cités comme comparateurs).
- *Consultees* et *commentators* sont invités, d'une part, à formuler leurs observations sur les bénéfices et inconvénients du produit considéré, d'autre part à proposer des experts au titre des patients ou des spécialistes cliniques susceptibles de témoigner devant le comité d'évaluation (cf. *infra*).

Le choix du comparateur

Le comparateur retenu pour un médicament doit être « le meilleur traitement alternatif » (pas nécessairement médicamenteux). Le choix du comparateur pertinent intervient au moment du cadrage de la future évaluation médico-économique, sur la base de larges consultations et d'une cartographie établie par le NICE des traitements alternatifs. Ce choix s'impose au fabricant dans la constitution de son dossier d'évaluation. En l'absence de données de comparaisons directes, les comparaisons indirectes sont admises.

Deuxième phase : expertise du dossier d'évaluation (2 mois)

- Transmission de l'ensemble des pièces rassemblées à un *Evidence Review Group* (ERG) constitué par le NICE.
Composé de représentants des centres académiques (avec lesquels NICE a contractualisé l'organisation de leur contribution aux travaux d'expertise médico-économique dont il a besoin), l'ERG fournit une revue critique du dossier et du modèle remis par le fabricant. Chaque ERG compte 6 à 8 personnes, dont 2 économistes de la santé, 1 ou 2 statisticiens, 1 ou 2 *systematic reviewer* et 1 clinicien dans la discipline concernée.
- Le groupe a d'abord deux semaines pour formuler ses demandes de précisions auprès du fabricant (*clarification points*).
- Le fabricant dispose à son tour de deux semaines pour apporter les précisions demandées.
- A réception de ces précisions, l'ERG dispose de 4 semaines pour préparer son rapport sur la qualité de l'évaluation fournie et sur l'efficacité du produit. Ce rapport est adressé aux services du NICE qui le transmet aussitôt à l'*Appraisal Committee*.

Troisième phase : formulation d'un avis indépendant (1 mois)

- Transmission de l'ensemble des éléments au comité (*Appraisal Committee*) désigné compétent pour l'évaluation finale du produit considéré.

Le comité dispose de l'expertise académique remise par l'ERG ainsi que des avis des parties prenantes consultées en première phase (*consultees & commentators*). Il a 2 à 3 semaines pour prendre connaissance de l'ensemble de ces éléments. Deux de ses 33 membres sont désignés rapporteurs, respectivement, pour la partie économique et pour la partie clinique du dossier d'évaluation.

Le président du comité, en liaison avec l'équipe projet du NICE, doit en outre désigner deux cliniciens spécialistes du sujet et deux patients experts (patients « ordinaires » ayant eu l'expérience du traitement considéré) parmi les noms proposés par les parties prenantes et commentateurs sollicités en première phase. Ceux-ci viendront devant le comité apporter leur expérience et témoigner des conditions de prescription et d'usage du produit de santé considéré, dans le cadre des essais cliniques ou de la vie réelle du produit.

- Echange technique : une semaine avant la réunion de l'*Appraisal committee*, une conférence téléphonique est organisée par le président et les deux rapporteurs avec des membres de l'ERG et les analystes du NICE. Le fabricant est également destinataire du rapport de l'ERG avant la réunion du comité afin de pouvoir apporter des clarifications ou des contradictions aux conclusions du rapport.

- Réunion de l'*Appraisal committee*. Celle-ci se déroule en deux temps :

- Un premier temps, public, qui dure environ deux heures, est consacré à l'audition des témoignages des patients et des cliniciens, témoignages personnels et souvent influents. Le fabricant assiste à cette première partie et peut répondre aux questions sur des points d'incertitude. Si le produit considéré interfère avec des recommandations de pratiques cliniques en cours d'élaboration, un représentant du groupe chargé de ces recommandations (*Guideline Development Group*) est également invité à assister à la réunion du comité pour faire valoir ses observations (notamment sur la place du produit considéré dans les stratégies de soins).

- Un second temps, plus court (30-45 minutes), hors présence du public, des patients et des cliniciens, est consacré au délibéré. Les 33 membres votants prennent la parole sur les points clés rappelés par le président, puis passent au vote.

Parmi les points clés discutés : ce produit doit-il être considéré comme coût-efficace ? Le comité souhaite-t-il faire une recommandation pour certains sous-groupes de patients ? L'incertitude est-elle trop grande pour formuler un avis ? Le médicament entre-t-il dans le cadre de la politique des soins de fin de vie (qui relève le seuil d'acceptabilité de 30.000 à 50.000 £ / QALY) ? Le comité rend son avis de manière indépendante. Le président ne dispose pas de voix prépondérante même s'il oriente la décision.

- Formulation de l'avis :

L'avis rendu par l'*Appraisal Committee* peut être :

- un avis positif :
 - ✓ avis positif inconditionnel, auquel cas le NHS est tenu dans les 3 mois de dégager les ressources nécessaires à la prise en charge du produit ou de la procédure, pour la population et pour l'indication visées dans le dossier médico-économique ;
 - ✓ avis positif conditionné à des études complémentaires (avec réévaluation rapide) ;

- ✓ avis positif restreint à certains sous-groupes de patients ou pour certaines durées de traitement ;
- un avis négatif, auquel cas le produit n'est pas pris en charge par le NHS ;
- un avis négatif provisoire (*Minded No*) adopté sur rapport des 33 membres du comité; dans ce cas, une nouvelle réunion du comité devra se tenir quelques mois plus tard avec les compléments d'évaluation apportés par le fabricant (sur les bénéfices médicaux, les comparateurs, les coûts, etc.).

En pratique, un avis positif a été rendu dans 72 % des cas (avis positif inconditionnel dans 58 % des cas)¹¹³. Pour les médicaments en cancérologie, aux coûts unitaires plus élevés, la proportion d'avis positifs ressort à 64 % des dossiers examinés.

Quatrième phase : consultations, rédaction et publication de l'avis définitif

L'*Appraisal Consultation Document* est envoyé aux parties prenantes et mis en ligne pour commentaires, pendant deux semaines environ.

A la suite des commentaires reçus et à l'issue d'une nouvelle réunion du comité, le *Final Appraisal Document* est rédigé et mis en ligne.

Sur des sujets complexes (comme les nouveaux traitements de l'hépatite C tels que Sofosbuvir) il peut y avoir plusieurs itérations entre consultation des parties prenantes et réunions de l'*Appraisal committee*.

Une fois l'avis définitif rendu, un document très synthétique (*leaflet*) est élaboré pour être remis aux patients, cependant que, pour les professionnels de santé, des directives et recommandations (*guidelines*) sont formalisées, mises en ligne et envoyées à toutes les structures locales du NHS, notamment aux structures chargées de l'achat des soins (*Clinical Commissioning Groups* depuis la réforme Cameron et auparavant *Primary Care Trusts*).

Un effort de communication important est déployé auprès des professionnels de santé comme des patients et du grand public, en aval de ces procédures d'évaluation.

A noter, les avis d'efficience du NICE font régulièrement l'objet de révision et mise à jour, tous les 2 à 3 ans.

2.3 Contestation des avis du NICE

À la publication des recommandations, l'industriel, les organisations professionnelles ou les associations de patients ou d'aidants ont 15 jours pour faire appel.

De 2000 à 2014, le NICE a enregistré 93 appels contre les décisions rendues au titre de l'évaluation des technologies de santé (STA ou MTA), soit un peu moins du tiers de ces décisions.

La loi prévoit exclusivement trois motifs de contestation :

- l'erreur de procédure : NICE n'a pas agi de manière équitable et conformément à ses règles de procédure¹¹⁴ ;
- une contradiction délibérée : les recommandations formulées ne sont pas étayées par les éléments de preuves fournis¹¹⁵ ;

¹¹³ Chiffres du NICE calculés sur la totalité des avis rendus dans le cadre du *Single Technology Appraisal* jusqu'en 2012.

¹¹⁴ "NICE has failed to act fairly and in accordance with its published procedures"

¹¹⁵ "The recommendation is unreasonable in the light of the evidence submitted to NICE"

- l'excès de pouvoir¹¹⁶, qui inclut l'ingérence de l'institution dans la fixation des prix (ex : cas des stents coronariens).

Le premier motif est présent dans 38 % des appels enregistrés depuis 2000, le deuxième dans 43 % et le dernier dans 19 % (un appel pouvant être fondé sur plusieurs de ces trois motifs).

Sur la période 2000-2014, 40 % des appels valides ont été rejetés et la recommandation publiée en conséquence sans modification; dans un tiers des cas l'appel a conduit à une modification mineure de la recommandation ; dans les 27 % de cas restants, elle a été retournée au comité compétent pour nouvelle élaboration¹¹⁷.

Au total donc, les appels ont eu une incidence mineure ou substantielle sur environ une évaluation sur cinq.

2.4 Publication et communication des recommandations

La transparence du processus est un principe fondamental du fonctionnement du NICE. Les projets d'avis et de recommandations sont publiés sur le site internet à chaque étape du processus. S'il y a des erreurs ou des imprécisions, les parties prenantes les signalent au NICE qui les prend en compte.

Le NICE assume le risque de voir ses écrits provisoires violemment attaqués car cela lui permet de tester au fur et à mesure la façon dont les patients et les médecins comprennent et réagissent à ses travaux. Il recherche par ce processus une meilleure acceptabilité des recommandations finales tant par le public que par les professionnels de santé.

Il adapte sa stratégie de communication aux groupes de patients ou de professionnels concernés et aux sujets. Ainsi par exemple, lors de l'élaboration d'une recommandation délicate sur la sclérose en plaque qui s'annonçait plutôt en défaveur de la prise en charge de certains traitements, il a mis en place très en amont une communication proactive en direction des associations de patients pour permettre une bonne appropriation collective du sujet.

Le NICE porte également une forte attention à la rédaction de ses avis et de ses recommandations : une équipe de publication de 50 personnes est chargée de réécrire tous les avis du NICE en un style simple, concis et aisément compréhensible.

Il ne communique que sur six à huit points clés extraits de chaque recommandation et pour lesquels il essaie d'avoir un indicateur de suivi (*Quality standard*). Il identifie également d'emblée avec des cliniciens de terrain les points qui peuvent être difficiles à mettre en œuvre.

Le NICE a mis en place une stratégie de communication « *corporate* » sur son image de marque : il communique sur la rigueur de son évaluation sur le plan scientifique et son indépendance afin d'être suffisamment reconnu pour être sollicité pour des partenariats par des organisations externes (associations de patients et professionnelles).

¹¹⁶ "NICE has exceeded its legal powers"

¹¹⁷ Source : NICE

Sa stratégie de diffusion se base en effet essentiellement sur des relais d'opinion : à l'exception d'une newsletter mensuelle adressée à tous les généralistes reprenant les principaux messages des nouvelles recommandations, le NICE ne fait plus d'information directe aux professionnels mais s'inscrit plutôt dans les canaux de diffusion de ses partenaires. Il vise la complémentarité plutôt que la concurrence entre institutions. De même, il diffuse son information là où les patients trouveront d'autres données sur leur maladie comme par exemple le site des associations de patients ou *NHS choice*. Des personnes relais sur le terrain (« *field team* ») développent des partenariats locaux, et des « *NICE fellows* », sorte d'ambassadeurs du NICE, aident à la conduite du changement dans les organisations et les comportements individuels.

Le NICE labellise aussi les outils élaborés par des organismes de formation, des organisations professionnelles et même des industriels.

Il dispose d'indicateurs de suivi de l'impact de sa communication. Il s'agit par exemple des statistiques d'utilisation du site internet du NICE (nombre de visites, durée de navigation sur le site, nombre de connexion à partir de la newsletter, etc.) ou du nombre de contacts par mail ou par téléphone. Il conduit également des études spéciales sur la perception du NICE et le retour des CCGs.

3. L'INTEGRATION DE L'ANALYSE COUT-EFFICACITE DANS LES RECOMMANDATIONS DE PRATIQUE CLINIQUE

Le NICE, à travers le *National Clinical Guideline Centre*, élabore des recommandations de pratique clinique fondées sur des considérations à la fois d'efficacité clinique et de rapport coût-efficacité des différentes stratégies de traitement considérées.

Le processus fait intervenir un comité ad hoc constitué pour chacun des sujets retenus (*Clinical Development Group*) et les parties intéressées au sujet, dont les patients - lesquels bénéficient d'une formation assurée par la *Public Involvement unit* du NICE.

Le processus inclut une revue de littérature ainsi que la réalisation d'analyses coût-efficacité sur des points essentiels et précis, identifiés par le *Clinical Development Group*. Ces points d'analyse sont identifiés dans des domaines où la variabilité des pratiques est grande, où l'incertitude quant au rapport coût-efficacité est forte, ou encore où un changement de pratique est susceptible d'avoir un important impact budgétaire.

Quand une composante de modélisation est intégrée dans les travaux du *Clinical Development Group*, ce dernier discute des hypothèses du modèle et de l'interprétation des résultats, sans pour autant en fournir une contre-expertise.

Lorsque les éléments de « preuve » disponibles sont minces, les recommandations se fondent davantage sur l'expérience et l'opinion du *Guideline Development Group* quant à ce qui constitue une bonne pratique.

Dans tous les cas, les recommandations provisoires sont soumises à consultation et commentaire des parties intéressées ainsi qu'à une revue par les pairs (sollicitant notamment deux experts méthodologistes) avant que ne soient finalement arrêtées les recommandations définitives. Trois ans après leur publication, le NICE apprécie la nécessité de leur révision au regard des nouveaux résultats de recherche disponibles, des nouveaux traitements entrés sur le marché et de l'évolution des coûts.

Une des voies de recherche du NICE consiste à appréhender l'ensemble du parcours du patient, à partir du diagnostic et en identifiant la succession des points de décision dans le développement de la maladie, de manière à recommander les parcours les plus efficaces. Cette perspective comporte cependant de nombreuses difficultés en termes de méthode et de modélisation.

Pour l'heure, les exemples¹¹⁸ suivants de recommandations illustrent les façons dont est intégrée l'analyse coût-efficacité :

➤ **Troubles liés à la consommation d'alcool**

La revue de littérature avait identifié un seul essai clinique randomisé, comparant le drainage chirurgical du canal pancréatique avec le drainage endoscopique dans le traitement de patients atteints de pancréatite chronique obstructive. La procédure chirurgicale y apparaissait comme permettant une meilleure maîtrise de la douleur et une meilleure qualité de vie mais aussi comme plus coûteuse. A partir des données cliniques de cet essai, combinées aux coûts standards du NHS, une analyse coût-efficacité a été réalisée, qui a montré que le drainage chirurgical était à la fois plus efficace et plus économe par rapport à la procédure endoscopique. Le risque de décès par drainage chirurgical a été estimé par une revue de cas séparée ; il a été intégré dans l'analyse de sensibilité du modèle médico-économique. Cette analyse de sensibilité a confirmé la plus grande efficacité de la procédure chirurgicale.

➤ **Broncho-pneumopathie chronique obstructive**

L'analyse coût-efficacité s'est attachée à comparer 3 thérapies pour le traitement d'entretien chez des patients dont le FEV1 est inférieur à 50 % : utilisation d'un agoniste muscarinique à action longue (LAMA), utilisation d'un agoniste β à action longue (LABA) combiné à des corticostéroïdes inhalés (ICS), triple thérapie associant les trois agents (LAMA, LABA et ICS).

L'analyse a conclu que les deux premières stratégies thérapeutiques étaient d'un meilleur rapport coût-efficacité et devaient donc être privilégiées. La triple thérapie (présentant un ratio de 90 000 £ / QALY) a été recommandée seulement comme seconde option pour des patients restant symptomatiques après l'une des deux thérapies recommandées en première ligne (LAMA ou LABA+ICS).

➤ **Glaucome**

Les données cliniques disponibles indiquant le lien entre le risque de glaucome chez des patients souffrant d'hypertension oculaire et un ensemble de facteurs (âge, pression intraoculaire, épaisseur cornéenne centrale), la modélisation médico-économique a différencié les sous-groupes de patients selon ces trois facteurs. Cela a conduit à recommander des modalités de prise en charge de l'hypertension oculaire différenciées selon ces facteurs de risque, avec un traitement médicamenteux ciblé sur les patients au risque le plus élevé, en évitant les effets secondaires et les coûts associés à des traitements de long terme pour des patients au risque plus faible.

➤ **Symptôme du bas appareil urinaire chez l'homme**

Pour l'élaboration des recommandations relatives au symptôme du bas appareil urinaire chez l'homme, un modèle médico-économique a comparé la résection trans-urétrale de la prostate avec l'énucléation par laser Holmium. Plusieurs paramètres du modèle comportaient un fort degré d'incertitude et de petites variations sur certains d'entre eux (comme la probabilité d'échec ou d'événements contrariant le traitement) aboutissaient à modifier la stratégie thérapeutique optimale.

L'analyse probabiliste a donné des résultats très partagés, la résection trans-urétrale ayant un avantage coût-efficacité dans 52 % des simulations et l'énucléation par laser dans 48 %, en retenant un seuil de 20 000£ / QALY. Cette indétermination a conduit à l'absence de recommandation d'une procédure plutôt que l'autre.

¹¹⁸ D. Wonderling et al., "National Clinical Guideline Centre cost-effectiveness assessment for the National Institute for Health and Clinical Excellence", *Annals of internal medicine*, 2011; 154:758-765.

4. LIMITES ET INTERROGATIONS METHODOLOGIQUES

Les principes méthodologiques de l'analyse coût-efficacité et les critères de décision du NICE sont régulièrement revus et adaptés à partir des contributions de panels d'experts et de groupes consultatifs tels que le *Citizens Council*. Plusieurs des questions soulevées donnent lieu à débat public (appels à contributions, consultations publiques en ligne, etc.).

En 2009, un rapport commandé par le NICE à Sir Ian Kennedy, professeur de droit et d'éthique de la santé, visait à évaluer la place donnée à l'innovation dans le processus d'évaluation des technologies de santé. Ce rapport avait fait évoluer la procédure d'évaluation du NICE dans trois directions : meilleure prise en compte des bénéfices de santé d'un nouveau traitement dès le début de l'évaluation, plus grande place faite à la procédure contradictoire avec l'industriel, diversification des formules susceptibles de favoriser l'innovation tout en permettant un partage des risques financiers pour le NHS.

Les questionnements se poursuivent aujourd'hui sur la méthode d'évaluation et les critères de décision.

4.1 Le seuil d'efficience et ses exceptions

Les décisions du NICE prennent en compte des arguments qualitatifs et éthiques - comme la sévérité de la pathologie ou son incidence chez les enfants - selon des principes explicités dans un document public (*Social Value Judgements: Principles for the Development of NICE Guidance*, NICE, 2008). Néanmoins, parmi les critères de décision, le ratio coût-efficacité incrémentale (ICER) a un poids important.

Ce ratio connaît d'un produit à l'autre une très grande variance. Ainsi l'étude¹¹⁹ de 49 médicaments contre le cancer ayant fait l'objet d'évaluations médico-économiques par le NICE entre 2003 et 2012 montre que le coût par QALY de ces produits va de 3 320 £ à 458 000 £, avec un nombre d'années de vie gagnées (pondérées de la qualité de vie) allant de 0,003 à 1,46 (les gains étant faibles pour la plupart des produits de l'échantillon). Une comparaison avec les évaluations techniques des mêmes produits établie en France par la commission de la transparence de la HAS montre d'ailleurs une grande disparité de ratios ICER et de QALYs gagnés pour chaque niveau d'« amélioration du service médical rendu » (ASMR).

L'amplitude des valeurs que prend l'ICER facilite la prise de décision dans de nombreux cas. Cependant, en dehors des valeurs extrêmes, la décision du NICE s'appuie sur un « seuil d'efficience » qui sert de référence.

La notion de seuil d'efficience consiste en une valeur limite donnée au ratio ICER, 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 reflète en principe la productivité marginale du système de santé, ou le coût d'opportunité d'un traitement (beaucoup plus que le consentement des citoyens à payer).

Il a été établi en Angleterre en 2004, par consensus d'experts, sous la forme d'un intervalle de 20.000 à 30.000 £ par QALY. C'est l'intervalle de décision qu'utilise le NICE depuis dix ans ; si plusieurs technologies de santé sont comparées entre elles, seront privilégiées celles qui présentent la valeur clinique la plus élevée et qui se situent dans l'intervalle d'efficience.

¹¹⁹ M. Drummond, G. de Pouvourville et al., "A comparative analysis of two contrasting European approaches for rewarding the value added by drugs for cancer : England versus France", *Pharmacoeconomics* (2014) 32:509-520

Cet intervalle de décision ne s'applique cependant pas à certains types de traitements, pour lesquels d'autres considérations ont conduit à abaisser l'exigence d'efficacité :

- depuis 2009, les traitements en fin de vie (i.e. concernant des populations inférieures à 7.000 patients par an, qui ont moins de 24 mois d'espérance de vie et ne disposent pas d'un traitement de même efficacité) sont acceptés avec un ICER allant jusqu'à 50.000 £ voire 70.000 £ / QALY ;
- les molécules innovantes en cancérologie bénéficient aussi depuis 2010 d'un seuil monétaire d'acceptabilité *de facto* élevé par le biais d'un financement spécifique : le *Cancer Drugs Fund* qui apporte chaque année une enveloppe additionnelle de 200 M£ pour financer des médicaments non pris en charge par le NHS. Ce fonds, d'abord institué pour une période de 4 ans a été prorogé pour une durée courant jusqu'en mars 2016 ;
- enfin les médicaments orphelins relèvent de critères de décision spécifiques, qui ont évolué à la suite de la loi santé de 2012 conférant aux enjeux budgétaires et économiques un poids accru dans l'évaluation des médicaments orphelins et dans leur référencement par le NHS (cf. encadré).

Le cas particulier des médicaments orphelins

Les médicaments orphelins, qui ont rejoint le champ de compétences du NICE depuis 2012, relèvent d'une procédure différente de celle applicable aux autres médicaments.

Les médicaments dits « ultra-orphelins », touchant de très petites populations, font l'objet d'achats au niveau national et échappent au seuil d'efficacité commun mais, depuis 2012, le ministère de la santé impose aux fabricants de justifier leurs coûts.

Le premier médicament qui a fait l'objet de cette nouvelle réglementation est le médicament Soliris® / Eculizumab, utilisé dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique, qui touche 170 patients au Royaume Uni (20 nouveaux cas diagnostiqués chaque année) avec des conséquences individuelles graves ; au coût présenté par le fabricant, de 340.000 £ par patient et par an, la dépense prévisionnelle pour le NHS a été estimée à 80 millions £ à l'horizon de cinq ans. Sur la base de l'avis rendu par l'équipe spécialisée du NICE, au terme d'une expertise qui a duré plus d'un an, le ministère a exigé du fabricant la justification des coûts de fabrication et de recherche et développement relatifs à ce produit, avant que ne soit arrêtée la décision d'achat par le NHS.

La différenciation des exigences d'efficacité pour les soins en fin de vie de même que pour les médicaments anticancéreux reste contestée en termes d'équité car cela aboutit à donner plus d'importance à certains patients qu'à d'autres. Mais indépendamment de ces dispositifs spécifiques, l'intervalle de décision communément admis (20.000 - 30.000 £ / QALY) est lui-même sujet à discussion en Angleterre. Son niveau, plus historique qu'économique, ne serait plus en rapport avec la contrainte budgétaire du NHS et le coût d'opportunité de ses ressources.

Un raisonnement économique conduit en effet à considérer que le seuil d'efficacité (ou coût acceptable par QALY) devrait s'élever en phase d'expansion budgétaire (comme ce fut le cas pour le NHS durant la première décennie 2000) et au contraire diminuer en phase de contraction budgétaire. Il devrait de même s'abaisser tendanciellement sous l'effet de la hausse de productivité des services de santé - elle-même induite par l'introduction de technologies plus performantes : plus le NHS est efficace et sa productivité élevée, plus l'exigence d'efficacité à l'égard des nouveaux produits entrant dans le système doit aussi se renforcer - à défaut de quoi, la prise en charge de nouvelles technologies moins efficaces conduirait, dans un contexte de ressources collectives contingentées, à distraire des ressources pour financer des soins moins efficaces que ceux qui ont été abandonnés.

Or la réalité des avis du NICE et des prises en charge par le NHS montre au contraire une élévation depuis quelques années du ratio coût-efficacité considéré comme acceptable : la borne haute de la fourchette (soit 30.000 £ / QALY) est de plus en plus souvent atteinte voire dépassée, sous l'effet d'innovations médicamenteuses coûteuses et de pressions fortes de la part des patients.

Le NIHR a récemment financé pendant deux ans un travail de recherche de l'université de York visant à définir une méthode pour réestimer le seuil d'efficacité du système de santé. Ce travail¹²⁰ se fonde sur une analyse économétrique estimant les variations de santé (en termes de mortalité et de qualité de vie des patients) liées à une variation des dépenses de santé au niveau central et localement au niveau de 152 *primary care trusts* ; l'analyse a été conduite par catégorie de diagnostics. Une attention importante a été accordée par les auteurs de ce travail à l'incidence des réallocations de ressources entre *primary care trusts* ou entre catégories de diagnostics, rendues nécessaires par l'introduction de nouveaux traitements coûteux. A cet égard, le secteur de la santé mentale montre une forte sensibilité aux variations de dépenses (surtout sous l'angle de la qualité de vie des patients).

Au final, sur la base des décisions passées et de données certes fragiles, le coût moyen par QALY apparaît proche de 13.000 £.

La fourchette de 20.000 - 30.000 £ est donc considérée aujourd'hui par plusieurs économistes de la santé éminents en Angleterre comme trop élevée. Sous l'effet conjugué des économies demandées par le gouvernement au système de santé, ce seuil pourrait évoluer à la baisse.

Les travaux académiques précédemment cités se sont attachés à mesurer les QALYs perdus, par grande famille de pathologies, du fait de l'introduction de médicaments ou procédures au rapport coût-efficacité médiocre - les ressources correspondantes n'étant alors plus disponibles pour d'autres actions de santé. Par exemple, le référencement d'un produit très onéreux utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire lié au diabète aurait pesé négativement sur la prise en charge des pathologies respiratoires, neurologiques, mentales et endocriniennes, avec une perte de qualité de vie pour les patients concernés ; il aurait aussi affecté négativement, mais dans une moindre mesure, la mortalité liée aux pathologies cardio-vasculaires, gastro-intestinales et aux cancers.

4.2 Le prix

Le prix servant au calcul de l'ICER est celui demandé par le fabricant. Aucune variante n'est fournie dans le dossier d'évaluation médico-économique.

Dans le contexte anglais de prix livres pour les médicaments, le prix du fabricant figure, en tant que *published reference price*, dans les avis d'efficacité publiés par NICE. Toutefois, comme dans les autres pays, il ne correspond pas toujours au prix effectivement payé par le NHS, notamment quand un produit fait l'objet de remises par le fabricant ou d'un partage des risques, dans le cadre notamment du *Patient Access Scheme* introduit en 2009 (cf. encadré).

Ainsi, dans près de la moitié des dossiers de médicaments en oncologie examinés par le NICE, le prix finalement retenu dans le calcul de l'ICER diffère du prix public de référence¹²¹.

¹²⁰ K. Claxton, P. Smith, M. Sculpher et al., *Methods for the estimation of the NICE cost-effectiveness threshold - Final report*, The university of York, Centre for Health Economics Research Paper Nr. 81, November 2013.

¹²¹ M. Drummond, G. de Pouvourville et al., "A comparative analysis of two contrasting European approaches for rewarding the value added by drugs for cancer : England versus France", *Pharmacoeconomics*, 2014, 32:509-520

Patient Access Scheme

Introduit en 2009 dans l'accord-cadre signé par le ministère de la santé avec l'industrie pharmaceutique (*Pharmaceuticals Price Regulation Scheme - PPRS*), le *Patient Access Scheme* vise à améliorer l'accès des patients à certains traitements innovants d'un rapport coût-efficacité trop élevé pour satisfaire aux normes du NICE.

Il s'agit de modalités de financement dérogatoires qui peuvent être proposées par une firme pharmaceutique (à son initiative donc) pour un médicament ayant reçu un avis négatif du NICE, pour telle ou telle de ses indications, dans le cadre de procédures d'évaluation simple ou multiple (*Single / Multiple Technology Appraisal*). Les premiers accords ont pris diverses formes¹²² :

- accords de stock gratuit : l'entreprise fournit gratuitement les premiers cycles de traitement et le NHS prend en charge le coût des cycles suivants lorsque la réponse clinique aux premiers cycles est positive. UCB, par exemple, a accepté de fournir gratuitement les douze premières semaines de traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave à l'aide du Certolizumab pegol (Cimzia®) ;
- accords de plafonnement des doses : de manière symétrique au cas de figure précédent, le NHS finance les premiers cycles de traitement puis le fabricant prend en charge le coût de la poursuite du traitement. Le NHS, par exemple, a payé les quatorze premières doses (par oeil) de Ranibizumab (Lucentis®) pour le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative aiguë et Novartis a couvert le coût des injections suivantes pour une période allant jusqu'à trois ans ;
- accords de remise ou rabais : ceux-ci garantissent une remise minimale au NHS, la remise pouvant être renégociée et amplifiée par les acheteurs locaux. Il s'agit d'accords publics qui, dans certains cas, plafonnent le coût total du traitement par patient. Roche, par exemple, a accordé une remise de 14,5 % sur le prix de son médicament Erlotinib (Tarceva®) pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, afin de ramener ce prix au niveau de celui d'un produit concurrent moins cher jusqu'à la publication des résultats définitifs des essais cliniques de comparaison directe des deux traitements, et à une nouvelle évaluation du NICE.

Conditionnels et inspirés des formules de partage des risques (*risk-sharing*), ces accords se sont révélés lourds à gérer et peu efficaces, la récupération par le ministère de la santé des sommes qui auraient dû lui revenir n'étant finalement que très partielle.

Ultérieurement, ces accords ont donc été simplifiés, au profit de simples remises, fixes et peu conditionnelles, sur le prix initialement demandé par l'industriel.

Par ailleurs, une équipe de liaison basée au NICE est chargée d'évaluer la faisabilité de l'accord proposé par l'industriel et de fournir sur ce point un avis au ministère de la santé.

Si l'accord est accepté, la remise convenue est intégrée dans le modèle d'évaluation coût-efficacité du produit considéré, dont le dossier revient devant l'*Appraisal Committee*. Ce dernier appréciera si la remise proposée est suffisante - ou non - pour établir un niveau de coût par QALY acceptable.

43 dossiers d'évaluation médico-économique (couple molécule x indication) ont fait l'objet d'un *Patient Access Scheme*, dont une grande partie en oncologie. Parmi les plus récents figurent par exemple les médicaments Lucentis®, Iluvien® et Eylea® (pour la dégénérescence maculaire et l'œdème maculaire diabétique), Yervoy® et Zelboraf® (pour le mélanome) ou encore les anticancéreux Pixuvri® et Giotrif®. Il s'agit dans tous ces cas d'accords de remise directe.

¹²² OCDE, *Optimiser les dépenses de santé*, 2010.

Il est à noter que l'articulation entre l'évaluation des technologies de santé et la régulation du médicament est susceptible d'être modifiée à l'avenir si le système de santé anglais adopte un principe de tarification fondée sur la valeur (*value-based pricing*), sujet régulièrement débattu dans ce pays. La valeur médico-économique d'un produit aurait alors une incidence non seulement sur sa prise en charge publique mais servirait aussi de fondement objectif au prix retenu.

4.3 La mesure de la valeur

La mesure de la valeur (ou de l'« utilité ») d'un produit de santé fait régulièrement l'objet de questionnements et d'évolutions ; le débat scientifique sur ce point est réel en Angleterre.

NICE soumet de nouveau au débat public (via son site web et plusieurs commandes académiques) la question de l'adaptation et de l'enrichissement de l'unité de mesure que constitue le nombre d'années de vie gagnées pondérées de la qualité de vie (*quality-adjusted life years - QALY*). Au centre des réflexions figurent notamment les possibilités de mieux prendre en compte le « fardeau de la maladie » ainsi que la lutte contre les inégalités de santé.

Un projet de recherche¹²³ a été financé sur 2011-2013 par le ministère de la santé, portant sur l'identification des méthodes pour intégrer les enjeux d'inégalités de santé dans l'évaluation économique des soins. Cela a donné lieu à plusieurs publications par les équipes universitaires concernées¹²⁴ et à consultation publique par la NICE au premier semestre 2014.

Sur la question de l'appréhension des inégalités de santé dans les méthodes d'évaluation des soins, une des difficultés réside dans la capacité technique et politique des pouvoirs publics à ajouter aux objectifs - déjà nombreux - traditionnellement poursuivis dans la gestion du panier de soins - maximisation de la santé, promotion de l'innovation, maîtrise des ressources publiques - un objectif supplémentaire relatif à la *distribution* des gains de santé. Les arbitrages entre ces différents objectifs sont particulièrement difficiles à expliciter.

Parmi les orientations envisagées par le NHS figure également une meilleure prise en compte du « fardeau de la maladie » dans les QALYs. Cette logique pourrait conduire à un système de pondération des QALYs. Elle conduirait symétriquement à une pondération des coûts d'opportunité (en estimant sur quelles pathologies seraient prélevées les ressources nécessaires au financement du nouveau traitement considéré). Cette démarche se heurte toutefois à la difficulté d'établir des critères fondés sur les préférences collectives, mais aussi à la forte décentralisation des décisions en matière d'allocation des ressources du système de soins (le non recours à certains traitements sont décidé par les praticiens et acheteurs de soins localement plus que par une autorité centrale).

Enfin, la dimension qualitative des années de vies gagnées est appréciée sur la base du questionnaire dit « EQ5D » dont le perfectionnement fait aussi l'objet de réflexions. Dans ce questionnaire, les « utilités » associées à chaque fonction sont dérivées d'un échantillon de la population générale, et non d'une population de patients. Or la valorisation par les patients des critères de qualité de vie diffèrent de celle de la population générale. Le questionnaire EQ5D ne représente donc pas de manière juste la dimension « qualité de vie » attachée aux traitements, surestimant certains critères et en omettant d'autres. Deux études sont en cours pour comparer la valorisation de la qualité de vie en population générale et parmi les patients, sur deux pathologies (cancer du sein et arthrite rhumatoïde).

¹²³ "Identifying appropriate methods to incorporate concerns about health inequalities into economic evaluations of health care programmes", Public Health Research Consortium, avril 2011 - mars 2013

¹²⁴ Cf. notamment : M. Asaria et al., "Distributional cost-effectiveness of health care programmes", The University of York, Centre for Health Economics Research Paper N°91, 2013.
M. Asaria, R. Cookson, S. Griffin, "Incorporating health inequality impacts into cost-effectiveness analysis", in *The Elsevier On-line Encyclopaedia of Health Economics*, 2014.

4.4 L'accès aux données pertinentes

Un défi méthodologique supplémentaire consiste à estimer l'effet net de tel traitement sur un patient avec co-morbidité. Des outils d'évaluation de la qualité de vie gagnée, tels que le questionnaire EQ5D, sont utiles à cet égard car ils indiquent si la qualité de vie du patient s'est globalement améliorée à l'issue du traitement considéré. En l'absence de tels renseignements, la modélisation peut s'efforcer de prendre en compte les interactions entre les différentes conditions des patients. Pouvoir conduire une analyse coût-efficacité différenciée par sous-groupe de patients en fonction de l'existence ou non de co-morbidités - dès lors que les essais cliniques ont montré une variation des effets selon ces facteurs - est alors essentiel pour obtenir des résultats pertinents ; cette nécessité s'imposera de plus en plus souvent à l'avenir. Pourtant les données cliniques par sous-populations manquent encore trop fréquemment.

La question de la publication par les firmes pharmaceutiques des résultats de l'ensemble des essais cliniques réalisés est également ouvertement posée par le NICE dans le cadre de son activité d'évaluation des technologies de santé. Ceci s'inscrit dans un contexte marqué par les fortes contestations qui avaient entouré la gestion par le laboratoire Roche de ses données relatives au Tamiflu®, et qui ont ravivé la demande de plus grande transparence du secteur pharmaceutique en la matière.

Le NICE s'est ainsi associé à la campagne « AllTrials.net » lancée au Royaume Uni, réclamant la publication de tous les essais cliniques passés et présents, avec leurs méthodes et leurs résultats résumés.

D'ores et déjà, le NICE a étendu dans son guide méthodologique les obligations de déclaration imposées aux directeurs médicaux des firmes pharmaceutiques : ceux-ci doivent désormais déclarer dans les dossiers transmis au NICE avoir identifié toutes les données d'essais cliniques pertinentes pour le produit évalué.

Lors d'une audition devant le comité de la santé de la Chambre des Communes le 2 septembre 2014, le président du NICE, le professeur David Haslam, a invoqué un « impératif moral » du point de vue des patients pour réaffirmer la forte volonté de l'institution de disposer de tous les résultats d'essais se rapportant aux produits évalués - signifiant ainsi qu'aucun de ces essais ne saurait demeurer secret.

4.5 La prise en compte de l'impact budgétaire

L'analyse coût-efficacité est centrée sur le bénéfice comparatif d'un produit de santé et sur son coût additionnel par rapport à des traitements alternatifs pour un patient donné. Elle renvoie certes à l'existence d'une contrainte sur les ressources disponibles, mais elle ne mesure pas directement l'incidence globale d'un produit donné sur les coûts du système de santé ou d'assurance maladie.

L'impact budgétaire mesure l'incidence (nette) qu'entraînera l'adoption de la technologie évaluée sur les coûts des soins (et le budget public concerné), eu égard à la prévalence de la pathologie, à la population cible du traitement et aux modalités d'organisation des soins.

L'analyse d'impact budgétaire se distingue donc de l'analyse coût-efficacité standard en ce qu'il couvre un horizon temporel plus court que celle-ci et est très sensible à la taille de la population cible. L'analyse d'impact budgétaire suppose en outre de prendre en compte non seulement la nouvelle technologie de santé introduite mais aussi d'autres soins qui vont devoir lui être combinés en aval ou en amont (actes d'imagerie par exemple, action de dépistage, etc.), autrement dit, de définir des « scénarios de soins ».

La question de la place l'analyse d'impact budgétaire à côté et en sus de l'analyse d'efficacité comparée se pose dans de nombreux pays, dont le Royaume Uni. Cet aspect est systématiquement pris en compte en Australie où, au-delà d'un certain impact budgétaire, la décision d'intégration d'un produit dans le panier de soins au regard de son ratio coût-efficacité remonte au ministre ; il s'agit donc dans ce cas d'un critère de décision en deuxième ligne après le critère d'efficacité.

En Angleterre l'impact budgétaire est pris en compte indirectement à travers la consultation (systématique) du ministère de la santé dans la cadre de la procédure d'évaluation des technologies de santé. Mais il ne constitue pas, en tant que tel, un critère de décision pour le NICE et ses *Appraisal committees*.

Pour l'avenir, l'articulation entre l'analyse d'efficacité et l'analyse d'impact budgétaire reste discutée. Cette dernière pourrait être renforcée à travers une attention plus grande portée à ce qui est laissé en dehors du panier de soins ou à la révision des décisions passées (notion de *disinvestment*). Les structures locales d'achat de soins (*clinical commissioning groups*) auraient une place importante dans cette démarche.

4.6 La mise en œuvre des recommandations du NICE

Il importe de rappeler que dans le système britannique la plupart des décisions d'allocation de ressources sont prises au niveau local, par les *Clinical Commissioning Groups* (auparavant les *Primary Care Groups*), ancrés dans le système de soins primaires. Or la manière dont sont prises ces décisions est assez mal connue, particulièrement dans le champ (très large) des produits non évalués par NICE.

Les interlocuteurs de la mission impliqués dans l'économie de la santé au titre de leurs fonctions académiques ou administratives ont ainsi souligné un paradoxe concernant la gestion du panier de soins du NHS : le réel effort de rationalité et de transparence appliqué à certaines décisions au niveau national se trouve en tension avec la multiplicité des choix d'allocations de ressources laissés aux professionnels de santé et gestionnaires de budgets au niveau local, sur lesquels existe peu de visibilité.

De fait, à budgets constants, les avis d'efficacité positifs émis par le NICE rencontrent des difficultés d'application au niveau des structures locales d'achat de soins, confrontées aux nécessaires arbitrages au sein de leur panier de soins. La faible utilisation des nouveaux anticoagulants oraux - qui ont reçu un avis positif du NICE - en est une illustration.

Et ce, en dépit d'une implication croissante du NICE dans la mise en œuvre de ses recommandations : mise en place d'outils de planification et de gestion des budgets des acheteurs de soins, des coopérations entre le NICE et les gestionnaires de soins, suivi (*monitoring*) du respect des recommandations de pratique clinique par les professionnels de santé, etc.

Cependant, il convient de noter que le NICE ne dispose pas de données en vie réelle leur permettant d'avoir une évaluation de l'appropriation des recommandations par les professionnels de santé.

Par ailleurs, la santé publique relève en grande partie de la responsabilité des collectivités territoriales.

Sur ce point, la réforme du système national de santé de 2012, qui a créé, à côté de *NHS England* (investi de compétences relevant initialement du ministère de la santé), une nouvelle structure en charge de la santé publique, dénommée *Public Health England*, engendre des incertitudes sur les modalités de décisions et de gestion opérationnelles qui seront adoptées par cette institution.

II. L'ALLEMAGNE : UNE EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE REDUITE A UNE FONCTION RESIDUELLE D'ARBITRAGE, DANS UN CONTEXTE DE REGULATION PLUS LARGE DU MEDICAMENT

L'Allemagne présente un cas de figure particulier, marqué par une brève tentative d'introduction de l'évaluation médico-économique en 2007, assortie d'une méthode spécifique et relativement complexe (méthode dite des « frontières d'efficience »), puis par l'abandon de cette approche dès 2010.

Encore cette évaluation économique avait-elle été circonscrite aux seuls médicaments, et il convient donc de parler plutôt d'études pharmaco-économiques. L'approche coût/efficacité est en effet restée en dehors du champ des recommandations de pratiques cliniques – définies par les associations de médecins –, des programmes de santé publique et des stratégies de prise en charge des pathologies.

Plusieurs raisons expliquent le rejet final des études pharmaco-économiques en Allemagne :

- la pression de l'industrie pharmaceutique ;
- la préférence des industriels comme des caisses d'assurance maladie (en concurrence) pour la libre négociation ;
- le statut du marché du médicament allemand comme marché de référence pour la fixation des prix dans de nombreux autres pays européens (notamment en Europe centrale et orientale) ;
- la réticence de la société allemande face à l'économie de la santé en général et à l'éventuel calcul d'un prix de la vie (réticence qui n'est pas sans lien avec le traumatisme de l'expérience du régime nazi) ;
- de même, la grande réticence du politique à définir des priorités de santé ;
- le retour à l'équilibre (et même aujourd'hui à l'excédent) des comptes de l'assurance maladie.

Il importe également de rappeler que le secteur du médicament en Allemagne comporte des mécanismes de régulation indépendamment de l'analyse coût-efficacité *a priori* ou *a posteriori* : si les prix de vente aux pharmacies d'officine sont fixés librement par les fabricants, l'assurance maladie fixe des forfaits de remboursement (ou « prix de référence ») par classe de médicaments aux profils bénéfices-risques similaires (classe des statines par exemple).

1 L'INTRODUCTION DE L'ÉVALUATION PHARMACO-ECONOMIQUE (2007-2009)

1.1 Le rôle de l'Institut pour la Qualité et l'Effizienz du Système de Santé (IQWIG)

Créé en 2004, l'Institut pour la Qualité et l'Effizienz du Système de Santé (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWIG*) est une agence indépendante, à caractère scientifique, mise en place pour informer les décideurs publics et les associations de patients sur l'efficacité clinique des traitements sur la base d'évaluations fondées sur les preuves scientifiques. Toute évaluation économique était alors explicitement exclue des compétences de l'IQWIG et des procédures organisant l'accès des médicaments au marché allemand.

En 2007, dans un contexte de forte croissance des dépenses pharmaceutiques, le gouvernement de coalition des chrétiens-démocrates et sociaux-démocrates a cherché à introduire une forme de plafonnement des prix de remboursement. A cette fin, l'IQWIG a reçu le mandat législatif de procéder à l'évaluation économique des médicaments à la demande du « Comité Fédéral Conjoint » (*Gemeinsamer Bundesausschuss -GBA*), l'instance de décision d'un système de gouvernance non étatique associant professionnels de santé, hôpitaux et caisses d'assurance maladie, chargée notamment de définir le panier de soins remboursés par l'assurance publique obligatoire¹²⁵.

Dans le contexte de prix libres pour les médicaments et de forfaits de remboursement (ou « prix de référence ») par classe, l'évaluation pharmaco-économique introduite en 2007 visait à éclairer la détermination de ces forfaits de remboursement par classe, mais aussi et surtout à permettre la fixation de prix remboursés maximum, « appropriés et accessibles », pour les médicaments innovants échappant aux classes de référence.

L'évaluation pharmaco-économique ainsi introduite ne devait intervenir qu'après l'évaluation comparée du bénéfice clinique du produit, et dans le cas seulement où celui-ci présentait un bénéfice additionnel positif. Ces deux évaluations ont donc été conçues pour être non pas simultanées comme en France mais séquencées et hiérarchisées.

1.2 La méthode des « frontières d'effizienz »

Pour mettre en œuvre cette nouvelle mission, l'IQWIG a développé en 2008 une méthode originale utilisant le concept de « frontière d'effizienz ».

Cette méthode se distingue de celle adoptée par exemple en Angleterre, en ce qu'elle s'éloigne à la fois du principe d'un seuil d'effizienz unique et de la mesure de la valeur par les QALYs¹²⁶. Il s'agit d'un raisonnement par domaine thérapeutique (ou par indication), éventuellement désagrégé par type de résultat clinique, pour lequel **l'effizienz n'est pas absolue mais relative** au regard de l'ensemble des produits déjà disponibles.

Une courbe d'effizienz est tracée pour chaque domaine thérapeutique (ou indication) concerné, à partir des niveaux de bénéfice et de prix des médicaments existant sur le marché. Plusieurs frontières d'effizienz doivent donc parfois être établies pour un même traitement, selon ses indications.

¹²⁵ L'assurance maladie publique obligatoire, dite aussi "assurance statutaire", couvre 90 % de la population en Allemagne. Les 10 % restants sont des ménages à revenus élevés qui peuvent sortir du système statutaire et souscrire leur couverture maladie auprès d'assurances privées commerciales.

¹²⁶ QALYs : *Quality Adjusted Life Years* – Années de vie gagnées pondérées de la qualité de vie

La construction d'une courbe d'efficience suppose :

- une description précise du domaine thérapeutique considéré (indications, conditions de traitement, population cible, combinaison thérapeutique éventuelle, rang de la thérapie par rapport à d'autres, etc.) ;
- le « *scoring* » des traitements en vigueur en termes de bénéfices et de coûts.

Les bénéfices correspondent aux résultats pertinents pour les patients dans l'indication visée (pouvant inclure des scores de qualité de vie), tels qu'évalués par l'IQWIG. Ils sont traduits et ordonnés sur une même échelle cardinale. Quant aux coûts, ils sont généralement estimés du point de vue de l'assurance maladie statutaire, même si une perspective plus large intégrant le reste-à-charge des patients voire des dimensions sociétales est aussi possible (cf. tableau récapitulatif ci-dessous).

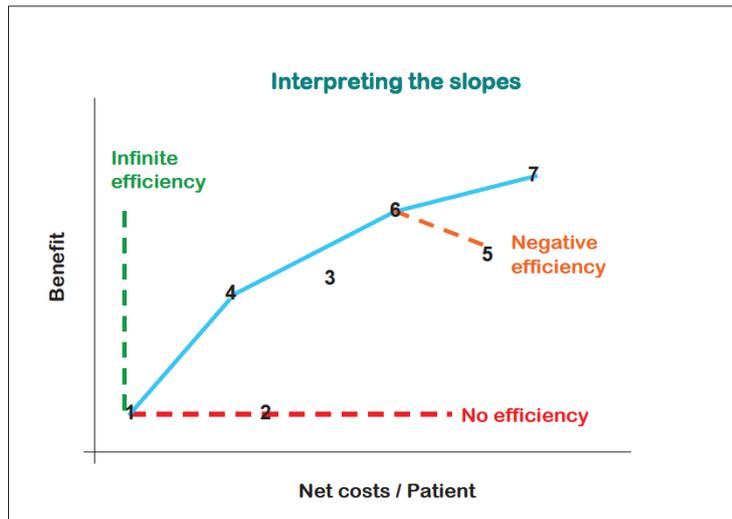
Tableau 7 : Récapitulatif des grands principes méthodologiques pour l'évaluation médico-économique des technologies de santé en Allemagne

Rubrique méthodologique	Principe
Comparateur	Toutes thérapies alternatives (médicamenteuses et non-médicamenteuses) utilisées pour l'indication visée.
Perspective retenue pour les coûts et les résultats	Coûts directs principalement (et éventuellement indirects) et bénéfices du point de vue des assurés relevant de l'assurance maladie obligatoire (« statutaire »). Sur demande du GBA (comité fédéral conjoint), possibilité d'adopter une autre perspective (perspective sociétale, autre branche de la Sécurité sociale comme celle des soins de long terme et de l'autonomie, etc.).
Horizon temporel	Fonction de la pathologie visée, en se méfiant des horizons étirés sur la durée de vie.
Technique d'analyse	Analyse coût-efficacité (<i>cost-effectiveness</i>) fondée sur la méthode des « frontières d'efficience ». Un schéma de traitement doit être fourni pour guider l'analyse des coûts et la modélisation.
Mesure des effets sur la santé	QALYs ou autres modalités de mesure et d'agrégation des résultats, si approprié pour le produit considéré. Pas de méthode préférentielle pour la valorisation de la qualité de vie. Mise en garde générale contre l'usage systématique des QALYs.
Modélisation	Exigences de transparence sur la structure du modèle, ses paramètres, ses hypothèses, etc. Obligation de publication d'une version électronique du modèle.
Analyses de sensibilité	Analyses déterministes, probabilistes et par scénario.
Taux d'actualisation	Taux annuel de 3 % dans le scénario central, pour les coûts comme pour les résultats. Analyses de sensibilité avec des taux compris entre 0 et 5 %.

Source : IQWIG, *General Methods* (version 4.2., soumise à consultation le 18 juin 2014)

La courbe d'efficience tracée reprend les seuls produits considérés comme efficients.

Graphique 7 : Construction d'une frontière d'efficacité

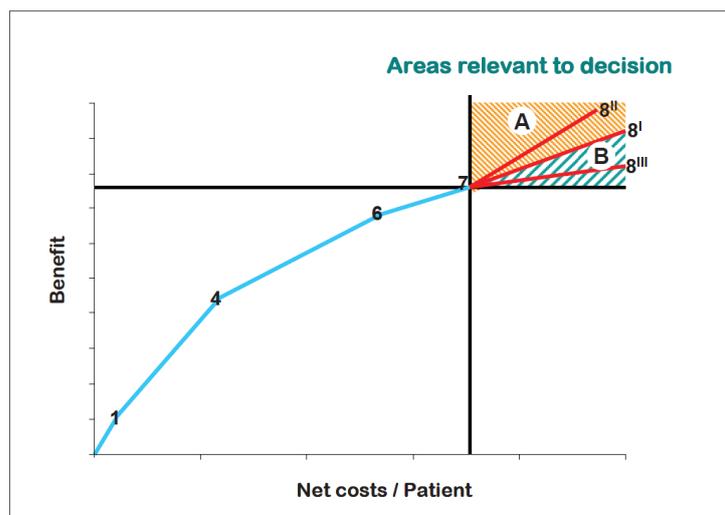


Source : IQWiG, *General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs*, 2009.

L'avis donné pour un nouveau médicament tient compte du positionnement relatif des produits disponibles en termes de rapport coûts / bénéfices. Il conduit à déterminer pour un nouveau produit un prix maximum remboursé qui le positionne sur le dernier segment (extrapolé linéairement) de la frontière d'efficacité, ou au-dessus, de manière à ne pas dégrader l'efficacité d'ensemble. Positionné dans le prolongement du dernier segment, le nouveau traitement présentera un compromis coût / bénéfice identique à celui du traitement le plus efficace et le plus efficient déjà disponible (cf. graphique). Ainsi le gain de santé obtenu par le nouveau traitement sera valorisé à partir d'un compromis coûts / bénéfices déjà observé, autrement dit d'une échelle de valeurs effectives et non théoriques, pour l'indication considérée.

Cette méthode, qui vise à établir plus de cohérence dans l'allocation des ressources par classe thérapeutique permet aussi d'ouvrir le débat sur la révision des décisions passées.

Graphique 8 : Utilisation de la frontière d'évidence pour une décision de prix



Source : IQWiG, *General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs*, 2009.

Lecture : Si un nouveau traitement se situe sur le segment 8'' et plus largement dans la partie orangée (A) du graphique, il présente un plus grand bénéfice de santé rapporté aux coûts en comparaison des traitements existants pour les indications considérées. Il est susceptible de redessiner la courbe d'efficacité sur cette indication.

A l'inverse, si le nouveau traitement se situe sur le segment 8''' ou dans la zone hachurée (B), il fait apparaître un rapport bénéfice / coût dégradé ; son prix maximum remboursable n'est pas approprié et devrait en conséquence être revu à la baisse. Un traitement situé sur le segment 8 présente un rapport bénéfice / coût analogue à celui des traitements 6 et 7 qui l'ont précédé.

1.3 Des applications toutefois très limitées

Cette procédure a cependant connu très peu d'applications (des médicaments antidépresseurs et des antiagrégants plaquettaires font partie des rares produits ainsi évalués). Elle n'a en effet pas eu le temps d'être véritablement intégrée à la décision publique, avant que le changement de gouvernement en 2009 puis la loi dite AMNOG¹²⁷ votée en 2010 n'y mettent un terme à compter de 2011.

2. UN NOUVEAU CADRE LEGISLATIF ENTRE EN VIGUEUR AU 1^{ER} JANVIER 2011 CONFERE UN ROLE DETERMINANT A L'EVALUATION COMPAREE DU BENEFICE CLINIQUE

2.1 Une évaluation clinique rigoureuse devenue centrale

Le nouveau cadre législatif posé par la loi AMNOG et entré en vigueur au 1^{er} janvier 2011 prévoit que tous les médicaments admis sur le marché (et toutes les extensions d'indications subséquentes) doivent faire l'objet d'une évaluation précoce de leur bénéfice clinique additionnel en comparaison des alternatives thérapeutiques appropriées.

Ce bénéfice clinique additionnel est évalué sur une échelle de six niveaux. Il peut être estimé :

- remarquable

¹²⁷ Arzneimittelneuordnungs-Gesetz

- considérable
- mineur
- non quantifiable
- non établi
- inférieur à celui des comparateurs.

L'évaluation est fondée sur le dossier soumis par le fabricant au moment de l'entrée sur le marché. Ce dossier doit comporter une revue systématique de tous les résultats d'essais cliniques publiés et non publiés, ainsi qu'une estimation du nombre de patients traités chaque année et du coût annuel de traitement.

L'évaluation par l'IQWIG doit être réalisée dans un délai de 3 mois suivant le dépôt du dossier. Ensuite le GBA dispose lui-même d'un délai de 3 mois pour statuer sur le bénéfice clinique additionnel du médicament.

Sur les 48 produits ayant subi cette procédure entre janvier 2011 et septembre 2013, aucun n'a reçu l'évaluation la plus élevée, et un peu plus de la moitié ont été reconnus avec un bénéfice additionnel (considérable : 9 ; mineur : 17) pour certains groupes de patients et certaines indications ; les autres ont été considérés comme présentant un bénéfice non quantifiable ou nul ou non documenté¹²⁸.

Signalons que la loi exempte les médicaments orphelins (chiffre d'affaires inférieur à 50 M€) de cette procédure d'évaluation clinique.

Les vaccins relèvent quant à eux d'institutions distinctes : l'Institut Robert Koch pour la prévention, la veille sanitaire et l'épidémiologie, et le Comité Permanent pour la Vaccination. La politique vaccinale est définie avant tout sur la base d'éléments de preuves cliniques mais une analyse coût-efficacité peut également intervenir (exemple des vaccins Rotarix® et RotaTeq®).

Résultats de l'évaluation coût-efficacité des vaccins contre le rotavirus

Responsable de formes très contagieuses de gastroentérites notamment chez les enfants de moins de 5 ans, le rotavirus est visé par deux vaccins, Rotarix® et RotaTeq®, qui ont fait l'objet en 2014 d'une évaluation médico-économique en Allemagne (de même qu'en France).

La performance coût/efficacité des deux vaccins a été évaluée sur la base d'un modèle de Markov à la fois du point de vue de l'assurance maladie et dans une perspective sociétale. Les bénéfices considérés sont exprimés en nombre de cas de gastroentérites évités, nombre d'hospitalisations associées évitées et nombre d'années de vie pondérées (QALYs) gagnées.

L'analyse conduite pour l'assurance maladie fait apparaître :

- pour Rotarix(®), un coût de 184 € par cas de gastroentérite évité, 2 457 € par hospitalisation évitée et 116 973 € par QALY gagné ;
- pour RotaTeq(®), les résultats sont peu différents : un coût de 234 € par cas de gastroentérite évité, 2 622 € par hospitalisation évitée et 142 732 € par QALY gagnée.

L'application de ces résultats à la cohorte des naissances de 2012, avec une hypothèse de couverture vaccinale de 80 %, aboutit à un nombre global de 18 000 hospitalisations évitées sur 5 ans en rapport avec 206 000 à 242 000 gastro-entérites évitées, pour un coût global de vaccination de 45 à 48 M€ (sur la base des prix demandés par les fabricants).

L'analyse conclut que les coûts de vaccination ainsi estimés dépassent les économies engendrées pour l'assurance maladie, mais qu'une réduction de l'ordre de 62%-66% des prix des vaccins serait de nature à rendre une telle vaccination efficiente.

¹²⁸ S. Schlette, R. Hess, "Early Benefit Assessment for Pharmaceuticals in Germany : Lessons for Policymakers", *Issues in International Health Policy*, The Commonwealth Fund, Vol. 29, October 2013

2.2 Un choix du comparateur contraignant

Si l'approche allemande s'apparente à l'évaluation de l'ASMR en France, la procédure confère en Allemagne plus de poids à l'autorité administrative quant au choix du comparateur. Ce choix est fait par le GBA parmi l'ensemble des thérapies standards en vigueur dans le domaine considéré. Ce choix s'impose au fabricant, lequel sollicite généralement un échange sur ce point avec le GBA avant la constitution de son dossier.

Le comparateur pertinent peut ne pas être un médicament mais une procédure chirurgicale par exemple (ce fut le cas pour un médicament relatif à la maladie de Dupuytren) ou tout autre mode de traitement standard.

Le comparateur retenu peut aussi être un produit générique (exemples pour l'anti-diabétique Trajenta® /Linagliptin ou l'anti-épileptique Trobalt® / Retigabin).

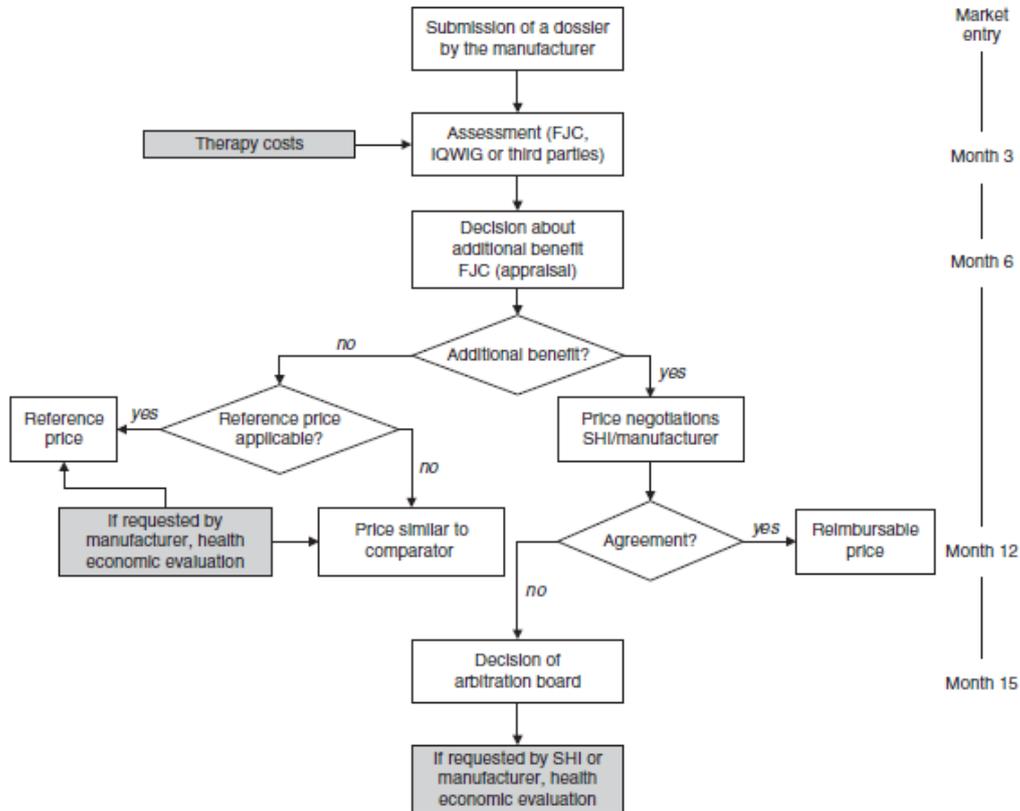
Pour des produits se trouvant à un stade précoce de développement et susceptibles d'entrer sur le marché quelques années plus tard, le GBA ou l'IGWIG peuvent être consultés de manière anticipée par le fabricant sur l'identification du comparateur approprié.

2.3 Un lien de procédure entre bénéfice clinique additionnel et détermination du prix remboursé des médicaments

Aujourd'hui l'appréciation du bénéfice clinique additionnel des médicaments intervient à la fois dans la décision de remboursement du GBA et dans la procédure de fixation des prix :

- en l'absence de bénéfice clinique additionnel, s'applique le prix de référence du groupe auquel se rattache le médicament considéré (ou le prix du comparateur en l'absence de groupe de référence) ;
- en présence d'un bénéfice clinique additionnel, le prix est négocié entre le fabricant et l'association nationale des caisses d'assurance maladie ; les deux parties ont un délai de 6 mois pour aboutir ; le prix négocié (qui diffère généralement du prix officiel affiché par le fabricant) s'impose à l'ensemble des caisses d'assurance maladie obligatoire.

Schéma 2 : Schéma d'évaluation et de décision applicable aux médicaments dans le cadre de la loi AMNOG



Source : A. Gerber, S. Stock, C.M. Dintios, « Reflections on the changing face of German pharmaceutical policy », *Pharmacoeconomics* 2011; 29(7).

Légende : Les cellules grisées correspondent à l'intervention de critères médico-économiques dans le processus de décision. FJC = *Federal Joint Committee* = instance de décision (GBA) associant professionnels de santé, hôpitaux et caisses d'assurance maladie chargée notamment de définir le panier de soins remboursés par l'assurance publique obligatoire. SHI = *statutory health insurance* = ensemble des caisses d'assurance publique obligatoire (couvrant environ 90 % de la population allemande).

2.4 L'évaluation médico-économique réduite à une fonction résiduelle d'arbitrage

L'évaluation médico-économique intervient désormais en dernier ressort : elle peut être demandée par l'association nationale des caisses d'assurance maladie ou par le fabricant en cas d'échec des négociations sur le prix et après décision d'un comité d'arbitrage (15 mois après le début du processus d'évaluation). De fait, le cas ne s'est pas encore présenté¹²⁹.

Dans l'hypothèse (pour l'heure théorique) où cette évaluation médico-économique serait décidée, une phase de cadrage doit avoir lieu, destinée à préciser les éléments méthodologiques essentiels (choix du comparateur, analyses par sous-groupes de patients, perspective retenue pour les coûts, horizon temporel, mesure des bénéfices de santé, etc.).

¹²⁹ A. Gerber-Grote et al., "Decision-making in Germany : is health-economic evaluation, as a supporting tool, a sleeping beauty ?", *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* (2014)

Le fabricant peut encore différer l'étude pharmaco-économique en s'engageant à réaliser des études complémentaires en vie réelle, dans un délai de trois ans.

Si l'analyse coût-efficacité ne joue quasiment aucun rôle aujourd'hui dans le système de santé allemand, il faut toutefois rappeler l'existence d'un principe général « d'efficacité économique », inscrit dans le code de la sécurité sociale allemand, qui s'impose à chaque fond d'assurance maladie comme à chaque médecin. Ce principe économique, qui sert de mesure de sauvegarde en quelque sorte, a conduit occasionnellement le GBA à refuser le remboursement de certains médicaments. Certes l'article L. 162-2-1 du code de la sécurité sociale en France dispose aussi que « *les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, d'observer (...) la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins* » ; toutefois, la cogestion entre caisses d'assurance maladie et prestataires de soins en Allemagne confère plus de portée pratique à ce principe.

3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le système de prix de référence en vigueur en Allemagne, la place importante des médicaments génériques, la négociation entre caisses d'assurance maladie et industriels ainsi que la cogestion du système de santé par les caisses et les prestataires de soins se sont imposés comme des instruments de régulation prééminents dans ce pays, limitant le recours à d'autres outils tels que l'analyse coût-efficacité, et compensant les effets de prix faciaux relativement élevés.

Les appréciations portées sur le cadre d'évaluation en vigueur depuis 2011 apparaissent très contrastées. S'il permet un renforcement de l'évaluation clinique des produits de santé, il n'offre pas en revanche d'ancrage économique aux négociations de prix. Ce qui fait dire à certains experts académiques que « *l'Allemagne va rester un pays où l'évaluation médico-économique est faiblement positionnée dans le processus d'accès au marché*¹³⁰ ».

Ceux-ci observent d'ailleurs que le contexte actuel d'excédent budgétaire des comptes sociaux en Allemagne ne pousse pas à mobiliser davantage l'économie de la santé... Au risque de ne convoquer celle-ci que lorsqu'il s'agit de réduire les budgets, ce qui ne peut que fausser durablement la compréhension de cette démarche.

Pour autant, la sévérité des évaluations cliniques conduites, notamment sous l'angle du comparateur retenu, ont pu conduire les laboratoires à retirer certains de leurs produits pour les faire entrer avec un meilleur prix sur d'autres marchés (cas de Boehringer-Ingelheim et Lilly pour des anti-diabétiques, de GSK pour un anti-épileptique, les comparateurs imposés étant dans les deux cas des médicaments génériques).

Cette faculté de retrait des industriels est certainement un des défis posés au dispositif d'évaluation des innovations pharmaceutiques. D'autres défis résident dans l'ampleur des flux de dossiers à traiter, dans la mobilisation de ressources publiques que cela suppose, ou encore dans les stratégies de contournements de certaines firmes pharmaceutiques (stratégie du « *slicing* » par exemple consistant à introduire un médicament à travers des indications plus ciblées et des sous-groupes de patients plus restreints présentant des impacts budgétaires individuellement modestes).

¹³⁰ "Germany will remain a country without a strong position in health economics evaluation in the process of market access", In A. Gerber, S. Stock, C.M. Dintios, "Reflections on the changing face of German pharmaceutical policy", *Pharmacoeconomics* 2011; 29(7).

En toute hypothèse, d'anciens responsables du GBA soulignent la nécessité de « renforcer la coordination européenne et internationale afin d'aligner les stratégies et de partager des outils, des données et des résultats avec des agences d'évaluation comparables telles que le NICE, la HAS ou le Pharmaceutical Benefits Advisory Committee australien. La recherche, l'innovation, le dépôt de brevets, les autorisations de médicaments se déroulent à un rythme rapide et à une échelle globale. Sans cadre international et sans lien fort avec la stratégie de santé nationale, le dispositif d'évaluation risque de se trouver rapidement embouteillé et bloqué »¹³¹.

¹³¹ « Germany's Federal Joint Committee should strengthen European and international coordination in order to align strategies and share tools, data, and findings with similar benefit assessment agencies, such as NICE, SMI, HAS or PBAC. Research, innovation, patents, drug authorizations, and product diversification are happening at a rapid pace and on a global scale. Without an international framework, and without strong links to the nation's health strategy, the new benefit assessment system is at risk of becoming gridlocked. » In S. Schlette, R. Hess, op. cit.

III. LA BELGIQUE : UNE FONCTION D’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN DEVELOPPEMENT, Y COMPRIS EN DIRECTION DES STRATEGIES DE SOINS ET DES ORGANISATIONS

Le centre fédéral d’expertise des soins de santé en Belgique (KCE) est un organisme fédéral, géré par un conseil d’administration et une équipe de direction. Il a été créé par une loi fédérale (loi programme du 24 décembre 2002). C’est un organisme d’intérêt public doté de la personnalité juridique. Il est opérationnel depuis 2003.

1 LES MISSIONS DU KCE

Sa mission est de « *produire des analyses et des rapports pour documenter les pouvoirs publics dans leur prise de décision en matière de politiques de santé et d’assurance maladie* ».

Le KCE est un organisme consultatif d’aide à la décision. Son rôle principal est d’œuvrer « *à la plus grande accessibilité des soins de haute qualité en tenant compte de la croissance des besoins et de la limitation des budgets disponibles* ».

Les études du KCE portent sur trois grands domaines d’investigation :

➤ ***Analyse des pratiques cliniques et développement de recommandations de bonne pratique clinique (GCP)***

Il s’agit de déterminer des recommandations de bonnes pratiques répondant à des preuves d’efficacité, et de les adapter en fonction de l’évolution des connaissances. Il existe cependant d’autres organismes en Belgique chargés de définir des recommandations de bonne pratique, tel l’Institut de santé publique.

Ces recommandations ne s’appuient pas sur des analyses médico-économiques.

➤ ***Evaluation des nouvelles techniques médicales et des traitements médicamenteux (HTA)***

Les études HTA évaluent l’efficacité et la sûreté d’une technologie ou d’un produit et mesurent son rapport coût-efficacité. Elles portent aussi sur les stratégies de prise en charge. Elles peuvent s’appuyer sur des recommandations de bonne pratique établies dans le précédent domaine d’investigation (GCP) du KCE ou d’un autre organisme.

Le KCE n’est pas impliqué dans la filière de remboursement des médicaments. Les évaluations nécessaires pour inclure un médicament dans le panier de soins et décider de son taux de remboursement relèvent de l’INAMI (Institut national d’Assurance maladie-invalidité). En revanche, le KCE procède à des études dans le cadre de la réévaluation de l’admission des médicaments au remboursement.

Le prix du médicament est fixé par le ministère de l’économie, sans aucune référence aux travaux du KCE.

En revanche, le KCE procède aux évaluations des dispositifs médicaux car l’INAMI ne les évalue pas.

Les vaccins sont aussi dans le champ des sujets traités par le KCE. Dans ce cas, l'évaluation du KCE précède l'examen par l'INAMI afin que ce dernier puisse bénéficier de l'avis du KCE. Cet avis sert aussi pour négocier les achats groupés. En revanche, c'est le conseil supérieur de la santé qui établit les recommandations vaccinales.

➤ **Organisation et financement des soins de santé (HSR)**

Les études HSR menées visent à déterminer les organisations et les financements des soins qui permettent, de la façon la plus optimale possible, un accès égal à des soins de haute qualité.

2. LA GOUVERNANCE ET LES MOYENS

Le KCE est un « parastatal¹³² », sous tutelle du Ministre de la santé publique et des affaires sociales.

➤ **Le conseil d'administration**

Il est composé de représentants de ministères (santé publique, affaires sociales, conseil des ministres), de la sécurité sociale, de l'agence intermutualiste, des organisations représentatives des médecins, des infirmiers, des fédérations hospitalières, des partenaires sociaux, des élus...

Les représentants des associations d'usagers ne figurent pas au sein du conseil d'administration. Cette question est cependant en réflexion.

➤ **La direction générale**

Elle est assurée par un directeur et un directeur adjoint. Ceux-ci sont nommés par le gouvernement à la suite d'une procédure de recrutement, appliquée pour tous les postes de direction administratifs de cette importance, prévoyant :

- une publication du poste à pourvoir ;
- un examen des candidatures par une commission indépendante du pouvoir politique dont la composition est adaptée à la nature du poste pour lequel un recrutement est organisé ; cet examen comprend un écrit et un oral ;
- un classement des candidatures par la commission en différentes catégories d'aptitudes à exercer la fonction classées selon un ordre dégressif ;
- la nomination par le ministre d'un candidat choisi parmi ceux qui ont été rangés par la commission dans la catégorie où l'aptitude pour exercer la fonction est jugée la meilleure ; en cas de choix d'un candidat dans une autre catégorie de rang inférieur, le ministre doit motiver ses raisons.

Le directeur général et le directeur adjoint sont nommés pour un mandat de 6 ans renouvelable.

Ils font l'objet d'un entretien d'évaluation par le ministre tous les deux ans. A cette occasion ils établissent un plan de management, en lien bien sûr avec le cabinet du ministre. Le ministre requiert l'avis du président du conseil d'administration (CA) du KCE. Il peut être mis fin aux fonctions du directeur à l'issue de cette évaluation.

¹³² Se dit en Belgique d'un organisme semi-public.

➤ ***Le budget et les moyens en personnels***

Le financement du KCE est entièrement public. En 2012, le budget total était de 9,3 M€. Début 2013, le KCE employait 60 personnes (50 équivalents temps plein), dont 39 chercheurs (34 équivalents temps plein) relevant de plusieurs disciplines (médecine, économie, droit, sciences sociales, santé publique, statistiques).

3. LE FONCTIONNEMENT DU KCE

Les rapports sont réalisés par le KCE ou parfois, le plus souvent partiellement, par des sous-traitants. Environ 1,2 à 1,3 M€ sont consacrés au financement des travaux confiés en externe à des universités ou des consultants.

Il est rare qu'un rapport complet soit confié à un sous-traitant. Le plus souvent (environ 40 % des études réalisées), les demandes de concours externes se limitent au traitement d'un point particulier des travaux à conduire, par exemple une revue de littérature. Elles se justifient quand l'expertise nécessaire n'existe pas au sein du KCE ou que les experts internes ne sont pas disponibles.

Le recrutement d'un opérateur externe se fait à la suite d'un appel d'offre mentionnant treize thématiques libellées de façon large. Les opérateurs externes sont invités à positionner leur offre par rapport à ces thématiques. Le travail réalisé en externe est suivi par le KCE.

Le KCE s'efforce de ne pas dépasser un an pour le traitement d'un sujet inscrit à son programme de travail. Il envisage de raccourcir encore ce délai. En cas de recours à un opérateur externe, les délais d'étude sont rallongés et peuvent aller jusqu'à deux ans.

3.1 La constitution du programme de travail obéit à une procédure publique

Le programme de travail est établi chaque année selon une procédure et un calendrier précis.

➤ ***Un appel à projet est lancé à la fin du premier semestre de chaque année***

L'appel à projet lancé chaque année est public, affiché sur le site du KCE pendant deux mois. Il n'est pas ouvert aux seuls institutions ou associations. De simples citoyens peuvent en leur nom propre proposer un sujet d'étude. Chaque année une à deux études conduites par le KCE, sur un total d'une trentaine, correspondent à un sujet proposé à titre individuel par un auteur ne relevant pas d'une institution ou d'une association.

La proposition de sujet doit obéir à une forme codifiée. Doivent figurer sous la forme d'une fiche : le titre de l'étude, les questions de recherche, les références bibliographiques, des explications sur le contexte, la prévalence du problème de santé concerné, les possibilités d'amélioration, etc.

Environ 150 propositions parviennent au KCE à l'issue de cet appel à projet (voir *infra*).

Tableau 8 : Récapitulatif des demandes d'études au KCE de 2004 à 2012

	Origine de la demande d'évaluation	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ministre fédéral	Ministre des affaires sociales et de la santé publique	7	8	8	1	0	7	8	2	5
Administration fédérale	INAMI	5	6	8	17	11	15	13	18	8
	SPFs Santé publique et Sécurité sociale, AFMPS, ISP	7	10	5	11	17	14	16	11	18
Parlement	Commission 'Santé publique' de la Chambre	5	0	0	0	0	5	1	1	0
Régions et communautés	Organismes publics non fédéraux	0	0	0	0	2	0	2	13	16
Autres	Universités et organismes scientifiques	29	24	33	37	37	11	34	17	26
	Institutions de soins	20	18	9	14	21	4	13	16	21
	Particuliers et organismes privés	6	22	35	56	53	44	50	38	31
	Experts KCE							11	8	17
	Organisations internationales	0	2	2	2	2	1	4	2	8
	Total	79	90	100	138	143	101	152	126	150

Source : KCE

➤ Une sélection des demandes opérées en interne

Les fiches projet, établies à partir des 150 propositions reçues, sont examinées par la direction générale et par différents experts du KCE choisis selon leurs connaissances des différents sujets à étudier.

A l'issue de cet examen, après discussions en interne, une « *short list* » d'environ 30 fiches est constituée pour être soumise au CA.

Les fiches font l'objet d'une cotation de 0 à 5 sur la base de cinq critères tous considérés d'égale valeur. La somme du score permet un classement. Comme plusieurs notateurs interviennent au sein du KCE, la note finale pour chaque critère est une moyenne, avec mention de l'écart-type. Quand il existe une forte discordance de l'avis des différents experts sur un dossier, il est fait appel à un avis d'une personnalité qualifiée externe et il y a une discussion.

Les cinq critères servant à la cotation des fiches sont les suivants :

- la pertinence politique ;
- la faisabilité scientifique ;
- la prévalence du problème de santé ;
- la sévérité ;
- la possibilité d'améliorer le problème de santé.

L'insertion des projets au sein d'un des 12 thèmes prioritaires du KCE donne aussi des points. Ces thèmes sont pluriannuels et ont été établis en accord avec toutes les institutions de recherche en santé publique. Il s'agit par exemple de la stabilité financière et de la responsabilisation dans le système des soins de santé (lutte contre la fraude, nouveaux modes de tarification, etc.), de l'organisation des professions de santé, de la santé mentale, du groupe des « oubliés » (prisonniers, personnes handicapées...), des inégalités de santé, etc.

Le KCE a volontairement exclu la question de l'importance de la dépense de santé. Son objectif est de travailler sur des sujets permettant de dépenser mieux et pas forcément de dépenser moins. Introduire dans ces critères de choix d'étude la question de l'importance de la dépense aurait contribué à brouiller cet objectif. Par ailleurs, l'importance de la dépense est prise en considération, de façon indirecte, à travers les critères de prévalence et de sévérité.

➤ ***Un traitement privilégié de la commande publique***

Les commandes publiques (ministre, ministère, Institut national d'assurance maladie-invalidité, collectivités régionales) font l'objet d'une cotation élevée (4 ou 5) – ne serait-ce que parce qu'elles remplissent bien sûr le critère de pertinence politique – mais ne sont pas retenues automatiquement. Cependant, le KCE considère les auteurs de ces commandes publiques comme ses « clients privilégiés ». Il peut engager des discussions avec eux pour mieux cerner la demande et en améliorer la pertinence et la faisabilité. A l'issue de ces discussions, des projets peuvent être abandonnés ou profondément modifiés.

Il existe par ailleurs une procédure pour le traitement des questions urgentes, à laquelle le ministre a le droit de recourir à tout moment. Elle ne donnera pas forcément lieu à l'établissement d'un rapport en bonne et due forme, mais aboutira à la rédaction d'une simple note.

En 2013, sur 150 propositions d'étude adressées au KCE, cinq émanaient du ministre et 18 du ministère. Elles n'ont pas toutes été retenues parmi les 30 fiches projets sélectionnées et destinées à définir le programme de travail annuel. Au total, le poids de la commande publique ne pèse que pour environ un tiers des activités du KCE.

➤ ***Un choix de programme fait après validation par le CA, fin décembre***

Les 30 fiches projet sélectionnées et cotées par la direction et les experts du KCE sont présentées au CA chargé de les valider. En général le CA suit ces propositions.

Un courrier est ensuite envoyé à tous les porteurs des projets qui n'ont pas été retenus avec les cotations obtenues pour chaque critère. Ce processus très transparent permet aux demandeurs d'améliorer leur projet en vue d'une nouvelle soumission.

3.2 Les principes méthodologiques retenus pour les évaluations HTA

➤ ***Le calcul des coûts***

Le calcul des coûts est fait selon la perspective du payeur, c'est-à-dire des patients et de l'assurance maladie. Parmi les payeurs s'ajoutent les collectivités régionales dans le cas de la vaccination qui relève de leurs compétences.

➤ ***La mesure du bénéfice attendu***

Le bénéfice mesuré est le nombre d'années de vie gagnées. Le nombre de QALYs est parfois calculé, mais il faut alors justifier les raisons de ce choix.

Le KCE étudie les impacts clinique, sociétal, économique, sur les organisations de soins.

➤ ***Le contenu et la formulation des recommandations pour les travaux HTA***

Les évaluations font état du ratio coût/efficacité (indice comparatif relatif –ICR) pour le produit considéré et de l'impact budgétaire de son emploi. Il n'y a pas de seuil car l'évaluation médico-économique n'est qu'un argument parmi d'autres pour la décision. Le KCE ne se prononce donc pas sur l'ICR mais le compare à celui d'autres alternatives (l'ICR est supérieur ou inférieur à celui de tel ou tel autre produit). Il fait aussi des analyses de sensibilité basées sur le prix demandé par la firme.

➤ *Les délais de traitement*

En général, le KCE s'efforce de réaliser ses travaux d'évaluations dans un délai au maximum d'une année.

Pour les médicaments, le KCE ne procédant qu'à des réévaluations, il n'est pas tenu par des délais, il n'est pas soumis au respect des dispositions de la directive européenne sur la transparence.

➤ *La publicité sur la méthode*

Les rapports établis doivent obéir à une méthode portée à la connaissance des utilisateurs.

3.3 La réalisation des études et la formalisation des recommandations

Chaque étude est conduite par un chef de projet choisi au sein du KCE. Elle est suivie tout au long de sa réalisation par un expert externe chargé d'un rôle de relecteur critique¹³³.

A l'issue de l'étude, trois experts externes, choisis par le chef de projet, lisent le rapport. Un de ces experts est belge, les deux autres sont étrangers. Ils valident le rapport selon 3 modalités : validation sans remarque, validation avec remarques mineures ou avec remarques majeures. Ce dernier cas de figure induit un nouvel examen du rapport.

Les rapports, présentés sous deux formes, l'une complète et l'autre synthétique, sont établis en deux parties :

- l'analyse scientifique ;
- les recommandations politiques.

Les recommandations se veulent très claires, allant par exemple jusqu'à dire s'il est préférable ou non de rembourser tel ou tel médicament ou acte médical.

Les recommandations finales sont validées par le CA, après des discussions parfois vives. Les opposants aux recommandations ayant obtenu un accord majoritaire du CA peuvent faire publier leur position et leurs arguments sur le site du KCE.

4. L'ACTIVITE DU KCE ET SES TRAVAUX PRINCIPAUX

Depuis 2003, l'activité du KCE n'a cessé d'augmenter. Entre 2009 et 2011, 78 rapports ont été publiés. En 2012, 150 propositions de projets de recherche ont été faites, par des institutions ou des particuliers.

4.1 Travaux GCP sur les bonnes pratiques

Quatre types de travaux ont été conduits par le KCE :

- la production d'indicateurs de qualité des soins pour le cancer (traitement du cancer du rectum, du sein, du testicule) ;
- la définition de recommandations de bonne pratique pour le diagnostic et le traitement du cancer (cancer des testicules, du sein, du pancréas, de l'œsophage et de l'estomac, du col de l'utérus) ; ces recommandations seront sous peu diffusées par voie électronique, sous la forme d'une banque de données en ligne ;

¹³³ Ces experts externes relecteurs sont rémunérés 50€ de l'heure.

- la définition de recommandations de bonne pratique pour le diagnostic et le traitement d'autres affections (les douleurs cervicales spécifiques) ;
- l'indication de directives pour des soins sur mesure pour le patient et son environnement (sur la situation des patients en soins palliatifs) ;
- la traduction des recommandations du KCE en informations faciles à comprendre pour les patients (sur l'accouchement à bas risque).

Il n'y a pas de place pour une évaluation médico-économique dans les recommandations de bonne pratique établies par le KCE.

4.2 Travaux HTA sur les nouvelles techniques médicales et les traitements médicamenteux

Les travaux HTA représentent environ un tiers des activités du KCE. Ils ont tendance à diminuer en nombre.

Ces réévaluations sont réalisées dans une période allant de 1,5 à 3 ans après la décision de remboursement. Elles ne portent que sur les produits à forte plus-value.

Plusieurs rapports du KCE ont recommandé à l'INAMI de réduire le remboursement, de l'assortir de conditions, ou de le supprimer, pour certains traitements ou techniques n'ayant pas fait une preuve suffisante de leur plus-value et de leur rentabilité (exemples des valves endobronchiales, des tests électro-physiologiques, des tomodescripteurs multi-détecteurs, de l'implantation percutanée de valves aortiques, de l'oxygénothérapie à domicile...).

Le KCE a recommandé de ne plus rembourser les implants inter-épineux et les vis pédiculaires en raison de l'absence de preuves scientifiques sur la sécurité de ces techniques et le potentiel d'amélioration de l'état de santé des patients qu'elles comportent. Cependant ces techniques demeurent remboursées à la suite des positionnements des cliniciens en faveur de leur emploi.

Le KCE a aussi proposé le déremboursement d'actes pour lesquels une surconsommation a été constatée. Il a par exemple proposé de limiter le recours aux électroencéphalogrammes (EEG) dans des indications très strictes, et a déconseillé de rembourser les potentiels évoqués liés aux événements (ERP) en raison de l'absence de preuves scientifiques suffisantes de leur utilité.

Le KCE est chargé de l'évaluation des techniques et des traitements innovants avant de les admettre au remboursement (surveillance à distance des patients porteurs de défibrillateurs implantés, chirurgie assistée par robot, enregistrement vidéo systématique des interventions chirurgicales par endoscopie...).

Plusieurs travaux ont porté sur les domaines de la vaccination et du dépistage :

- sur la vaccination : avis favorable au remboursement de la vaccination contre l'hépatite A pour les enfants de un à douze ans voyageant dans les zones à risque (une vaccination générale a été jugée trop onéreuse et donc repoussée), étude sur le rapport coût/bénéfice des vaccins, notamment contre la varicelle et le zona, avec pour conséquence de ne pas recommander une vaccination universelle ;
- sur le dépistage : recommandations sur le dépistage du cancer du sein (le proposer aux femmes âgées de 40 à 49 ans a été jugé comme comportant plus d'inconvénients que d'avantages, une proposition de modification des règles de remboursement est en cours), la recommandation de ne pas organiser le dépistage de l'hépatite C au sein de la population générale, etc.

4.3 Travaux HSR sur l'organisation et le financement des soins

Le nombre de ces travaux a plutôt tendance à augmenter, notamment sur les questions d'organisation.

Dans plusieurs rapports, le KCE a analysé les performances du système de santé belge, et de l'organisation des soins hospitaliers et ambulatoires. Il s'est intéressé à l'organisation des soins psychiatriques, des soins aux personnes âgées et aux patients souffrant de maladies chroniques.

Les sujets traités concernant l'organisation des soins ont porté sur :

- la formation initiale et la formation continue des médecins ;
- l'organisation des soins de santé primaire (organisation des services de garde...) ;
- l'organisation des soins hospitaliers (le passage du domicile à l'hôpital et vice et versa, les infections nosocomiales, le rapport volume-résultat) ;
- l'organisation globale des soins en santé (mesure de la performance du système de santé belge, au travers de la diffusion de procédures médicales moins irradiantes ou de recommandations en matière d'imagerie médicale) ;
- l'organisation des soins de santé mentale (les séjours de longue durée, l'organisation des soins de santé mentale pour les personnes atteintes d'une maladie grave et persistante dans le sens d'une plus grande désinstitutionalisation – avec pour conséquence la réaffectation de moyens financiers et humains vers d'autres formes de prise en charge –, la santé mentale des enfants et des adolescents, l'urgence psychiatrique) ;
- l'organisation des soins aux personnes âgées (soins de longue durée, traitement de la démence) ;
- la prise en charge des maladies graves et/ou rares.

En matière d'allocation plus efficace des moyens financiers, au travers de l'évaluation des techniques médicales, des interventions, des prescriptions médicamenteuses, le KCE a abordé les sujets suivants dans les domaines :

- de l'imagerie médicale : la limitation de l'installation des PET scans et le remboursement des seuls examens à l'utilité scientifiquement avérée, l'étude de la programmation et du financement de l'imagerie par IRM et conditions à remplir au niveau de la prescription pour obtenir un remboursement des examens ;
- des médicaments : le développement des médicaments génériques et de bon marché, l'emploi des statines et l'impact des politiques de remboursement, la recommandation d'utilisation de molécules moins onéreuses, l'évaluation économique du traitement antiviral de l'hépatite B chronique, la prévention médicamenteuse des fractures ostéoporotiques qui a conduit à recommander de l'utiliser pour les seuls patients à haut risque ;
- du financement des soins infirmiers à domicile ;
- du paiement à la performance (un rapport a porté sur la faisabilité d'un programme « *pay for quality* » avec l'idée de lier la rémunération du prestataire de soins à la qualité de ses soins.

5. L'IMPACT DES TRAVAUX DU KCE

Le KCE a procédé en 2013 à une évaluation de l'impact de ses activités.

Les recommandations relevant du domaine HTA sont généralement partiellement suivies d'effet : les conditions de remboursement sont souvent modifiées suite à l'avis du KCE, mais il y a rarement des baisses de prix ou des décisions de déremboursement. Ainsi, par exemple, l'INAMI a maintenu le remboursement du « *Tiotropium* » en cas de bronchite pulmonaire chronique obstructive mais en révisant les conditions de prise en charge, alors que le KCE avait recommandé d'arrêter complètement le remboursement.

Les recommandations en matière de HSR demandent souvent plus de temps pour être appliquées, exigent pour être utiles de répondre à des questions concrètes auxquelles sont confrontés les décideurs.

Quant aux recommandations sur les bonnes pratiques, leur application dépend des prescripteurs qui s'en saisissent ou pas.

Le ministre est tenu, de par la loi, de motiver devant le parlement ses éventuels refus de suivre les recommandations du KCE. Dans les faits, la présentation des décisions prises par le ministre au regard des recommandations du KCE est factuelle.

Le KCE considère que cette mesure du suivi et de l'impact de ces travaux est d'une importance stratégique. Il entend la développer à l'avenir pour améliorer leurs productions : est-ce par manque de clarté des recommandations ? ou est-ce parce qu'elles ne sont pas assez opérationnelles ? La prise en compte des préférences des patients est-elle insuffisante ?

6. COLLABORATIONS AVEC D'AUTRES PAYS

Le KCE noue des collaborations avec des organismes équivalents existants dans d'autres pays européens, tel la France ou les Pays-Bas. Mais il ne réalise pas d'étude conjointe avec la France.

IV. LA SUEDE : UNE EVALUATION MEDICO- ECONOMIQUE A FINALITE DECISIONNELLE AVEC UN SEUIL IMPLICITE PROPORTIONNE A LA GRAVITE DE LA MALADIE

1 LE SYSTEME DE SANTE SUEDOIS, LARGEMENT DECENTRALISE, S'APPUIE SUR PLUSIEURS AGENCES NATIONALES D'EVALUATION

Le système de santé suédois est largement décentralisé : 20 « comtés » ont la charge de garantir l'accès aux soins de chaque résident suédois et gèrent leur propre budget de santé. Ils couvrent entre 120 000 et 2 millions d'habitants. Ils sont directement élus par les citoyens.

Pour les produits de santé, l'action des comtés s'inscrit dans le cadre d'une stratégie nationale pharmaceutique (depuis octobre 2011) dont l'élaboration est de la compétence du gouvernement central en accord avec l'association des régions et communes de Suède. Cette stratégie nationale pharmaceutique définit les principes gouvernant la politique du médicament, dont l'égal accès et l'exigence de coût-efficacité.

La liste des médicaments, dispositifs médicaux et soins dentaires remboursés par la collectivité est déterminée au niveau national par le *Tandvards- och läkemedelsförmansverket* (TLV). Celui-ci détermine également le taux de remboursement des produits de santé et arrête leur prix. Le TLV régule par ailleurs le marché des pharmacies (marges des pharmaciens, taux de profit) et détermine le « générique du mois¹³⁴ ». Les décisions de TLV s'imposent aux comtés, qui peuvent cependant aussi financer, sur leurs fonds propres et avec une participation du patient, la prise en charge de médicaments prescrits mais non prévus au remboursement par le gouvernement national¹³⁵.

Le gouvernement central verse aux comtés une subvention annuelle pour prendre en charge les produits de santé prescrits à leur population. Cette subvention est basée sur la consommation historique de chaque comté. Elle est complétée par le revenu de taxes locales. Pour réguler cette enveloppe, les comtés s'appuient sur les *Drug and therapeutics committees* (DTC), mis en place dès les années 1970 et généralisés en 1996¹³⁶. Ces comités sont libres des mesures à adopter pour limiter les dépenses de médicaments et lutter contre le mauvais usage des médicaments et ses conséquences en matière de santé publique.

Si les plus gros comtés réalisent leurs propres travaux d'évaluation médico-économique, ciblés sur certains choix d'investissements (hospitaliers notamment), ils s'appuient surtout, en matière de technologies de santé au sens large, sur les recommandations issues de plusieurs agences nationales :

- le SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering* - agence suédoise d'évaluation des technologies de santé) est une institution indépendante qui existe depuis 1987 et qui a pour objet d'évaluer les meilleures technologies de santé. Elle détermine l'état

¹³⁴ Cela consiste à accorder à un laboratoire générique l'exclusivité du marché suédois pendant un mois pour un traitement donné.

¹³⁵ Cela peut conduire à des remises en cause des politiques nationales: ainsi certains comtés ont choisi de rembourser des anti TNF-alpha (qu'ils achètent à des prix compétitifs par voie de marchés publics) jugés non-remboursables par le TLV.

¹³⁶ Une loi de 1996 généralise les DTC et oblige tous les comtés à en disposer d'au moins un.

des connaissances (*evidence*) sur un traitement donné à partir notamment de revues systématiques de la littérature. En revanche, le SBU n'établit pas de recommandations de bonnes pratiques ni de recommandations en vue du remboursement. SBU a également une fonction générale de supervision au regard des standards de qualité et de financement et réalise les estimations relatives à la dotation du gouvernement à chaque comté.

- C'est le conseil national de la santé et du bien-être (*Socialstryelsen*), autre agence sous la tutelle du ministère de la santé et des affaires sociales, qui établit les recommandations de bonnes pratiques relatives aux traitements. Elle priorise les interventions efficaces. Les critères de classement reposent sur l'efficacité clinique et la sévérité de la maladie, mais également sur des critères médico-économiques. L'impact budgétaire des recommandations est évalué à court et à long terme mais il n'influe pas sur la hiérarchisation des recommandations.
- Enfin, la *Läkemedelsverket* (MPA) qui est l'agence en charge de la sécurité sanitaire des médicaments, régule, à l'instar de l'ANSM en France, le développement, la fabrication et la mise sur le marché des médicaments. Elle dispose également d'un département visant à promouvoir l'utilisation rationnelle et efficace des médicaments.

Les patients participent financièrement aux dépenses de médicaments par un mécanisme de co-paiement gradué, modéré par un bouclier sanitaire. Au-delà d'une franchise de 1100 SEK (120 €) sur une période de 12 mois, le bouclier s'applique garantissant que le patient ne paie rien au delà d'une participation de 2200 SEK (240 € environ) sur la même période de 12 mois.

Ainsi, les patients paient le prix total de leurs médicaments jusque 1100 SEK. Puis, leur participation diminue progressivement :

- Entre 1101 et 2100 SEK (120 à 230 €), ils paient 50 % du coût des médicaments ;
- Entre 2101 et 3900 SEK, (230 à 430 €), ils paient 25 % du coût des médicaments ;
- Entre 3901 et 5400 SEK, (430 à 600 €), ils paient 10 % du coût des médicaments.
- Au-delà, la prise en charge par la collectivité est de 100 %.

Si le patient a un reste à charge de plus de 2200 SEK sur une période de moins de 12 mois, il ne paie plus rien pour ses médicaments pendant le reste de la période.

Un même bouclier s'applique pour le prix des consultations médicales (1100 SEK, soit 120€ environ).

2. L'AGENCE SUEDOISE TLV EST CHARGÉE DE L'ÉVALUATION DES PRODUITS DE SANTÉ EN VUE DU REMBOURSEMENT

2.1 Missions de TLV

L'agence TLV, créée en 2002, est l'agence centrale gouvernementale chargée de définir le champ du remboursement des **produits pharmaceutiques et dentaires** par la collectivité. 100 personnes travaillent dans cette agence.

Son champ d'application concerne les nouveaux produits, les compléments de gamme (nouveaux dosages et nouveaux conditionnements), les génériques, les médicaments d'importation parallèle et les licences d'office¹³⁷. L'agence révisé également fréquemment la liste des médicaments déjà admis au remboursement afin de vérifier si le remboursement doit être maintenu ou limité.

Les analyses de TLV concernent seulement les **médicaments délivrés en ville** Mais il peut leur arriver d'évaluer des produits hospitaliers afin d'aider les comtés dans leur propre négociation¹³⁸.

Les **vaccins** sont traités par l'agence nationale de santé publique car ils sont en dehors du système de remboursement et sont pris en charge directement par les comtés dans le cadre de campagnes locales de vaccination. Seuls les vaccins concernant un sous groupe de la population (comme par exemple les vaccins pour les voyageurs comme le vaccin contre la fièvre jaune ou le dernier vaccin contre le zona) font l'objet d'un examen par TLV.

TLV n'est pas chargé de négocier le prix d'un médicament ou d'un dispositif médical avec les firmes. Mais comme l'agence prend sa décision sur la base d'un dossier fourni par le laboratoire qui comporte une proposition de prix, la décision d'inclure le médicament dans la liste des produits remboursés est prise au prix proposé, qui est alors « fixé ».

TLV détermine également les marges des pharmacies et les tarifs de remboursement des soins dentaires.

Le remboursement d'un médicament peut se faire pour toutes ses indications ou être limité à certaines indications ou certains groupes de patients. TLV peut également conditionner le remboursement du produit à la production de nouvelles données en vie réelle ou exiger que la promotion du médicament précise bien la restriction du remboursement.

L'ensemble des informations concernant les produits qui ont été évalués par TLV (prix, conditions de remboursement, motivation de la décision) sont disponibles dans une base de données en ligne et permet aux prescripteurs et aux patients d'avoir toutes les informations nécessaires.

Chaque prescripteur est responsable du respect des conditions de remboursement d'un produit de santé. Les décisions de TLV sont globalement respectées mais les pouvoirs publics ne peuvent pas vérifier leur stricte application car ils ne disposent pas des diagnostics dans les bases de données. Ce point est particulièrement sensible quand le remboursement d'un médicament est limité à certains sous-groupes de patients. Le taux d'adhérence aux règles est alors estimé à moins de 15 %¹³⁹.

Les pharmaciens ont par ailleurs le droit de substituer un médicament quand son générique est disponible. Mais les médecins peuvent s'y opposer pour des raisons médicales.

¹³⁷ Les licences d'office concernent des médicaments qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché mais qui peuvent être reconnus comme utiles pour certaines indications chez certains patients. TLV peut alors décider de les inclure dans le panier de soins ou pas.

¹³⁸ Les comtés peuvent négocier des remises avec les industriels pour les médicaments hospitaliers.

¹³⁹ Heintz E, et al. The impact of health economic evaluations in Sweden. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) (2014) (en cours de publication)

2.2 Organisation et fonctionnement de l'agence TLV

2.2.1 Pour les médicaments

L'agence TLV évalue les médicaments afin de déterminer lesquels doivent être inclus dans le panier de soins remboursé. La commission d'évaluation des produits pharmaceutiques (*Pharmaceutical Benefits Board*), composée d'une dizaine de représentants des comités, de patients, d'experts médicaux et d'économistes de la santé, est chargée de la décision finale. TLV travaille également avec des groupes de patients avec lesquels ils échangent pour comprendre leurs motivations et leur expérience, mais ceux-ci ne prennent pas part à la décision.

La procédure d'évaluation se base sur le **dossier déposé et préparé par l'industriel**. Elle s'inscrit dans le cadre de la directive transparence et ne doit donc pas dépasser 180 jours. Cependant la procédure est souvent plus rapide, elle prend en moyenne 130 jours¹⁴⁰.

Pour son évaluation, l'agence recourt principalement à son **expertise interne** afin d'éviter tout conflit d'intérêt avec l'industrie.

Elle prend en compte trois principes fondamentaux en lien avec le *Health and Medical Services Act* promulgué en juin 1982 :

- **Le principe de solidarité et de la réponse aux besoins** : Les ressources doivent être attribuées en priorité là où les besoins de santé sont les plus importants, c'est-à-dire pour les maladies les plus sévères et pour les plus pauvres.
- **La valeur de la vie humaine** : le système de santé doit être le plus équitable possible. Chaque être humain a les mêmes droits quelque soit son âge, ses qualités personnelles et sa catégorie socio-économique ou son comportement antérieur.
- **L'efficacité (coût-efficacité)** : le bénéfice d'un médicament sur la santé est comparé à son coût. Ce coût doit être raisonnable d'un point de vue médical et sociétal. Ce 3^{ème} principe est toutefois considéré comme subordonné aux deux autres.

L'agence s'appuie sur des **études médico-économiques** pour nourrir ses décisions de modification de taux de remboursement ainsi que des revues de classe. Seuls les médicaments orphelins et les « *me too* » ne font pas l'objet d'une évaluation médico-économique.

TLV étudie le modèle proposé par l'industriel mais se réserve le droit de contester les conclusions présentées. L'agence effectue des tests de sensibilité et propose parfois des adaptations du modèle. Le guide de soumission de dossier destiné aux industriels liste quelques exemples de désaccords possibles : il peut s'agir du choix du comparateur pertinent, de la méthode d'estimation des coûts, de la façon d'apprécier les symptômes de la maladie (capacité physique, qualité de la vie, risque de décès prématuré, risque d'invalidité, etc.), de la manière dont l'analyse médico-économique a été menée, notamment concernant l'évaluation du rapport coût- efficacité.

C'est donc à partir de la création de l'agence TLV que l'évaluation médico-économique a vraiment débuté en Suède. Les fondements de cette évaluation sont les suivants :

- **L'évaluation se fait d'un point de vue sociétal** : elle prend en compte les coûts hors du système de santé, c'est-à-dire la perte de revenus et l'impact sur la productivité des travailleurs. Cela revient donc à mieux valoriser les médicaments qui soignent des actifs que ceux qui soignent un retraité. Cette approche est actuellement discutée car elle est discriminatoire pour les retraités et tend à défavoriser l'accès aux traitements des personnes âgées. La révision de l'algorithme est en cours.

¹⁴⁰ Voir Heintz E, et al. Précédemment cite.

- **Le choix du comparateur est libre** pour l'industriel mais TLV peut ne pas être d'accord, ce qui semble être le cas dans un certain nombre de dossiers.
- **Il n'y a pas de seuil officiel explicite**, mais des seuils informels ajustés en fonction de la sévérité de la maladie. Ainsi, ces seuils s'élèvent environ à 50 000 €/QALY pour les maladies peu sévères ou pour lesquelles il existe des alternatives et à 100 000 €/QALY pour les maladies graves, ce dernier seuil pouvant être dépassé dans certains cas particuliers. L'objectif est bien de se focaliser sur le consentement maximum des personnes à payer pour un QALY et non pas de maîtriser un budget de santé. Le coût moyen par QALY des médicaments évalués par TLV entre 2002 et 2007 s'élevait à 36 000€¹⁴¹. Des travaux méthodologiques seraient néanmoins en cours pour fixer plus explicitement ces seuils (qu'est ce que le système est prêt à payer dans telle situation, fonction du degré de concurrence sur l'offre médicamenteuse et de la gravité de la pathologie ?).
- TLV évalue **l'utilité marginale décroissante des traitements** partant du principe que les gains de santé ne sont pas les mêmes selon les différentes indications du produit. Cela permet de déterminer la population cible pour laquelle le traitement est coût/efficace et d'éventuellement restreindre le champ du remboursement.
- **L'impact budgétaire** n'est pas pris en compte dans la décision de TLV mais il est calculé.

Le prix des médicaments de ville étant libre en Suède, TLV n'a pas mandat pour négocier avec les firmes. En revanche, l'agence se prononce sur le rapport coût/efficacité du produit au prix demandé par l'industriel. Si ce prix ne permet pas d'avoir un rapport coût/efficacité acceptable pour les autorités suédoises, le produit est refusé. A l'inverse, si le rapport est acceptable, TLV « valide » et arrête le prix. Pour contourner les tentatives de certaines firmes de maximiser leur prix, notamment pour des produits dépourvus d'alternative thérapeutique, TLV fait une analyse de sensibilité et peut demander à la firme de revenir avec un prix plus adapté.

L'agence fixe parfois un prix plafond afin de réduire le nombre de produits sur le marché (*price tolerance models*). Elle s'assure toutefois auprès d'experts médicaux que cette limitation de l'offre n'induit pas de perte de chance sur le plan médical.

TLV réévalue régulièrement l'efficacité des médicaments, soit produit par produit, soit par classe thérapeutique, soit par indication. Avant chaque réévaluation, TLV procède à des analyses préliminaires afin de cibler leur nouvelle étude (analyse de l'évolution des volumes de ventes, des dépenses remboursées, des coûts par DDD, expiration de certains brevets, extension d'indications...). L'agence échange également avec les comités qui peuvent lui demander une révision particulière d'une classe thérapeutique en fonction de l'évolution de leurs propres dépenses sur ce champ.

La réévaluation peut enfin être motivée par l'arrivée d'un produit concurrent ou par la nécessité de valider des hypothèses posées au moment de la première évaluation en fonction de données en vie réelle. Il peut alors arriver que des produits sortent du remboursement comme c'est le cas du vaccin Zostavax® : son admission au remboursement en 2011 était conditionnée à une confirmation de son efficacité sur des données de moyen terme ; comme la firme n'a pas pu valider ses hypothèses, le vaccin va être déremboursé fin 2014. L'introduction l'an dernier d'un générique dans le traitement des troubles de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) a conduit à une réévaluation de ces médicaments (onéreux et largement prescrits en Suède puisqu'ils concernent 1 % de la population totale et 5 % des garçons) ; une restriction de leur remboursement en seconde ligne en est résultée.

Ce processus de réévaluation doit être amélioré. Une réforme importante est en cours visant à mettre en place, au moins pour les médicaments très coûteux, un processus d'évaluation continu afin de mieux prendre en compte le cycle de vie du produit.

¹⁴¹ Ulf Persson, Swedish institute for health economics. Value based pricing in Sweden : lessons for design ? November 2012.

Les décisions de TLV sont publiées sous forme de synthèses.

2.2.2 Les dispositifs médicaux

TLV évalue également certains DM en vue de leur remboursement. Toutefois, il n'est pas mandaté pour évaluer systématiquement tous les nouveaux dispositifs arrivant sur le marché, comme pour les médicaments.

Une commission a été mise en place pour évaluer à la fois des DM destinés au traitement de maladies chroniques et des DM innovants. Ses travaux ont principalement porté sur les pompes à insuline, les défibrillateurs cardiaques implantables et les auto-tensiomètres.

Comme pour les médicaments, l'évaluation ne tient pas seulement compte du rapport coût-efficacité du produit mais aussi des principes de solidarité et de la valeur d'une vie humaine cités précédemment. Ainsi, l'évaluation au niveau national porte non seulement sur les bénéfices individuels du produit mais également sur les éventuels bénéfices collectifs.

Les travaux de la commission se heurtent toutefois à la faible quantité de données scientifiques disponibles permettant de démontrer l'efficacité de certains DM. En conséquence, les comités ont reçu peu d'orientations de la part des agences nationales pour guider leurs achats.

Les DM nécessaires à la prise d'un médicament (ex : inhalateur pour les patients asthmatiques) ou les dispositifs de surveillance (les lecteurs de glycémie pour les diabétiques) sont pris en charge à 100 %. En dehors de ces cas particuliers, le dispositif de remboursement est le même que pour les médicaments : application d'une franchise puis d'un bouclier sanitaire.

3. L'AGENCE SBU EST CHARGÉE DE L'ÉVALUATION DES SOINS, TECHNOLOGIES DE SANTÉ ET STRATÉGIES DE SANTÉ

L'agence SBU, créée en 1987 est chargée de l'évaluation médicale et médico-économique des « technologies de santé », sans aucun lien avec le remboursement. Le principe lors de la création de cette agence était de compléter l'évaluation médicale avec des aspects économiques, sociaux et éthiques. Cependant, l'intérêt des décideurs a été assez faible sur ces points à cette époque, et ce n'est qu'avec la création de TLV que cette dimension a pris plus d'ampleur.

Son champ d'intervention est vaste et inclut non seulement les technologies et procédures de santé (médicaments, dispositifs médicaux, procédures telles que les examens préopératoires ou la densitométrie osseuse par exemple) mais aussi leur insertion dans les stratégies de diagnostic ou de traitement sur un large spectre d'actes et de pathologies (de la radiothérapie à la dépression en passant par les douleurs du dos par exemple); ce champ inclut les soins de suite et de réadaptation et la réhabilitation, et doit être prochainement étendu aux services sociaux. L'agence est composée de 60 personnes - dont seulement trois économistes de la santé.

Elle se base essentiellement sur des revues de la littérature et produit l'état de la science sur un sujet donné. L'évaluation médico-économique n'est pas systématique, elle intervient uniquement quand l'efficacité clinique est bien démontrée.

SBU fournit plusieurs types de prestations :

- des rapports qui présentent les preuves, l'état de la science sur un sujet, sans pour autant formuler de recommandations de bonnes pratiques ;
- des réponses plus ponctuelles aux demandes de responsables de structures de soins (recherche documentaire sur un sujet en trois à quatre semaines) ; il s'agit d'un appui opérationnel à la recherche en santé ;
- mise en ligne et commentaires de rapports d'HTA produits dans d'autres pays.

Plusieurs institutions peuvent saisir l'agence SBU : TLV, le comité national de la santé, les comtés... Un conseil décide de ses priorités de travail à partir de plusieurs critères (éthiques, disparité des pratiques entre les comtés, augmentation des dépenses...). Les conclusions de chaque rapport sont par ailleurs validées par un comité rassemblant les directeurs de l'agence, des représentants des professionnels de santé, des comtés et des associations de patients.

A la différence de TLV qui travaille sur le dossier de l'industriel, l'agence SBU fonde ses travaux sur des revues de littérature et l'avis de huit à dix experts médicaux (leaders d'opinion). En général ces travaux prennent entre deux et cinq ans. Ce sont ces mêmes experts qui contribuent ensuite à la diffusion des conclusions des rapports et qui s'expriment dans les médias, contribuant ainsi à l'appropriation de ces analyses par les professionnels de santé.

En raison de la longue durée de la plupart de ses travaux, SBU a mis en place un programme spécifique, le programme « Alert », qui permet d'évaluer plus rapidement les innovations. Il peut s'agir par exemple de nouvelles techniques d'imagerie pour le cancer de la prostate, ou de pompes à insuline ou encore des inhibiteurs de l'aromatase pour traiter le cancer du sein. Douze à quinze personnes sont spécifiquement dédiées à ce programme. Les conclusions de l'évaluation sont rendues en moins d'un an.

L'agence coopère par ailleurs avec les organismes régionaux d'HTA qui existent dans certains comtés : elle organise des séminaires de méthodologie, coordonne leur programmation et insert leurs rapports dans sa base de données.

Enfin, à l'échelle internationale, l'agence SBU est très impliquée dans le réseau EUnet HTA. Un guide méthodologique commun pour l'évaluation médico-économique est en cours d'élaboration au niveau européen et doit être publié fin octobre 2014. Le réseau permet également une mise en commun de modèles médico-économiques types.

4. DIFFUSION ET MISE EN ŒUVRE DES RECOMMANDATIONS AU NIVEAU LOCAL

Les deux agences TLV et SBU n'ont pas de dispositif organisé permettant de vérifier l'impact de leurs productions.

Les comtés sont sensés mettre en œuvre les décisions de TLV concernant la prise en charge des médicaments. Toutefois, les comtés étant responsables de leurs budgets, leurs décisions tiennent plus compte de l'impact budgétaire d'un nouveau produit que de sa valeur ajoutée. De plus, ils manquent souvent d'expertise pour comprendre et intégrer les évaluations médico-économiques du TLV qui s'avèrent techniques et complexes.

Cela induit des fortes disparités régionales d'accès à certaines innovations. Certains produits non admis au remboursement par TLV sont parfois pris en charge par certains comtés. Et à l'inverse, certaines autorités locales tentent de limiter la prescription de certains produits en influençant les prescripteurs.

Une voie d'amélioration consisterait à inclure plus de représentant des comtés dans les commissions de TLV. Cela permettrait d'aider les décideurs locaux à mieux comprendre les procédures d'évaluation de TLV et en conséquence, de mieux respecter ses décisions.

Par ailleurs, SBU a effectué une évaluation de l'utilisation des 36 rapports produits entre 2006 et 2010¹⁴². Ce travail conclut à un bon impact des rapports de SBU : ils ont soit été repris par le conseil national de la santé afin d'établir des recommandations, soit été la source de travaux de recherche quand ils concluaient à un manque de données. Mais il est difficile d'évaluer précisément le rôle spécifique de l'évaluation médico-économique dans la définition de ces recommandations.

¹⁴² Rosen M, Werko S. Does health technology assessment affect policy-making and clinical practice in Sweden ? *Int J of technol Assess in Health Care*. 2014; 30: 1-8

ANNEXE 3 : EXEMPLES D'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE EN FRANCE

I. LE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES DU BAS APPAREIL URINAIRE LIÉ À L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE PAR LASER

Cette évaluation de la HAS porte sur une technologie de santé. Le rapport d'évaluation a été mis en ligne en novembre 2013.

1 LA COMMANDE DE L'ÉTUDE D'ÉVALUATION

La HAS a été saisie par une société savante (l'association française d'urologie) en 2009 en vue de l'inscription du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) par les techniques lasers à la classification commune des actes médicaux (CCAM).

1.1 Le contexte de la demande et les objectifs poursuivis

L'HBP, due à l'âge, resserre le diamètre de l'urètre et provoque des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) gênants, ne menaçant pas en général le pronostic vital sauf complications rares. Environ un million d'hommes âgés de plus de 50 ans sont concernés en France.

En cas d'échec des traitements médicamenteux, le traitement de l'HBP est chirurgical. Deux types d'intervention sont classiquement réalisés :

- une résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) ;
- une adénomectomie par voie haute (AVH).

De nouvelles méthodes chirurgicales sont apparues, notamment l'exérèse par l'utilisation de l'énergie LASER. L'association française d'urologie a demandé à la HAS une évaluation des différentes techniques utilisant l'énergie LASER. Elle estime que ces techniques LASER ont une efficacité au moins égale aux traitements chirurgicaux classiques sur les symptômes. Mais surtout elle considère qu'elles comportent plusieurs avantages (réduction voire suppression du besoin d'irriguer la vessie après l'intervention, diminution du taux de complications hémorragiques, raccourcissement de la durée du sondage urinaire, diminution de la durée d'hospitalisation). Elle souhaite donc en conséquence l'inscription de ces techniques LASER à la CCAM.

La HAS a procédé à une évaluation restreinte à deux techniques LASER :

- la photovaporisation sélective de la prostate par LASER (PVPS), technique la plus utilisée en France ;
- l'énucléation par LASER à l'Holmium (HoLEP), technique la plus utilisée à l'étranger.

L'objectif de cette évaluation était double :

- comparer l'efficacité, la sécurité et le coût de ces deux techniques par rapport aux interventions chirurgicales classiques (résection trans-urétrale et adénomectomie) ;
- déterminer les indications précises et les conditions de réalisation de ces deux techniques LASER.

1.2 Les conditions de production du rapport d'évaluation et les délais de réalisation

La HAS a procédé à une analyse critique de la littérature (données cliniques et études économiques). Elle a analysé les séjours hospitaliers pour le traitement de l'HBP et a estimé le coût des nouvelles techniques LASER dans le contexte français. Elle a recueilli la position de professionnels de santé experts. Malgré ses efforts pour auditionner des experts ne pratiquant pas ces techniques LASER ou critiques sur leur emploi (l'appel à candidatures est resté infructueux), la HAS n'a pu entendre que des experts pratiquant ces techniques LASER, proposés par l'association française d'urologie, partisans de ces techniques.

La HAS s'est livrée à une revue exhaustive de la littérature clinique et économique. Cette revue s'est révélée complexe, en raison de la faiblesse des publications recensées ou de l'absence, par exemple, de comparaison existante entre les deux techniques LASER et l'adénomectomie par voie haute (AVH). Il n'existait pas non plus d'étude comparant les deux techniques LASER entre elles.

Entre la date de la saisie de la HAS et le rendu de son rapport d'évaluation mis en ligne, il s'est écoulé quatre ans et demi. Ce délai s'explique en partie par l'attente des résultats du STIC.

2. ANALYSE CRITIQUE DES CONCLUSIONS DE L'ETUDE D'EVALUATION

L'analyse conduite par la HAS « ne permet pas de conclure formellement à une supériorité des deux techniques LASER ni à une équivalence d'efficacité avec les techniques classiques ».

La HAS a rencontré des difficultés pour évaluer les complications différentes entre les techniques LASER et les interventions chirurgicales classiques. Cependant, les techniques LASER semblent avoir pour avantage d'entraîner que de faibles complications hémorragiques.

Devant le constat d'une « incertitude sur les conclusions que l'on pouvait tirer de l'analyse des études cliniques, ne permettant pas de conclure à une supériorité, infériorité ou équivalence des techniques » examinées, la HAS a procédé à une comparaison des coûts de la stratégie par PVPS (LASER) et par RTUP (résection chirurgicale). Cette analyse indique que les gains obtenus par la diminution des durées de séjour avec PVPS permettent seulement en partie de contrebalancer les coûts élevés des équipements laser. Seuls les établissements avec un volume d'activité annuel élevé peuvent amortir les coûts d'investissement initiaux. L'autre élément clé pour favoriser la technique PVPS est la réalisation de la technique laser en chirurgie ambulatoire, au moins pour les séjours classés en GHM de niveau 1.

Plus précisément, Cette analyse des coûts révèle que le coût est inférieur dans le cas d'un recours à une stratégie par PVPS (LASER) par rapport à RTUP si :

- l'intervention est faite dans le cadre d'un séjour hospitalier dans un établissement public ayant une activité supérieure à 300 actes par machine et par an ;
- l'intervention est faite dans le cadre d'un séjour en ambulatoire dans un établissement ayant une activité supérieure à 40 actes par machine et par an dans les établissements publics, ou supérieure à 60 actes par machine et par an dans les établissements privés.

Les résultats de l'évaluation des coûts montrent ainsi que la distinction entre un niveau d'activité faible et un niveau d'activité élevé semble nécessaire pour estimer le différentiel de coûts entre les techniques et l'incertitude qui entoure ce résultat. Pour les établissements avec un faible niveau d'activité, les résultats des analyses de sensibilité probabilistes indiquent que PVPS est quasiment tout le temps plus coûteuse que RTUP, lorsqu'elle n'est pas utilisée dans un contexte de chirurgie ambulatoire. Pour les établissements avec un niveau élevé d'activité, les différentiels de coûts moyens sont tous favorables à PVPS dès lors que la technique laser est réalisée dans un contexte de chirurgie ambulatoire pour les séjours classés en GHM de niveau 1 et 2 (PVPS est moins coûteuse que RTUP entre 95 % et 98 % des cas).

A l'issue de cette évaluation la HAS considère que les techniques LASER (PVPS et HoLEP) qu'elle a étudiées sont « *une option thérapeutique possible dans les mêmes indications que les techniques chirurgicales classiques (RTUP et AVH)* », compte tenu de leurs avantages sur le plan des complications possibles (diminution des saignements, de la durée de sondage et de la durée d'hospitalisation avec les techniques LASER).

3. OBSERVATIONS

Les techniques LASER semblent entraîner moins de risques de complications que les interventions chirurgicales classiques. La démonstration mériterait cependant d'être étayée par des études plus nombreuses. Mais leur efficacité supérieure, inférieure ou égale à celle des techniques chirurgicales classiques reste incertaine. On peut donc comprendre que leur emploi soit considéré par la HAS comme étant une option thérapeutique possible, sans que soient écartées les stratégies chirurgicales classiques.

Cependant, dans une telle situation, la recommandation aurait pu déconseiller expressément le recours à ces techniques LASER quand le seuil d'activité prévisible par machine et par an est trop faible pour assurer le coût le moins élevé. Ces indications sur les différences de coût en fonction des activités figurent dans le rapport rendu par la HAS. Un décideur public, établissement de santé ou ARS, peut donc les retrouver et les considérer avant d'accepter un investissement fait pour acquérir un équipement LASER. Mais il est difficile de comprendre pourquoi la reconnaissance de ces techniques comme étant une option thérapeutique possible n'a pas été accompagnée d'une recommandation sur leurs recours en fonction d'une activité suffisante pour en assurer l'efficacité, mentionnant l'intérêt d'un développement conjoint en chirurgie ambulatoire, quand leur efficacité supérieure ou égale aux stratégies classiques n'est pas démontrée, même si elles paraissent apporter moins de risques de complications. Bien sûr une telle recommandation aurait pu observer que par ailleurs cette technique évolue vite.

II. LA PERTINENCE DES CHIMIOTHERAPIES ANTICANCEREUSES EN HOSPITALISATION A DOMICILE

En 2003, l'ANAES (devenue HAS en 2004) avait publié, à la demande de la DHOS (devenue DGOS), des recommandations sur les critères d'éligibilité des patients aux chimiothérapies à domicile¹⁴³, dans des conditions de réalisation assurant une qualité et une sécurité satisfaisantes. En 2005, toujours à la demande de la DHOS, la HAS a été invitée à réaliser un travail d'analyse économique et organisationnelle comprenant notamment une étude des coûts comparant les chimiothérapies réalisées en hospitalisation complète, en hospitalisation de jour, en hospitalisation à domicile (HAD) ainsi que dans le cadre de réseaux de soins¹⁴⁴. En 2013, constatant une diminution régulière du nombre des journées et de séjours de chimiothérapie à domicile, la DGOS a de nouveau sollicité la HAS afin qu'elle réalise une nouvelle étude portant sur la pertinence de la chimiothérapie en HAD, en actualisant les résultats du travail réalisé en 2005.

1 LA COMMANDE DE L'ETUDE D'EVALUATION

Il s'agit à chaque fois, en 2003, en 2005 et en 2013, d'une commande de l'administration centrale désireuse de connaître la pertinence des différentes formes de réalisation des chimiothérapies anticancéreuses et les conditions organisationnelles de leur bonne mise en œuvre.

Ces commandes ont été inscrites au programme de travail de l'ANAES d'abord, de la HAS ensuite.

1.1 Le contexte de la demande et les objectifs poursuivis

Devant le constat d'un faible développement de l'activité de chimiothérapie en HAD, la DGOS a voulu savoir quelles étaient les raisons de cette situation et comment il fallait développer ce type de prise en charge si un tel objectif s'avérait pertinent.

1.1.1 Le rapport de 2005 de la HAS

Le rapport de 2005 portait sur « *une analyse comparée de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou prise en charge à domicile* ». Il s'agissait d'examiner les conditions organisationnelles les plus optimales permettant de procéder à ces prises en charge, et de déterminer les différences de coûts entre les différents modes de réalisation des chimiothérapies anticancéreuses¹⁴⁵.

¹⁴³ Les chimiothérapies anticancéreuses sont réalisables à domicile quand il existe une forme *per os* du produit ou une forme permettant une administration parentérale (hors voie sous-cutanée), si le malade accepte la pose d'un dispositif intraveineux de longue durée. Les traitements retenus par l'étude de la HAS ne prennent en compte que ceux nécessitant la présence d'un soignant pour l'administration du produit et la surveillance. Cela exclut les administrations *per os* le plus souvent.

¹⁴⁴ Certaines chimiothérapies peuvent être pratiquées en ambulatoire par des professionnels libéraux organisés ou pas en réseau avec un établissement de santé.

¹⁴⁵ Les chimiothérapies réalisées par des professionnels libéraux n'étant pas organisés en réseau n'entraient pas dans le champ de l'étude.

➤ *La méthode*

La méthode de travail a reposé sur trois types d'investigation :

- Une analyse critique de littérature internationale ;
- Une étude des données françaises issues du PMSI pour l'hospitalisation (le plus souvent réalisée sous la forme de séances dans le cadre d'une hospitalisation de jour) ;
- Une extraction spécifique de données issue de l'enquête HAD IRDES¹⁴⁶.

Le rapport, préparé par le service « *évaluation médico-économique et santé publique* » de la HAS, a été discuté au sein d'un groupe de travail réunissant 16 experts proposés par les sociétés savantes concernées¹⁴⁷.

Les propositions de ce groupe de travail ont été soumises à l'avis d'un groupe de lecture composé de 27 personnes¹⁴⁸.

➤ *Les résultats*

Trois aspects ont été analysés :

➤ Les coûts

Neuf études internationales sur 13 publiées concluent que la réalisation de chimiothérapie en HAD est moins coûteuse qu'en hospitalisation. Mais ces résultats étaient très dépendants du contexte du système de santé considéré¹⁴⁹, des protocoles retenus, des choix organisationnels et des tarifs de ces prestations. Les études réalisées en France ne donnaient pas de résultats probants.

L'examen des données issues du PMSI et de l'IRDES en France montrait que le coût d'une journée de chimiothérapie à domicile était moins élevé que pour les prises en charge à l'hôpital. Mais, au total, la chimiothérapie à l'hôpital était moins coûteuse du fait d'une durée de séjour plus courte qu'à domicile. Il restait à savoir, selon les promoteurs de l'étude, si ces différences de durée de séjour s'expliquent par des différences de prestations (la réalisation de chimiothérapies à domicile allant avec la prise en charge d'autres problèmes de santé de la personne).

➤ Les résultats sur l'état de santé et la satisfaction du patient

Les patients préfèrent ce mode de réalisation des chimiothérapies, mais les résultats des études internationales ne sont pas statistiquement significatifs. En revanche, l'étude ne permet pas de savoir si les résultats obtenus sur le plan de l'état de santé sont ou ne sont pas de meilleure qualité.

Il n'existait pas de différence significative entre les différents modes de réalisation des chimiothérapies sur le plan de la morbidité. Aucune étude ne s'était intéressée aux effets sur la mortalité.

➤ La dimension organisationnelle

Selon les évolutions engagées ou à venir des règles organisant la réalisation de chimiothérapie à domicile, les coûts, voire la satisfaction du patient et les résultats de santé ne seront pas les mêmes. Il en serait de même pour le rapport coût/efficacité si les tarifs appliqués évoluaient.

¹⁴⁶ Cette étude a ensuite contribué à mettre en place la T2A HAD effective en 2005.

¹⁴⁷ Les experts étaient des médecins (oncologue, spécialiste en santé publique, coordonnateur de réseau), pharmaciens, infirmiers, directeurs de services, économiste

¹⁴⁸ Médecins (oncologue, pneumologue, hépato-gastro-entérologue, santé publique, coordonnateur de réseau), pharmaciens, infirmiers, directeurs d'HAD, économiste.

¹⁴⁹ Les résultats des dix études étrangères n'étaient pas transposables au contexte français.

On peut considérer que ce type d'observation est assez attendu.

1.1.2 La note de cadrage de la HAS en novembre 2013

Avec ce projet d'étude inscrit au programme de travail de la HAS pour 2013 et dont la publication est attendue au 1er trimestre 2015, l'objectif est d'actualiser les résultats de l'évaluation produite en 2005, d'apprécier la pertinence d'une stratégie volontariste de développement des chimiothérapies à domicile, et d'en déterminer les conditions de réussite. L'évaluation portera sur les chimiothérapies à domicile par voie intraveineuse, sous cutanée ou musculaire, mais aussi par voie orale.

La préparation de la note de cadrage a été confiée au service « évaluation médico-économique et santé publique » de la HAS. La note de cadrage a été évaluée par 3 rapporteurs puis présentée devant la CEESP de la HAS. Elle a ensuite été validée par le collège de la HAS.

En complément de cette évaluation, une révision de l'échelle nationale de coût commune (ENCC) relative à la HAD est envisagée à partir de travaux conduits par l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

Comme en 2005, la HAS entend procéder à :

- une actualisation de l'analyse de la littérature internationale, relevant les coûts comparés de l'HAD et de l'hospitalisation conventionnelle, la satisfaction des patients, les modalités d'organisation et de réalisation des chimiothérapies en HAD (y compris le circuit du médicament et la préparation des cytotoxiques) ;
- une exploitation des données sur les activités et les coûts issues du PMSI HAD ;
- la HAS y ajoutera une étude de terrain par monographies des sites ayant fortement développé cette activité (cinq) pour illustrer les conditions matérielles de réalisation de la chimiothérapie en HAD, ainsi que les principaux freins au développement de cette activité ou au contraire les facteurs favorisant.

Trois questions évaluatives sont posées :

- « *Quels sont les facteurs explicatifs du faible développement de l'activité de chimiothérapie à domicile depuis 2005 ?* »
- *Le coût de la chimiothérapie à domicile est-il plus faible que celui des séances de chimiothérapie en hospitalisation conventionnelle du point de vue des financeurs ? du point de vue du patient ?*
- *Faut-il accroître l'activité de chimiothérapie en HAD ? et si oui pour quelles activités (type de protocoles, type de cancer, type de molécules, pédiatrie, chimiothérapie orale...) et selon quelles modalités (incitations tarifaires, SROS-PRS....) ? »*

La durée prévue de l'évaluation est de 12 mois, après validation de la note de cadrage par le collège de la HAS.

2. ANALYSE CRITIQUE

Dans les évaluations déjà réalisées, la pratique de la chimiothérapie à domicile, comparée aux prises en charge réalisées en milieu hospitalier, paraît assez neutre sur le plan des résultats des soins et des effets indésirables potentiels. Mais les patients semblent plutôt satisfaits de pouvoir bénéficier de ces traitements à domicile. Une fois confirmés ces deux points par l'évaluation engagée par la HAS en novembre 2013, la question restera donc de savoir dans quel cas le différentiel de coût est le plus avantageux.

S'il s'avère que c'est en hospitalisation que le coût est le plus élevé, les deux arguments de la satisfaction du patient et du souci de la dépense se complèteront pour justifier une stratégie de développement plus volontariste des chimiothérapies en HAD. Il conviendra alors d'examiner les moyens concrets d'une telle stratégie.

Si, au contraire, il s'avère que c'est en HAD que le coût est le plus élevé, il conviendra alors de se prononcer sur le seuil au-delà duquel le différentiel de satisfaction du patient ne suffira pas à justifier le développement volontariste des chimiothérapies à domicile.

La problématique n'est pas posée aussi clairement dans la commande de la DGOS et dans la note de cadrage de la HAS. Pourtant c'est bien vers le traitement de ces deux types de questions que conduit logiquement l'évaluation de la pertinence des chimiothérapies à domicile.

D'emblée la note de cadrage souligne les difficultés pour apprécier le différentiel des coûts, difficultés déjà rencontrées en 2005. Sans compter que le résultat des comparaisons dépendra bien sûr de l'évolution des tarifs respectifs attribués à cette activité à domicile ou à l'hôpital.

En admettant que les difficultés pour apprécier les différentiels de coûts soient surmontées, la probabilité existe de se trouver comme en 2005 dans la situation où le supplément de satisfaction des patients bénéficiant d'une chimiothérapie à domicile s'accompagnerait d'un coût plus élevé pour la collectivité. Le décideur serait alors bien en peine¹⁵⁰ pour décider de développer ou pas les chimiothérapies à domicile, s'il ne se prononce pas sur un niveau de coût par prise en charge au-delà duquel la dépense serait considérée trop grande. L'opportunité de la dépense devrait s'apprécier aussi en termes d'impact budgétaire total. **Mais l'évaluation prévue n'envisage pas d'estimer cet impact potentiel.**

Apprécier un impact budgétaire est ici certes difficile. Mais, si cette question du niveau de coût, dans ces deux dimensions (efficacité et impact budgétaire global), est jugée indifférente ou pas possible à traiter, alors il était inutile de comparer les coûts entre chimiothérapie réalisée à domicile et chimiothérapie réalisée à l'hôpital. Pourquoi en effet s'intéresser à cette question si, de toutes les façons, la préférence des patients, une fois établie, doit emporter la décision publique ?

Cet exemple de l'évaluation de la pertinence des chimiothérapies anticancéreuses en HAD illustre les limites des travaux médico-économiques commandés par le décideur public et **les ambiguïtés de leur intégration dans le processus de décision.**

L'évaluation réalisée par la HAS ne situera pas la valeur d'efficacité des chimiothérapies à domicile par rapport à un seuil au-delà duquel la dépense pourrait être considérée comme excessive. Elle ne précisera pas plus l'impact budgétaire total qui pourrait résulter d'un développement plus large des chimiothérapies anticancéreuses en HAD. Pour le cas où l'efficacité serait plus faible que celle des chimiothérapies à l'hôpital, et l'impact budgétaire global élevé, la décision à prendre sur le développement de l'HAD resterait difficile.

Cependant, l'étude de la HAS ne sera sans doute pas sans utilité. Elle apportera une meilleure connaissance de la satisfaction des patients, des conditions pratiques de réalisation des chimiothérapies et des difficultés rencontrées ainsi que des différentiels de coûts. Au vu de ses résultats, le décideur pourra par exemple choisir de modifier les tarifs pour rendre efficaces les chimiothérapies à domicile. Le décideur pourra aussi engager des travaux complémentaires pour mieux connaître notamment les impacts budgétaires d'une stratégie de développement des chimiothérapies à domicile, mais cette progression pas à pas, toujours préférable à l'immobilisme, repousserait dans le temps la stratégie à arrêter au profit des patients.

¹⁵⁰ A moins de choisir de modifier les tarifs ou de faire évoluer les organisations hospitalières.

III. ANGIOPLASTIE CORONARIENNE : INTERET ET LIMITES DES STENTS ACTIFS

Cette recommandation de bonne pratique, incluant une évaluation d'efficacité, a été établie par la HAS en octobre 2009. La dernière mise à jour date de décembre 2012.

1 LA COMMANDE DE L'ETUDE D'EVALUATION

Il s'agit d'une auto saisine de la HAS en 2007 portant sur la réévaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif (stents actifs¹⁵¹). L'évaluation concerne les stents actifs admis au remboursement (gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR, XIENCE et PROMUS).

2. LE CONTEXTE DE L'EVALUATION ET LES OBJECTIFS POURSUIVIS

Dans le traitement de la maladie coronarienne par le recours aux techniques interventionnelles d'angioplastie, deux solutions sont possibles : la pose d'une endoprothèse à libération de principe actif (stent actif) ou d'une endoprothèse sans libération de principe actif (stent nu). En 2007, environ 175 000 stents ont été posés en France, dont 70 000 stents actifs, pour une dépense globale facturée de 158 M€ (environ 106 M€ pour les seuls stents actifs, soit 67 % du montant total alors qu'ils représentent 40 % des stents posés). Le tarif LPP¹⁵² d'un stent actif (1 250 à 1 550€) est deux à trois fois supérieur à celui d'un stent nu (550€).

La préférence à accorder à une technique par rapport à l'autre n'apparaissait pas clairement dans les recommandations des sociétés savantes, ce qui a expliqué l'auto-saisine de la HAS. L'objectif de cette évaluation était large cependant et ne se limitait pas à la seule comparaison des stents actifs avec les stents nus).

« L'objectif principal de la HAS était de définir les indications pour lesquelles :

- *les stratégies alternatives à l'angioplastie avec pose de stent actif (pontage aortocoronaire et traitements médicamenteux) sont préférables ;*
- *la pose d'un stent actif est recommandée par rapport à l'angioplastie sans pose de stent ou avec pose de stent nu ;*
- *un stent actif doit être recommandé par rapport à un autre stent actif.*

L'objectif secondaire était de définir les modalités d'utilisation du traitement antiagrégant plaquettaire au moment de la pose du stent (durée du traitement et prise du traitement dans le contexte d'une intervention chirurgicale quelle qu'elle soit) ».

¹⁵¹ Les stent actif associent trois composantes :

- Le médicament ou principe actif. C'est un agent antimitotique ou cytostatique, parfois doté de propriétés anti-inflammatoires et/ou immunoprolifératives ;
- Le système de transport et de délivrance du principe actif, le plus souvent un polymère permettant une libération progressive du principe actif environnant le stent entre 15 et 60 jours après la pose ;
- Le stent métallique nu, encore appelé plate-forme.

¹⁵² Le prix réel peut varier d'un établissement à l'autre et quand le prix de facturation est inférieur à celui indiqué par la LPP, l'assurance maladie reverse 50 % de la différence à l'établissement.

Conditions de remboursement par l'assurance maladie des stents actifs jusqu'en 2008

Les stents actifs font l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie dans le cas d'indications précises.

Quel que soit le stent actif pris en charge, l'indication admise au remboursement jusqu'en 2008 était le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions *de novo* (vaisseau de référence d'un diamètre de 2,5 à 3,5 mm) des artères coronaires natives, uniquement chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose :

- lésion longue (de plus de 15 mm de long) ;
- lésion de petit vaisseau (de moins de 3 mm de diamètre) ;
- patient diabétique ;
- sténose de l'interventriculaire antérieure (IVA) proximale.

Pour les gammes CYPHER et TAXUS, l'indication de resténose intrastent clinique (c'est à dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère) est admise au remboursement, à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement.

S'ajoute pour la gamme TAXUS l'indication d'occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à 1 mois (avis d'experts).

En Angleterre, le NICE ne retient que l'indication concernant les lésions longues (plus de 15mm de long et de petit vaisseau (moins de 3mm de diamètre). Mais il met une condition de prix à ne pas dépasser : 300 livres de plus que le prix pour des stents nus.

3. LES CONDITIONS DE PRODUCTION DU RAPPORT D'ÉVALUATION ET LES DELAIS DE REALISATION

La méthode comprenait :

- Une analyse critique de la littérature médico-économique (sur des publications entre 2002 et 2008) et des données cliniques fournies par les fabricants ;
- La réalisation d'études complémentaires par la HAS (méta-analyse et modèle médico-économique effectués par la HAS) ;
- Le recours au sein d'un groupe de travail, à l'expertise de professionnels proposés par les sociétés savantes. Le groupe de travail était pluridisciplinaire et composé de 13 experts¹⁵³.

¹⁵³ 4 cardiologues interventionnels, 3 anesthésistes-réanimateurs, 2 chirurgiens thoraciques et cardio-vasculaires, 2 radiologues cardiologues interventionnels, 1 méthodologiste, 1 économiste de la santé. Parmi ces 13 experts, 9 exerçaient dans le secteur public et 4 dans le secteur privé.

Critères adoptés dans l'évaluation par la HAS

Critères d'efficacité :

Critère principal qui traduit l'effet propre du stent sur la lésion à traiter :

- clinique : la revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée ;
- critère angiographique : la quantification du phénomène de resténose (perte tardive).

Critères secondaires : la revascularisation globale, qui permet de considérer la maladie dans sa globalité. L'absence de réintervention, quel qu'en soit le motif, est l'objectif principal du patient et donc du clinicien.

Critères de sécurité :

Critères principaux : les décès et les thromboses de stents définies selon l'academic research consortium (ARC).

Critères secondaires : les infarctus du myocarde (IDM) (avec présence ou non d'une onde Q) ; un critère composite associant décès et IDM et les accidents cérébrovasculaires.

Critère d'efficience :

Critère principal : le coût par revascularisation de la lésion cible évitée.

La HAS s'est saisie de ce sujet en 2007. Ses conclusions ont été publiées en octobre 2009 et réactualisées en décembre 2012.

4. ANALYSE CRITIQUE DES CONCLUSIONS DE L'ETUDE D'EVALUATION

La conclusion générale tirée par la HAS de cette évaluation est que, par rapport aux stents nus, les stents actifs :

- ont « un bénéfice confirmé mais limité en termes de diminution du taux de resténose et de geste de revascularisation » ;
- ne posent pas plus de problèmes de sécurité ;
- présentent un bénéfice clinique réduit par la nécessité de prescrire une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires sur une durée minimale de 12 mois ;
- ont une efficience faible, variable selon les caractéristiques cliniques et lésionnelles des patients, dépendant fortement du différentiel de prix avec les stents nus.

En conséquence, la HAS a recommandé :

- de limiter l'emploi des stents actifs à une seule indication (le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques)) ;
- de conditionner l'emploi de stents actifs au résultat d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale, dans des situations d'insuffisance coronarienne où d'autres stratégies thérapeutiques peuvent s'avérer préférables (pontage, traitement médicamenteux) ;
- de privilégier dans chaque indication possible, telle ou telle marque de stent jugée plus efficiente ;

- de préférer l'emploi des stents nus dans toutes les autres indications d'angioplastie, en raison du bénéfice clinique réduit des stents actifs et de leur coût élevé.

Par rapport aux conditions permettant le remboursement en 2008, les changements proposés par les recommandations de la HAS restreignent les indications d'emploi de stents actifs. Ils sont les suivants :

- l'indication pour sténose de l'interventriculaire antérieure (IVA) proximale disparaît (les Etats unis ne l'avaient pas retenu depuis longtemps) ;
- le recours à un stent actif est recommandé en cas d'occlusion chronique au-delà de 72 heures (alors que dans les conditions de remboursement de 2008, la durée de l'occlusion chronique était de un mois) ; ce recours à un stent actif doit désormais être soumis à une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale ; et une nouvelle marque s'ajoute au TAXUS déjà prévu, le stent CYPHER ;
- le traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu est soumis à une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale.

5. LES CONSEQUENCES DE CETTE ETUDE

En s'appuyant sur ces recommandations produites par la HAS, le CEPS a négocié avec les industriels concernés une révision des tarifs des stents actifs. Les tarifs ont été diminués en moyenne et en plusieurs étapes :

- Baisse de 10 % au 1^{er} septembre 2011 (le tarif passe de 1 100 à 990€ TTC),
- Baisse de 6,5 % au 1^{er} septembre 2012 (le tarif passe de 990 à 925€ TTC),
- Baisse de 5,4 % au 1^{er} octobre 2014 (le tarif passe de 925 à 875€ TTC),
- Baisse de 4 % au 1^{er} avril 2016 (le tarif passe de 875 à 840€ TTC).

Au total le tarif des stents actifs aura été diminué de 23,6 % en 5 ans.

L'évaluation médico-économique réalisée a permis d'affirmer la faible efficacité du recours aux stents actifs. En conséquence, la HAS a restreint les indications de la prescription de ce dispositif. Mais l'étude médico-économique n'a pas été complétée par une mesure de l'impact budgétaire des recommandations envisageables, ni pas un suivi de l'incidence réelle sur les pratiques médicales et les dépenses de l'assurance maladie. Tout au moins la mission n'a pas trouvé trace d'un tel travail, malgré ses demandes.

On peut redouter qu'au final les diminutions de tarifs se trouvent compensées par une augmentation des volumes de prescription, malgré des indications apparemment plus restreintes. Auquel cas la recommandation de la HAS aura eu un impact utile sur la pertinence des soins apportés, mais elle n'aura pas permis de mieux maîtriser la dépense collective au titre de la prise en charge de l'insuffisance coronarienne à la mesure de ce que laissait penser la faible efficacité des stents actifs, du fait d'une absence de pilotage des effets prix-volume à la suite des mesures prises.

La lecture des indications établies par la recommandation de la HAS montre en effet que les changements introduits par rapport à la situation antérieure pourraient entraîner une augmentation des prescriptions. Ainsi, par exemple, le recours à un stent actif dans le cas du traitement d'une occlusion totale, qui était remboursé quand elle était chronique et supérieure à un mois, est désormais recommandé dès 72 heures, après certes une concertation pluridisciplinaire dont il est difficile d'apprécier les effets sur la prescription.

On ne peut que regretter l'absence de suivi de l'incidence des révisions de prix et d'indications sur l'évolution effective des prescriptions de stents actifs, et donc sur une bonne allocation des dépenses de santé.

IV. LE NOUVEAU TRAITEMENT DE L'HEPATITE C : LE SOFOSBUVIR (SOVALDI®)

1. L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C

L'hépatite C est une maladie contagieuse du foie, qui résulte d'une infection virale et peut conduire à une cirrhose hépatique (dans 10 à 20 % des cas) après un délai médian de 10 à 30 ans, voire un carcinome hépatocellulaire (1 à 5 % des cirrhoses par an).

Selon des données datant de 2004, la prévalence serait de près de 360 000 patients séropositifs dont 65 % seraient atteints d'hépatite chronique. Parmi ces 230 000 patients, seuls 60 % seraient effectivement diagnostiqués, soit environ 140 000 patients, dont 23 000 seraient co-infectés par le VIH.

Selon une modélisation récente, sur ces 230 000 malades infectés, 43 % seraient au stade de fibrose F0 ou F1, 49 % au stade F2 à F4 et 8 % au stade de complications (cirrhose décompensée ou carcinome hépatocellulaire).

Il existe six génotypes du VHC et les sujets sont généralement infectés par un seul génotype. En France, le génotype 1 (1a et surtout 1b) est le plus fréquent (61,1 %), suivi par le génotype 3 (18,6 %) ; les génotypes 2 (8,7 %), 4 (9,1 %), 5 (1,9 %) et 6 (0,6 %) sont plus rares. Les génotypes 1 et 4 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique, le génotype 3 à un risque plus élevé de stéatose hépatique.

Le virus n'étant pas intégré, sa disparition est synonyme de guérison virologique. Si la guérison virologique peut être assimilée à la guérison pour des stades de fibrose inférieurs au stade F3, le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire persiste après traitement pour des stades plus avancés, justifiant la poursuite de la surveillance prolongée après traitement.

Plusieurs traitements existent. L'interféron alpha, la ribavirine puis les antiprotéases (bocéprévir et télaprévir pour les patients de génotype 1) ont été associées, permettant ainsi d'obtenir la disparition de la virémie dans environ la moitié des cas, au prix d'un traitement prolongé (6 à 12 mois) et souvent mal toléré.

L'arrivée de nouveaux médicaments (antiviraux d'action directe) constitue une innovation thérapeutique majeure et entraîne un bouleversement de la prise en charge de l'hépatite C. Ces nouveaux traitements apparaissent plus efficaces, mieux tolérés et présentent des taux de guérison plus élevés.

Les premières molécules ont été développées, en association à la ribavirine, avec ou sans interféron alpha pégylé selon le génotype viral. Le sofosbuvir (SOVALDI®) en fait partie, en tant qu'analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (inhibiteur de la polymérase NS5B). Ce premier médicament devrait être rapidement suivi d'autres molécules, notamment le simeprévir, le lédipasvir, l'ombitasvir, l'asunaprévir, le daclatasvir et le dasabuvir.

Associés entre eux, ces médicaments peuvent être utilisés sans interféron pégylé voire sans ribavirine. Certaines de ces molécules (siméprévir, daclatasvir) sont déjà disponibles dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, en association au sofosbuvir, pour le traitement des patients présentant une maladie à un stade avancé et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

2. LES RESULTATS DE L'EVALUATION DU SOFOSBUVIR (SOVALDI®) EST CONTRASTEE SELON LES PAYS

2.1 La HAS recommande l'usage du SOVALDI® mais se dit préoccupée par l'impact budgétaire de cette nouvelle classe thérapeutique

2.1.1 La commission de la transparence a attribué une ASMR II au sofosbuvir

Le dossier déposé à la commission de la transparence s'appuyait sur les résultats de sept études cliniques (comparatives et non comparatives). Toutes ces études ont été analysées et prises en compte dans l'avis du 14 mai 2014.

La commission de la transparence a estimé que SOVALDI apportait un SMR important dans l'indication de l'AMM (« en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique de l'adulte »). Elle a aussi estimé qu'il apportait, en association à l'interféron alpha pégylé (IFN α) et/ou à la ribavirine, une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC, à l'exception des patients naïfs de traitement antiviral infectés par un VHC de génotype 3 chez lesquels l'apport thérapeutique est modéré (ASMR III).

Elle considère que « *le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux représente le nouveau traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique* ». **Elle recommande de le proposer en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4.** Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. En revanche, le traitement pourrait être différé pour les patients F0 ou F1, l'évolution de la maladie étant souvent très lente.

La commission a souligné le caractère limité des données chez les patients cirrhotiques ainsi que chez les patients non répondeurs à l'interféron, en particulier ceux de génotype 1 prétraités qui n'ont pas été inclus dans les études. Elle souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique.

2.1.2 La commission d'évaluation économique et de santé publique ne s'est pas prononcée sur le niveau d'efficacité, faute de données selon les stades de fibrose

Dans son avis du 15 avril 2014, la CEESP a considéré que le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen du sofosbuvir dans l'ensemble de la population atteinte d'hépatite C chronique n'était pas méthodologiquement recevable, compte tenu de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous-populations et de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations.

Elle a considéré que le modèle utilisé par le laboratoire exploitant ne permettait pas de documenter le rapport coût-efficacité par rapport aux autres traitements, dans le cadre des recommandations actuelles de prise en charge (à partir du stade F2) ni le rapport coût-efficacité d'un traitement par le sofosbuvir plus précoce (dès F0-F1) par rapport à un traitement plus tardif (à partir de F2). En effet, le modèle ne distingue pas les stades de fibrose parmi les patients non cirrhotiques (F0 à F3).

Le coût de traitement d'un patient, se situerait, au prix demandé par le laboratoire (723 € TTC par jour), entre 60 730 € (12 semaines de traitement) et 121 460 € (24 semaines de traitement). Pour l'ensemble des patients, le coût annuel pour l'assurance maladie est estimé autour des 900 M€ en année 3.

L'efficacité de ces nouveaux traitements n'est pas homogène au sein de la population des patients atteints d'hépatite C chronique : selon l'étude d'efficacité déposée à la CEESP, le coût par QALY variait de 5 866 € à 75 518 € selon les génotypes et les populations. Mais pour les 2 génotypes qui représentent 80 % des infections au virus de l'hépatite C en France (génotypes 1 et 3), il était inférieur à 30 000 €/QALY.

Enfin, la CEESP précise que *« les débats publics au sujet du sofosbuvir font état de la possibilité à terme d'aboutir à l'éradication du virus de l'hépatite C par un traitement précoce des patients. La CEESP souhaite attirer l'attention du CEPS sur le fait que le modèle économique présenté n'évaluait pas une stratégie visant à l'éradication du virus. L'évaluation d'un traitement dans une perspective d'éradication devrait notamment porter une attention particulière aux hypothèses retenues quant au taux de patients diagnostiqués et au risque de recontamination des patients guéris »*.

2.1.3 Le collège de la HAS s'est prononcé sur la prise en charge de l'hépatite C dans un avis de juin 2014

Le collège met en garde sur une interprétation trop optimiste des résultats des essais cliniques disponibles : *« Les essais thérapeutiques n'ont permis de démontrer qu'une efficacité sur la réplication virale selon les génotypes étudiés, sans démonstration d'un effet sur la prévention de la fibrose hépatique, de la cirrhose ou de la survenue d'un cancer hépatique. Ces essais n'avaient pas vocation à définir la stratégie thérapeutique à employer pour les patients infectés. »*

Il recommande de traiter tous les malades co-infectés par le VIH et le VHC, les patients atteints de cryoglobulinémies mixtes (II et III) systémiques symptomatiques et d'un lymphome B, et ce, quel que soit le stade de fibrose.

Il recommande également le traitement des malades au stade F2. *« La mise en place du traitement peut toutefois être différée de plusieurs mois ». En revanche, il n'y a pas de justification à la mise en œuvre du traitement des patients aux stades de fibrose F0 et F1. « Ceci est en particulier lié au fait que l'évolution de la maladie vers un stade plus sévère peut prendre plusieurs années, voire plusieurs décennies et les patients peuvent donc rester longtemps asymptomatiques et sans complications. Ceci autorise le clinicien et le patient à attendre la mise à disposition d'associations thérapeutiques d'efficacité et de tolérance éprouvées ».*

Par ailleurs, le collège considère que **les conditions d'une stratégie d'éradication collective du VHC ne sont pas réunies**. Cet objectif *« nécessiterait d'assurer le dépistage de tous les patients, un accès facilité au traitement pour tous les malades et l'absence de réinfection entre malades, et d'envisager une modification des infrastructures de prise en charge des patients. L'intérêt et la faisabilité d'une telle stratégie mériteraient d'être évalués. »*

L'arrivée des nouvelles combinaisons thérapeutiques efficaces pose néanmoins la question d'un dépistage précoce des patients afin de permettre une prise en charge optimale de la maladie et des co-morbidités associées. En effet, actuellement, 40 % des 232 000 porteurs chroniques du VHC méconnaîtraient leur statut (enquête de prévalence, InVS 2004) et 10 % des personnes sont diagnostiquées à un stade avancé de la maladie (données Rena-VHC, InVS 2007). Se pose donc la question de l'intérêt de nouvelles stratégies de dépistage du VHC en France et de leur efficacité.

Enfin, le collège se dit « *fortement préoccupé par l'impact que pourraient avoir les prix [revendiqués], a fortiori pour des produits dont on a actuellement la certitude qu'ils s'associeront dans des combinaisons thérapeutiques, se partageant ainsi le mérite de l'efficacité, alors que les populations cibles sont importantes. La détermination de l'efficacité des produits par la présentation d'un RDCR jugé raisonnable doit être une condition nécessaire à leur inscription sur la liste des médicaments pris en charge par la solidarité nationale. Cette évaluation n'est cependant pas la condition suffisante à l'acceptation d'un prix sans avoir considéré la recevabilité des autres déterminants, [...] [et notamment] les nécessaires renoncements que ce prix pourrait induire dans d'autres champs. L'objectif de préservation d'un système de santé solidaire et équitable impose une extrême vigilance et une approche résolument critique vis-à-vis des argumentaires de revendication de prix* ».

2.2 L'évaluation de l'IQWIG est plus sévère que celle de la HAS mais elle n'a pas été suivie par le GBA

L'IQWIG a publié son évaluation technique le 29 avril 2014. Elle a attribué l'équivalent d'une ASMR 5 au SOVALDI® **sauf pour les patients naïfs de génotype 2** pour lesquels une ASMR est reconnue mais non quantifiable.

Les différences entre l'évaluation de l'IQWIG et celle de la HAS sont de 3 ordres :

- Les études et données analysées : L'IQWiG n'a retenu qu'une seule étude randomisée contrôlée contre traitement de référence actif pour les patients non prétraités infectés par le virus de génotype 2. Contrairement à la HAS, il n'a pas été pris en compte les études non comparatives car il considère qu'elles ne permettent pas de quantifier le bénéfice clinique.
- La valeur accordée au critère de jugement : Toutes les études présentées ont pour critère principal de jugement la réponse virologique soutenue, définie par un ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification, 12 semaines après la fin du traitement. L'IQWiG a considéré, conformément à sa doctrine d'évaluation qu'il s'agissait d'un « *surrogate Marker* » (critère intermédiaire) qui n'était pas satisfaisant ou valide selon ses exigences. Il a insisté sur le fait que la réponse virale soutenue ne pouvait être assimilée à une guérison. La commission de la transparence n'a pas les mêmes exigences que l'IQWiG et toutes les données ont été analysées sans réfuter a priori les choix opérés par les investigateurs en termes de comparateurs, critères ou design. Si les études sont critiquées pour leurs éventuelles faiblesses, la commission en retient une conclusion chaque fois que cela est possible.
- L'interprétation des données : Considérant l'effet sur la réponse virologique mais pour une population réduite (les patients de génotype 2 naïfs de traitement), et sur la base d'un critère intermédiaire non valide avec des biais potentiels, l'IQWiG établit l'existence d'un bénéfice additionnel (« *added benefit* »), mais le considère comme non quantifiable en termes de prévention des cancers.

Le G-BA pris sa décision sur le SOVALDI®, sur la base de l'avis (non liant) de l'IQWIG et après audition du laboratoire et des parties prenantes, le 17 juillet 2014 :

- Le SOVALDI® présente une forte ASMR pour les patients naïfs de génotype 2 (c'est-à-dire ceux pour lesquels l'IQWIG a donné une ASMR de niveau non quantifiable) ;
- Il présente par ailleurs une faible ASMR pour les patients naïfs de génotype 1, les patients en rechute de génotype 2, les patients sans interféron de génotype 3 et pour tous les patients co-infectés (malgré l'absence d'ASMR reconnue par IQWIG) ;
- Enfin, il n'y a pas d'ASMR pour tous les autres cas (c'est-à-dire y compris pour les patients en rechute de génotype 1 qui représentent une population cible importante en France aujourd'hui).

Cette décision du G-BA a ouvert une période de négociation de prix qui durera jusqu'au 16 janvier 2015. Une fois le prix accepté par l'industriel, le SOVALDI® sera remboursé pour tous les patients dans toutes les indications de l'AMM.

Depuis son AMM et jusqu'à la décision de prix, le SOVALDI® est remboursé à prix libre. Il est commercialisé à **16 270 €HT / boîte**. L'union des caisses d'assurance maladie table sur une dépense de 900 M€ en 2014 pour traiter 13 000 patients.

2.3 L'avis provisoire du NICE est plus précis et moins favorable que celui de la HAS

Le NICE a été saisi par le *Department of Health* dès l'AMM du SOVALDI® (janvier 2014). Quatre réunions de « *l'appraisal committee* » ont eu lieu entre le 15 mai et le 14 octobre. La publication définitive de l'avis est attendue pour janvier 2015.

Dans l'attente de son avis définitif, seuls les patients en attente de greffe et sans aucune autre alternative thérapeutique peuvent bénéficier du traitement. Le SOVALDI® a été commercialisé à un prix équivalent à **14 600€ / boîte**.

Les recommandations préliminaires disponibles sur le site du NICE distinguent actuellement deux cas de figure, selon l'association du sofosbuvir à l'interféron alpha pégylé et à la ribavirine, ou à la ribavirine seule. Les recommandations du NICE sont beaucoup plus précises selon le génotype viral que celles de la HAS. Elles sont aussi moins favorables car elles ne recommandent pas la prise en charge du sofosbuvir pour les génotypes 4,5 et 6. Enfin, elles ne font pas mention des stades de fibrose. Elles sont détaillées dans le tableau suivant.

Tableau 9 : Recommandations préliminaires du NICE concernant le sofosbuvir

Population	Historique de traitement	Eligibilité à l'IFN α	Recommandation
<i>Sofosbuvir associé à l'IFN α et à la ribavirine</i>			
Génotype 1	Patients naïfs	Eligible	Recommandé
	Patients déjà traités	Eligible	Recommandé
Génotype 3	Patients naïfs	Eligible	Recommandé <u>uniquement en cas de cirrhose</u>
	Patients déjà traités	Eligible	Recommandé
Génotype 4, 5 et 6	Patients naïfs	Eligible	Non recommandé
	Patients déjà traités	Eligible	Non recommandé
<i>Sofosbuvir associé à la ribavirine</i>			
Génotype 1	Patients naïfs	Non éligible	Non recommandé
	Patients déjà traités	Non éligible	Non recommandé
Génotype 2	Patients naïfs	Eligible	Non recommandé
	Patients naïfs	Non éligible	Recommandé
	Patients déjà traités	Eligible	Recommandé
	Patients déjà traités	Non éligible	Recommandé
Génotype 3	Patients naïfs	Non éligible	Recommandé <u>uniquement en cas de cirrhose</u>
	Patients déjà traités	Non éligible	Recommandé <u>uniquement en cas de cirrhose</u>
Génotype 4, 5 et 6	Patients naïfs	Non éligible	Non recommandé
	Patients déjà traités	Non éligible	Non recommandé

Source : NICE, octobre 2014

Si cet avis est validé, le NHS confirmera le prix actuellement pratiqué par le laboratoire et le médicament sera admis au remboursement dans toutes les indications de son AMM.

Il convient de mentionner que le laboratoire Gilead a signé le « *PPRS scheme 2014-2018* », qui inclut notamment une stabilité des dépenses du NHS sur 2014-2015. En cas de dépassement des dépenses, chaque laboratoire (Gilead inclus) sera redevable de remises.

2.4 D'autres pays européens ont aussi estimé qu'il apportait un bénéfice clinique

Selon EunetHTA, les Pays-Bas, le Portugal et l'Espagne ont estimé que le sofosbuvir apportait un bénéfice clinique supplémentaire (« *added value* »).

3. LES MESURES DE REGULATION PROPOSEES EN FRANCE

La négociation du prix en France s'est terminée au moment de la finalisation de ce rapport. En ATU, le Sovaldi® était pris en charge à un prix de 18 667 € / boîte. Le CEPS a fixé le prix facial du produit à **13 667 € HT** par boîte de 28 comprimés, soit 41 001€ pour un traitement de 12 semaines.

Selon le communiqué de presse du ministère de la santé du 20 novembre 2014, « *il s'agit du prix public le plus bas d'Europe. Compte tenu du nombre de patients pris en charge, des réductions supplémentaires liées aux volumes de ventes prévisionnels ont été obtenues. Un contrat de performance oblige au versement de remises en cas d'échec du traitement. [...] Le laboratoire devra rembourser à l'Assurance maladie la différence entre le prix pratiqué [lorsqu'il était en ATU] et le prix qui vient d'être fixé* ».

La participation financière de l'assuré a par ailleurs été supprimée pour ce médicament qui sera donc pris en charge à 100 % par l'assurance maladie.

Compte-tenu du calendrier de la négociation, la mission ne peut se prononcer sur l'impact de l'évaluation produite sur cette négociation. Pour autant, la question soulevée par ce dossier ne porte pas véritablement sur l'efficacité du produit qui restait acceptable, même au prix demandé initialement par le laboratoire. C'est plutôt l'impact budgétaire qui interroge les pouvoirs publics. En effet, les prix demandés par les laboratoires ainsi que le nombre de patients à prendre en charge font peser un risque important, spécifique et nouveau sur les dépenses d'assurance maladie : le coût total estimé de ces traitements s'élève à 5 Mds€, soit 20 % du total des dépenses médicamenteuses¹⁵⁴. Ainsi, malgré l'innovation qu'ils représentent, ces médicaments mettent en péril la soutenabilité à moyen terme du système de soins.

Au Conseil « Emploi, Politique sociale, Santé et Consommateurs » (EPSCO)¹⁵⁵, le 20 juin dernier, la France a proposé aux Etats-membres qui le souhaitent de rejoindre une initiative commune sur la question des nouveaux traitements de l'hépatite C, afin d'adresser un message clair aux industriels pour mettre fin à l'escalade des prix. Cette initiative, suivie par 14 pays européens, a donné lieu à deux réunions d'échange sur le calendrier et les résultats d'évaluation et de tarification (tout en respectant la confidentialité des négociations) de chaque Etat-membre. L'objectif n'était pas de mener à une négociation commune mais bien de partager autant d'informations que possible et d'adresser un signal commun au laboratoire sur les prix revendiqués.

¹⁵⁴ Les dépenses médicamenteuses en ville, la rétrocession hospitalière et la dépense de la liste en sus représentent près de 25 Md€.

¹⁵⁵ Le Conseil « Emploi, Politique sociale, Santé et Consommateurs » (EPSCO) réunit environ quatre fois par an les ministres de l'emploi, de la protection sociale, de la protection des consommateurs, de la santé et de l'égalité des chances.

Dans une tribune dans le quotidien Libération du 16 juillet 2014, le Pr JF Bergmann, ancien vice-président de la commission d'AMM de l'ANSM dénonçait le « *climat artificiel d'urgence sanitaire* » autour de l'hépatite C. Les recommandations des traitements seraient trop larges par rapport aux besoins réels. Selon lui, il s'agit « *le plus souvent d'une maladie peu grave qui dégrade les cellules du foie de façon très lente et prévisible* », qui serait « *en voie d'extinction car l'incidence des nouveaux cas baisse progressivement* ».

Certains collectifs associatifs demandent de soumettre le SOVALDI® au régime de la licence d'office, ce qui permettrait d'en produire une version générique à moindre coût. Il convient de noter qu'en septembre dernier, le laboratoire Gilead a autorisé une version générique de son produit dans 91 pays en développement. Le traitement serait accessible en Inde pour 300\$ par cure.

Au final, le gouvernement a proposé dans le cadre du PLFSS pour 2015, un mécanisme de régulation des dépenses dédiées au traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C afin de garantir l'accès de chaque patient aux nouveaux médicaments destinés au traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C et se prémunir contre le risque pesant sur les finances de l'assurance maladie.

Il s'agit de mettre en place un mécanisme progressif de contribution, selon une logique proche de celle existant déjà dans le domaine du médicament (taux K), afin de rendre ces dépenses compatibles avec le respect de l'Ondam. Ce mécanisme est à la charge des entreprises exploitant les médicaments les plus contributeurs à dépense et sera appliqué dès 2014.

Au-delà d'un montant de chiffre d'affaires annuel pour les médicaments destinés au traitement de l'hépatite C¹⁵⁶, les laboratoires concernés devront reverser une contribution progressive, calculée en fonction du chiffre d'affaires réalisé. Il permet ainsi de faire supporter un éventuel dépassement imputable aux médicaments de l'hépatite C aux seuls laboratoires concernés.

Le mécanisme de contribution est généré par la survenance de deux conditions cumulatives :

- un chiffre d'affaires total dévolu au traitement de l'hépatite C supérieur au montant défini par la loi ;
- un taux de croissance de ce chiffre d'affaires supérieur à un taux de progression fixé par la loi.

En 2014, le mécanisme de régulation se déclenchera si le chiffre d'affaires alloué au traitement de l'hépatite C est supérieur à 450 millions et à 700 millions d'euros en 2015.

¹⁵⁶ la liste des médicaments sera arrêtée par la HAS.

SIGLES UTILISES

ANSM	Agence nationale pour la sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché du médicament
ARS	Agences régionales de santé
ASA	Amélioration du service attendu
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVIESAN	Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
COPERMO	Comité interministériel de la performance et de la modernisation de l'offre de soins hospitaliers
CRSA	Conférence régionale de la santé et de l'autonomie
CT	Commission de transparence
CTV	Comité technique des vaccinations
DALY	<i>Disability adjusted life years</i>
DM	Dispositif médical
DREES	Direction de la recherche des études et des évaluations statistiques
ENMR	Expérimentations de nouveaux modes de rémunération
GBA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> (Allemagne)
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut conseil de santé publique
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (Allemagne)
INAMI	Institut national d'assurance maladie –invalidité (Belgique)
IRDES	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
InVS	Institut de veille sanitaire
INCa	Institut national du cancer
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)
MG	Médecin généraliste
MTA	<i>Multiple technology appraisal</i>
NHS	<i>National health service</i>
NICE	<i>National institute for health and clinical excellence</i>
ONDAM	Objectif national de dépenses d'assurance maladie
PLFSS	Projet de loi de financement de la sécurité sociale
PPRS	<i>Pharmaceuticals Price Regulation Scheme</i>
PRADO	Programme d'accompagnement du retour à domicile
PREPS	Programme de recherche sur la performance du système de soins
PREQHOS	Programme de recherche en qualité hospitalière
PRME	Programme de recherche médico-économique
PRS	Projet régional de santé
QALY	<i>Quality-Adjusted-Life-Years</i>
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i> (Suède)
SMR	Service médical rendu
SNIIRAM	Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie
SRIS	Schéma régional de l'investissement en santé
STA	<i>single technology appraisal</i> -
TLV	<i>Tandvards- och läkemedelsförmanverket</i> (Suède)
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie