

**Rapport sur la réforme
des modalités d'évaluation des médicaments**

NOVEMBRE 2015

SOMMAIRE

Introduction	5
PREMIERE PARTIE - ANALYSE DU PROCESSUS ACTUEL D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ET DES DIFFICULTÉS RENCONTRÉES	8
1 Historique de l'évaluation des médicaments en France	9
2 Bilan de l'activité d'évaluation sur les dernières années	12
2.1 L'évaluation médico-scientifique	12
2.1.1 L'activité de la commission de la transparence sur les cinq dernières années	12
2.1.2 8 SMR sur 10 importants, pas d'ASMR dans 85% des cas, et pour les nouveaux médicaments une non admission au remboursement sur 10	13
2.1.3 Des critères d'évaluation du SMR qui ont évolué au fil du temps	15
2.1.4 Bilan des réévaluations	20
2.2 L'évaluation médico-économique	21
3 Limites et difficultés du système d'évaluation actuel	23
3.1 Deux indicateurs (SMR / ASMR) plus ou moins précisément définis et qui tendent à se recouvrir	23
3.1.1 Un SMR évalué à partir de critères précis mais dont peu sont discriminants	23
3.1.2 Des critères moins explicités pour l'ASMR	24
3.1.3 Deux indicateurs qui tendent à se confondre	25
3.2 La détermination du niveau de remboursement par le SMR : une logique discutable	26
3.2.1 Une prise en charge variable en fonction de la quantité d'effet du médicament	26
3.2.2 Variabilité des taux théoriques de remboursement dans les mêmes classes thérapeutiques	29
3.2.3 Taux théoriques et taux réels de remboursement	31
3.3 Une place de l'évaluation médico-économique questionnée	33
3.4 Des délais trop longs en moyenne pour la procédure d'inscription au remboursement	35
3.5 Des difficultés pour élaborer et utiliser les évaluations	40
3.5.1 Des situations qui rendent l'évaluation difficile	40
3.5.2 Des avis à améliorer pour faciliter leur utilisation par le CEPS	42
3.5.3 Des enjeux de santé publique mal pris en compte aujourd'hui par le critère ISP	43
3.5.4 Une évaluation qui ne se traduit pas toujours dans les pratiques de prescription en vie réelle	47
3.5.5 Des difficultés qui se cumulent pour les produits ayant des SMR / ASMR multiples	47
3.6 Une surveillance et une évaluation du médicament en vie réelle insuffisantes	50
DEUXIEME PARTIE - PISTES DE REFLEXION ET PROPOSITIONS	53
1 Les critères d'admission au remboursement et de négociation des prix	55
1.1 Rappel des éléments de diagnostic	55
1.2 Faire évoluer le couple SMR / ASMR : plusieurs scénarios envisageables	56

1.2.1	Les propositions de la HAS et les questions qu'elles soulèvent	56
1.2.2	Scénario 1 : simplification et clarification des critères avec maintien de deux indicateurs	60
1.2.3	Scénario 2 : évolution vers un taux de remboursement unique et un critère d'évaluation unique	62
1.2.4	Scénario 3 : critère d'évaluation unique avec taux différenciés	63
1.3	Consolider l'évaluation médico-économique et accroître son utilisation raisonnée	67
1.4	Envisager un mécanisme de remboursement temporaire	71
1.5	Etudier les possibilités de mieux différencier les prises en charge selon les indications et les sous-populations et de mieux encadrer la prescription	72
2	Le processus d'évaluation et la gouvernance	75
2.1	Réduire les délais pour l'inscription au remboursement	76
2.2	Mener un travail technique HAS – CEPS sur le contenu des avis	80
3	Développer un dispositif organisé de suivi et d'évaluation de l'usage en vie réelle	81
4	Le prix des médicaments et financement de l'innovation	83
4.1	L'évolution du prix des médicaments	84
4.2	Qu'est-ce qui détermine les prix ?	86
4.3	Le levier des « <i>managed entry agreements</i> » ou « contrats d'accès au marché »	88
4.3.1	Des dispositifs contractuels variés qui émergent depuis une dizaine d'années	88
4.3.2	Quelques éléments de bilan à partir de l'expérience internationale	91
4.4	Quelques pistes à approfondir par des travaux complémentaires	95
CONTRIBUTIONS DE MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL ET REACTIONS AU PROJET DE RAPPORT FINAL (PRESENTE AU GROUPE DE TRAVAIL LE 8 SEPTEMBRE 2015)		100
1	Industriels du médicament	101
2	Associations de patients	127
3	INCA	159
Propositions de la mission - Récapitulatif		161
Annexe 1 – Lettre de mission et composition du groupe de travail		164

ENCADRES, TABLEAUX ET GRAPHIQUES

Encadré 1 – Guide pour l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments – groupe ISP	44
Encadré 2 – Les systèmes de remboursement des médicaments	58
Encadré 3 – Faisabilité technique de la fixation du taux selon les comparateurs	64
Encadré 4 – Conditions de remboursement et contrôle de ces conditions en Belgique	74
Encadré 5 - Le projet « Personalized Reimbursement Models » (PRM) du laboratoire ROCHE	82
Encadré 6 – Nouveaux modèles de rémunération : exemple de la réforme proposée par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour les soins aux patients atteints de cancer	98
Tableau 1 – Taux de remboursement suivant les caractéristiques du médicament	10
Tableau 2 – Niveaux d'ASMR	10
Tableau 3 – Nombre d'avis rendus par la Commission de la Transparence de 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)	12
Tableau 4 – Répartition des avis selon le motif de demande et le type de procédure en 2013 et 2014 (source : données HAS)	13
Tableau 5 – Répartition des SMR et ASMR rendus dans les avis de la CT – années 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)	14
Tableau 6 – Nombre de nouveaux médicaments ayant obtenu des SMR insuffisants dans l'ensemble de leurs indications – années 2008 à 2014 (source : données internes HAS)	15
Tableau 7 – Analyse détaillée des avis (procédures instruction complètes) rendus par la HAS pour l'année 2014 (source : données internes HAS)	16
Tableau 8 – Analyse détaillée des niveaux de SMR des avis après exclusion des doublons (source : données internes HAS)	17
Tableau 9 – Comparatif des ASMR revendiqués et obtenus pour les produits ayant fait l'objet d'une évaluation médico-économique (source : données internes HAS)	22
Tableau 10 – Classes ATC des médicaments à 15% et 30%	30
Tableau 11 – Taux moyen observé selon le taux théorique de remboursement	32
Tableau 12 – Taux moyens de remboursement observés pour certaines classes de médicaments	32
Tableau 13 – Analyse des médicaments évalués entre 2010 et 2014 et ayant obtenus des SMR multiples (Source : Prismaccess - données à confirmer)	48
Tableau 14 – Correspondance ITR – niveau de remboursement et de prix selon la proposition de la HAS	56
Figure 1 - Schéma d'organisation de la décision de remboursement d'un médicament	7
Figure 2 – Répartition des SMR – années 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)	13
Figure 3 - Répartition des ASMR – années 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)	14
Figure 4 : Pourcentage (%) de nouveaux médicaments revendiquant une première inscription au remboursement et non inscrits (2008-2014) (source : données internes HAS)	15
Figure 5 – Répartition selon la quantité d'effet (efficacité / tolérance) au sein de chaque niveau de SMR (source : données internes HAS)	17
Figure 6 : Répartition de la place dans la stratégie et de l'efficacité/tolérance selon le niveau de SMR (source : données internes HAS)	18
Figure 7 – Relation entre niveau de SMR et gravité de la pathologie (source : données internes HAS)	18
Figure 8 – Répartition par visée au sein de chaque niveau de SMR (source : données internes HAS)	19
Figure 9 – Répartition par ISP au sein de chaque niveau de SMR (source : données internes HAS)	19
Figure 10 – Nombre et périmètres des réévaluations d'ASMR (2012 – 2014)	21
Figure 11 - Répartition des demandeurs de réévaluations d'ASMR (+/- SMR) (2012-2014)	21
Figure 12 – Nombre de boîtes de médicaments anti-alzheimer remboursées de 2008 à 2013	28
Figure 13 - Évolution des volumes* de Sovaldi® consommés en France et en Europe en 2014	39
Figure 14 – Logigramme de détermination de l'Index thérapeutique relatif	56
Figure 15 - Procédures d'instruction des inscriptions/EI à ASMR V revendiquée (2012-2014),	79

Figure 16 -Délai moyen (jours) selon la procédure d'instruction des inscriptions/EI à ASMR V revendiquées	79
Figure 17 – Prix par année de vie gagnée, en fonction de la date d'admission au remboursement et des caractéristiques des études (essai randomisé contrôlé avec survie globale, avec survie sans progression, modélisation).....	85
Figure 18 – Avis du NICE sur les médicaments anti-cancéreux.....	85
Figure 19 – Objectifs intermédiaires et objectifs finaux des contrats d'accès aux marché (managed entry agreements)	91
Figure 20 – Répartition des contrats d'accès au marché par grande catégorie (financier, performance ou combinaison des deux).....	92
Figure 21 – Répartition des décisions de remboursement conditionnel en Suède en fonction du type d'étude demandé.....	95

INTRODUCTION

Au début de cette décennie, la crise du Mediator® a amené à une réflexion critique sur l'ensemble de la chaîne du médicament, y compris sur les procédures d'évaluation mises en place il y a une quinzaine d'années, combinant une appréciation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Dans la suite de ces réflexions, qui ont abouti à la loi de 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, des propositions ont été faites par la Haute autorité de santé pour faire évoluer les critères d'évaluation vers un nouveau critère unique, l'intérêt thérapeutique relatif (ITR). L'idée était, dans ce « nouvel ASMR », de privilégier une approche comparative du produit par rapport à des stratégies alternatives, d'évaluer cette valeur relative sur la base de critères rigoureux et reproductibles, et de se rapprocher des pratiques en vigueur dans un certain nombre de pays européens. Les phases de test ont cependant montré que si cette démarche était intéressante, elle n'était pas totalement praticable en l'état et méritait d'être encore affinée.

Parallèlement, le processus d'évaluation a été modifié en introduisant une dimension médico-économique qui est présente dans les procédures de « health technology assessment » (HTA) de beaucoup de systèmes de santé, mais était jusqu'à présent inexistante en France : des avis d'efficience viennent désormais compléter l'appréciation du SMR et de l'ASMR.

Le marché du médicament est aussi en train d'évoluer fortement. Les expirations de brevets ont touché dans les années 2000 des classes thérapeutiques très importantes, qui avaient été des blockbusters dans la décennie précédente. Combinée avec les baisses de prix et la maîtrise médicalisée, cette générication massive a contrebalancé la dynamique d'un certain nombre de nouveaux produits, notamment des médicaments de spécialité. Mais ses effets s'épuisent aujourd'hui, alors que l'on voit arriver sur le marché, dans certains secteurs (cancérologie, rhumatologie, VHC...), des médicaments nouveaux qui renchérissent fortement les coûts de traitement, posant parfois, du fait de leur impact budgétaire, la question de la soutenabilité financière de la prise en charge de ces traitements par la solidarité nationale. D'autres évolutions sont à l'œuvre qui questionnent aussi les processus de HTA : développement des thérapies stratifiées, AMM précoces, recours croissant à des associations de molécules,...

Notre système d'évaluation est-il adapté à ces enjeux ? A-t-il la capacité de répondre aux questions que va poser l'appréciation des nouveaux produits dans les années qui viennent ? Faut-il le faire évoluer, et selon quelles modalités ?

La Ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes a souhaité qu'une réflexion soit conduite pour répondre à ces questions et améliorer les processus existants, tout en restant dans le cadre des répartitions de responsabilités actuelles, rappelées dans le schéma ci-dessous. Elle a fixé à la mission quatre grands objectifs :

« - dresser un état des lieux des difficultés actuelles rencontrées lors de l'évaluation des produits de santé ;

- proposer des options d'évolution des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix des produits de santé, l'évaluation comparative ainsi que la médico-économie devant être au centre des réflexions ;

- détailler les conséquences attendues en termes d'organisation et de gouvernance des différents acteurs impliqués dans ces questions ;

- évaluer les différentes modalités de financement qui pourraient être mises en œuvre pour permettre une juste rémunération des industriels de santé, tout en assurant le respect des engagements pris dans le cadre de la programmation pluriannuelle des dépenses de santé. »

Une première partie de ce rapport analyse les pratiques d'évaluation actuelles et les difficultés auxquelles elles sont confrontées, ou qu'elles soulèvent pour les utilisateurs de l'évaluation.

Une deuxième partie formule un certain nombre de propositions, de pistes de réflexion et de scénarios d'évolution possibles pour répondre à ces difficultés et aux enjeux actuels et futurs :

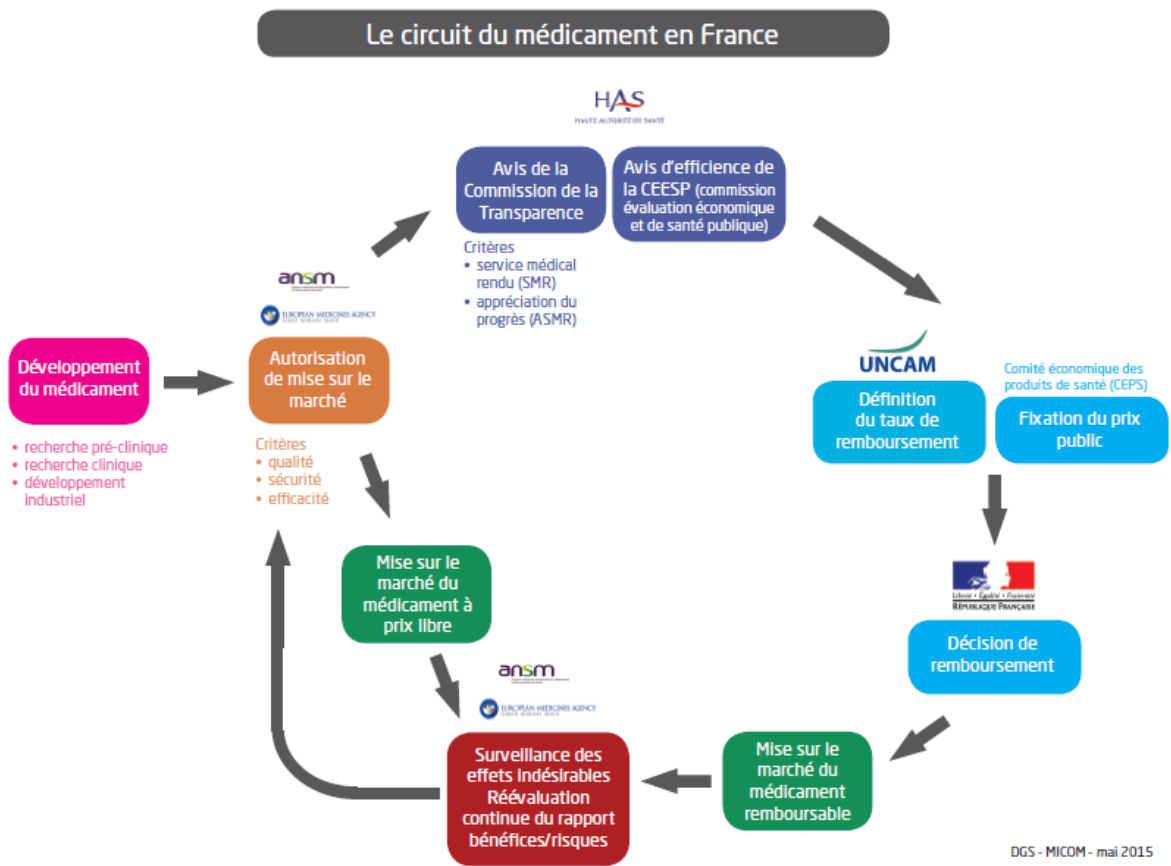
1. Une série de propositions concerne tout d'abord les **critères d'évaluation des médicaments pour l'inscription au remboursement**. Bien qu'il s'agisse d'une problématique distincte de celle de la politique de remboursement (qui n'est pas du ressort de la mission), il y a des liens entre les deux, la question étant notamment de savoir si l'évolution vers un indicateur unique, comme l'ITR proposé par la HAS, est conciliable avec le maintien de plusieurs taux de remboursement.

Sur ce point, la mission a donc été amenée à formuler plusieurs scénarios possibles, qui représentent une évolution plus ou moins marquée par rapport au système actuel. Quel que soit le scénario retenu, les propositions permettent d'engranger des progrès en termes de simplification, de lisibilité et de prévisibilité du système, et d'apporter des éléments de réponses aux difficultés qui ont été identifiées par les parties prenantes.

2. Si des réformes de gouvernance ne sont pas apparues comme prioritaires à court terme, des suggestions sont également formulées pour **améliorer le processus d'évaluation** (organisation, délais, livrables).
3. Au-delà de l'évaluation en primo-inscription, la question de plus en plus prégnante **du suivi et de l'évaluation des médicaments en vie réelle** appelle un effort concerté pour mettre en place les outils nécessaires, et appelle un prolongement de la réflexion pour élaborer un véritable plan d'action dans ce domaine.
4. Enfin sur la question du **financement de l'innovation**, la mission trace quelques pistes à partir des enseignements de l'expérience internationale, qui sont des directions de travail à approfondir par des réflexions ultérieures. Le temps imparti, mais aussi le calendrier de la mission, concomitante avec le renouvellement de l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM, n'ont pas permis en effet au groupe de travail d'aboutir à des propositions opérationnelles.

Les réflexions menées dans le cadre de cette mission ont largement bénéficié des travaux antérieurement conduits, notamment par la HAS et par l'IGAS ; elles se sont appuyées sur une forte mobilisation des institutions concernées (HAS, directions ministérielles, CNAMTS, CEPS), comme en témoigne la richesse des analyses produites, et sur une concertation régulière avec toutes les parties prenantes. Les échanges qui ont eu lieu dans le cadre de cet investissement collectif sont déjà en eux-mêmes source de progrès en ce qu'ils améliorent la compréhension réciproque des difficultés et besoins des acteurs, et leur poursuite sera nécessaire à la mise en œuvre concrète d'un certain nombre de propositions si elles étaient retenues.

Figure 1 - Schéma d'organisation de la décision de remboursement d'un médicament



Première partie - Analyse du processus actuel d'évaluation des médicaments et des difficultés rencontrées

1 HISTORIQUE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS EN FRANCE

Le décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurés sociaux a posé les bases de l'évaluation en stipulant (article 3) que « *ne peuvent être inscrits [sur la liste des médicaments remboursés ou pris en charge par les organismes de sécurité sociale] que les médicaments qui présentent une efficacité et qui sont présumés apporter une amélioration de la thérapeutique ou une économie dans le coût du traitement* ». Il a créé une commission chargée de proposer au ministre chargé des affaires sociales les inscriptions sur cette liste des médicaments remboursables ou les radiations. Dans sa version initiale, cette commission comportait deux sections, l'une chargée d'apprécier les qualités thérapeutiques du médicament, l'autre les incidences économiques et financières de l'inscription, les deux sections votant ensuite un avis commun.

En 1980, elle a pris le nom de commission de la transparence, et la notion d' « amélioration du service médical rendu » comme critère d'accès au remboursement est apparue alors : « *Ne peuvent être inscrits... que les médicaments qui sont présumés apporter une amélioration du service médical rendu ou une économie dans le coût de la santé* ». (Décret 80 -786 du 3 octobre 1980). Un décret de 1990 a précisé que l'amélioration du service médical rendu pouvait s'entendre « *en termes d'efficacité thérapeutique ou, le cas échéant, d'effet secondaire* ». Une échelle à 6 niveaux a alors été élaborée :

1. Progrès thérapeutique majeur
2. Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
3. Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
4. Amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou d'utilité
 - Au plan clinique : acceptabilité, commodité d'emploi, observance
 - Complément de gamme justifié
 - Avantage potentiel lié aux propriétés pharmacocinétiques ou au moindre risque d'interactions médicamenteuses
5. Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription
6. Avis défavorable

Il est apparu cependant qu'une évaluation comportant uniquement une appréciation relative des médicaments nouveaux par rapport à ceux déjà sur le marché ne permettait pas de sélectivité dans le remboursement, c'est-à-dire de n'inclure dans le panier de soins que les médicaments dont l'intérêt thérapeutique était jugé suffisant pour qu'ils soient pris en charge par la collectivité. En dehors des avis défavorables, qui étaient exceptionnels, tous les produits étaient proposés à l'inscription.

Une réflexion a donc été menée sur l'élaboration d'un critère qui se voulait absolu, sur la base duquel pourrait être jugé cette pertinence du financement par la solidarité nationale, et avec des éléments constitutifs tels que la gravité de l'affection (maladies comportant un risque vital, à l'origine d'une gêne fonctionnelle, d'un handicap ou ayant des conséquences socio-économiques importantes *versus* symptômes sans caractère de gravité), l'efficacité et la tolérance eu égard aux alternatives ainsi que la place importante ou accessoire dans la stratégie et le nombre d'alternatives thérapeutiques. Ceci a rendu le SMR partiellement relatif dès sa création.

Ce critère absolu a été introduit sous l'appellation de « service médical rendu (SMR) » en 1999, et est devenu le critère d'inscription : « *Les médicaments sont inscrits sur la liste prévue à l'article L. 162-17 au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication. Cette appréciation prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt*

pour la santé publique. Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste ». (Décret n°99-915 du 27 octobre 1999).

Aux dimensions envisagées dans les réflexions préparatoires est donc venu s'ajouter un critère additionnel, l'intérêt pour la santé publique. La définition opérationnelle de ce dernier est restée assez floue, même s'il a fait l'objet d'une réflexion de la Direction générale de la santé en 2002 (cf développements spécifiques *infra*).

Quatre niveaux de service médical rendu ont ainsi été définis, auxquels étaient associés des taux de remboursement différents (à l'époque 65 % pour les médicaments à SMR important, 35 % pour les médicaments à SMR modéré ou faible, et aucune prise en charge pour les médicaments à SMR insuffisant). La loi de financement de la sécurité sociale pour 2010 a instauré de manière pérenne un taux de remboursement de 15% pour les médicaments à SMR faible (ce dispositif avait été utilisé à titre transitoire entre 2006 et 2008 comme une étape préalable avant le déremboursement de certains médicaments n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité mais assez largement prescrits, comme les veinotoniques), et les taux de remboursement sont aujourd'hui déterminés en fonction des SMR de la manière suivante :

Tableau 1 – Taux de remboursement suivant les caractéristiques du médicament

Taux de remboursement	Catégories de médicaments
100%	Médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux (R322-2 du CSS) (ex : oncologie, VIH, hépatites, PMA, hormone de croissance, médicaments orphelins...), quel que soit le niveau de SMR
65%	SMR important
30%	SMR modéré
15%	SMR faible
Non pris en charge	SMR insuffisant

Ce taux dépendant du médicament et du SMR se conjugue avec l'exonération du ticket modérateur en cas d'ALD ou de médicaments sans reste à charge, et consécutivement le taux réel de prise en charge est en fait supérieur au taux théorique (cf *infra* partie II-2).

Avec l'introduction du SMR, la quantification de l'ASMR a été ramenée à 5 niveaux :

Tableau 2 – Niveaux d'ASMR

I	Majeure	Progrès thérapeutique majeur
II	Importante	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et de réduction des effets indésirables
III	Modérée	Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
IV	Mineure	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
V	Inexistante	Pas d'Amélioration du service médical rendu devenue « Amélioration du service médical rendu inexistante » (décret du 2 octobre 2012)

Le même décret de 1999 a instauré le principe d'un renouvellement de l'inscription, conditionné à une nouvelle appréciation du service médical rendu, « constaté dans les conditions habituelles d'utilisation du médicament », et dans laquelle « il est tenu compte des nouvelles données disponibles sur le médicament et l'affection traitée ainsi que des autres médicaments inscrits sur la liste depuis la précédente appréciation et des autres thérapies devenues disponibles depuis lors ». Ceci renforce la dimension comparative du SMR, déjà présente dans le critère « place dans la stratégie thérapeutique ».

Les renouvellements d'inscription sont effectués avec une périodicité quinquennale (pour les médicaments inscrits en ville uniquement). Des réévaluations de produits ou de classes peuvent être réalisés par ailleurs sur demande du laboratoire, sur saisine du Ministère ou à l'initiative de la HAS elle-même. Entre 1999 et 2001, l'ensemble des médicaments remboursables par l'assurance maladie a fait l'objet d'une réévaluation à la demande conjointe des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, soit 4490 spécialités pharmaceutiques, dont 835 pour lesquelles le SMR a été jugé insuffisant.

La Loi de financement de la sécurité sociale pour 2012 a complété le dispositif d'évaluation par une évaluation de l'efficacité : « [La Haute Autorité de santé...] émet également un avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé ainsi que sur leur efficacité. Elle réalise ou valide notamment les études médico-économiques nécessaires à l'évaluation des produits et technologies de santé. »

Le décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 (article R.161-71-1 du Code de la sécurité sociale) précise les cas dans lesquels cette évaluation médico-économique est requise (critères cumulatifs) :

- les produits pour lesquels l'industriel sollicite une amélioration du service médical rendu majeure, importante ou modérée,
- les produits susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de leur incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de leur prix

En pratique, pour ce second cas, le critère retenu a été un montant de chiffre d'affaires prévisionnel annuel de 20 M€ la deuxième année pleine de commercialisation (montant fondé sur le prix et la population globale rejointe revendiqués par l'entreprise).

2 BILAN DE L'ACTIVITE D'EVALUATION SUR LES DERNIERES ANNEES

2.1 L'évaluation médico-scientifique

2.1.1 L'activité de la commission de la transparence sur les cinq dernières années

- ✓ Sur les 5 dernières années (2010-2014), la Haute autorité de santé a rendu plus de 700 avis par an en moyenne, parmi lesquels :
 - environ 200 avis pour des médicaments en première inscription, et une trentaine pour des extensions d'indications,
 - 300 à 400 renouvellements ou réévaluations du SMR et/ou de l'ASMR, (dont les saisines spécifiques)
 - le reste des avis concernant des modifications administratives (Tableau 3).

Tableau 3 – Nombre d'avis rendus par la Commission de la Transparence de 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)

Nombre d'avis rendus par type de demande	2010	2011	2012	2013	2014
Primo-inscriptions	296	219	216	169	190
Extensions d'indications	29	22	32	31	45
Renouvellements et réévaluations (dont saisines)	269	557	459	276	269
Autres avis rendus (radiations, modifications des conditions d'inscriptions...)	201	194	163	144	126
Total des avis rendus	795	992	870	620	630

Ces chiffres concernent l'ensemble des avis, quelle que soit la procédure d'examen des demandes : procédure d'instruction complète (PIC), procédure d'instruction simplifiée (PIS) ou procédure d'instruction en questions diverses (QD)¹. Sur les deux dernières années, un peu moins d'un dossier sur 3 a été traité en procédure complète (29%). La proportion de procédures complètes a été plus importante en 2014 qu'en 2013 (35% versus 24%), notamment pour les renouvellements et réévaluations (41% versus 23% - Tableau 4)

¹ La HAS a défini dans son règlement intérieur 3 procédures d'examen.

- L'instruction en procédure simplifiée d'une demande d'inscription, de renouvellement d'inscription, de modification des conditions d'inscription ou de nouvel examen d'une spécialité concerne les dossiers pour lesquels le Service évaluation des médicaments et le bureau de la Commission détiennent tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis et qui ne posent pas de questions particulières. Les questions diverses correspondent à des demandes examinées selon la procédure simplifiée qui concernent notamment les modifications administratives (transferts, changements de nom), les demandes d'inscription relatives à des conditionnements complémentaires, les sujets ou modifications dont la Commission prend acte.

- L'instruction en procédure complète d'une demande d'inscription, de renouvellement d'inscription, de modification des conditions d'inscription ou de nouvel examen d'une spécialité concerne tous les autres cas.

Tableau 4 – Répartition des avis selon le motif de demande et le type de procédure en 2013 et 2014
(source : données HAS)

Nombre d'avis rendus par motif de demande et type de procédure	2013				2014			
	PIC	PIS	QD	total	PIC	PIS	QD	total
Primo-inscriptions	49	6	114	169	64	27	99	190
Extensions d'indications	29	1	1	31	37	8	0	45
Renouvellements et réévaluations (dont saisines)	63	212	1	276	110	156	1	269*
Autres avis rendus (radiations, modifications des conditions d'inscriptions...)	6	2	136	144	8	5	115	126*
Total	147	221	252	620	219	196	215	630

* pour 2014, la somme des procédures PIC/PIS/QD ne correspond pas exactement aux nombres de renouvellements/réévaluation et autres motifs de demande (cf rapport intermédiaire) : 267 versus 269 et 128 versus 126

2.1.2 8 SMR sur 10 importants, pas d'ASMR dans 85% des cas, et pour les nouveaux médicaments une non admission au remboursement sur 10

Sur les cinq dernières années, en moyenne, environ 80% des SMR attribués (pour des médicaments nouveaux ou des extensions d'indications) ont été des SMR importants, et à l'opposé 7 à 10% selon les années ont été jugés insuffisants.

Sur la même période, 6 ASMR I ont été attribuées, une vingtaine d'ASMR II et près de 50 ASMR III. 86% des ASMR attribuées sont de niveau V (Figure 2, Figure 3 et Tableau 5).

Figure 2 – Répartition des SMR – années 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)

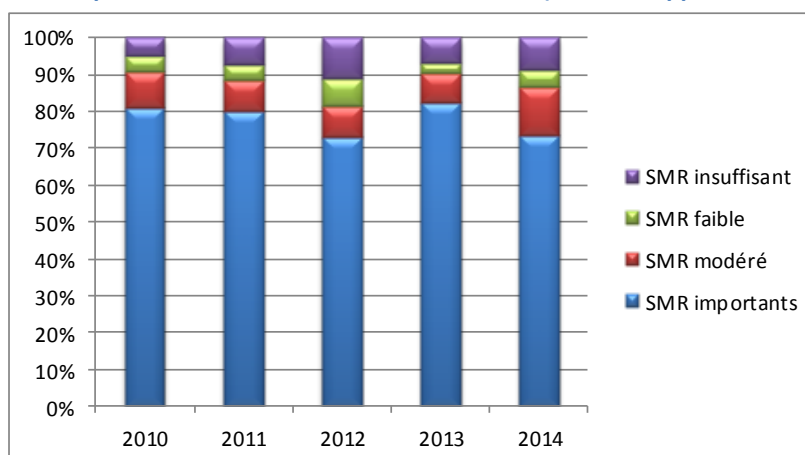


Figure 3 - Répartition des ASMR – années 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)

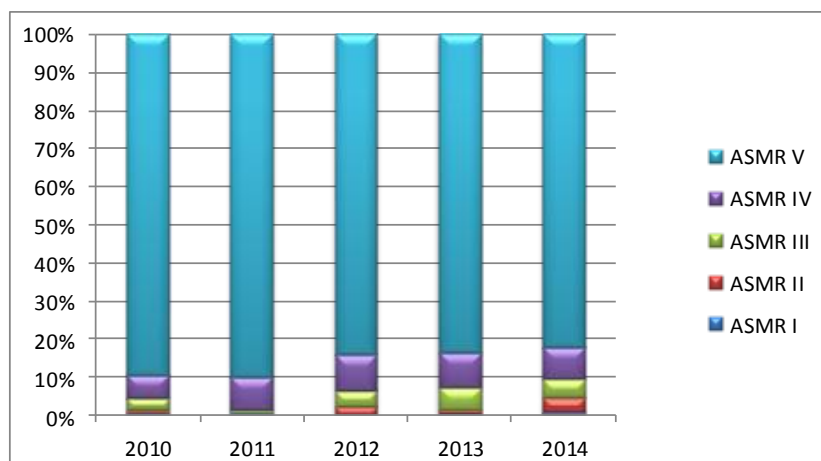


Tableau 5 – Répartition des SMR et ASMR rendus dans les avis de la CT – années 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)

	2010	2011	2012	2013	2014
Total avis primo-inscriptions et extensions d'indication (quelle que soit la procédure d'instruction)	325	241	248	200	235
Dont : SMR important ²	275	208	207	176	192
SMR modéré	33	22	24	17	34
SMR faible	15	11	21	6	12
SMR insuffisant	17	19	31	15	23
Dont : ASMR I	2	1	0	1	2
ASMR II	2	0	6	2	9
ASMR III	10	2	10	12	11
ASMR IV	20	20	22	18	19
ASMR V	281	209	201	167	186
Total ASMR ³	315	232	239	200	227

Remarque : il faut rappeler que les SMR sont différenciés par indication, le nombre de SMR est donc supérieur au nombre d'avis.

Par ailleurs, depuis 3 ans, on constate qu'environ un nouveau médicament (inscription en procédure d'inscription complète) sur 10 évalués n'est pas admis au remboursement (cf. Figure 4 et Tableau 6).

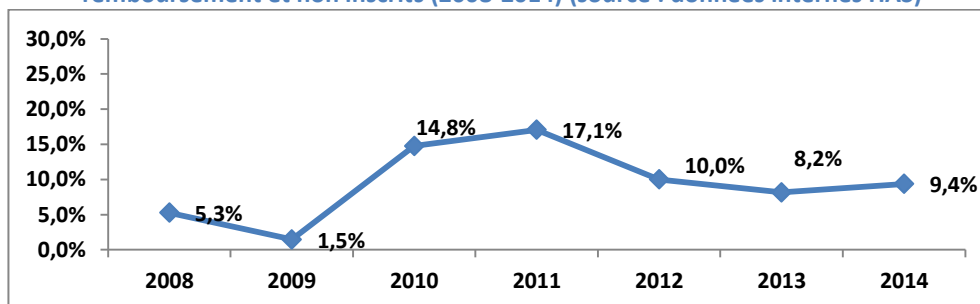
² Note de lecture : Le SMR est octroyé indication par indication. Si un médicament a plusieurs indications avec le même SMR, celui-ci n'est comptabilisé qu'une fois. S'il possède des SMR différents, ils sont comptabilisés une fois dans chaque catégorie concernée.

³ Note de lecture : L'ASMR peut être octroyée dans toutes ou partie d'une indication, si un médicament a reçu plusieurs ASMR dans son avis, celui-ci est comptabilisé une fois dans chaque catégorie concernée ce qui explique que le nombre d'ASMR formulés soit différent du nombre d'avis rendus. L'octroi d'un SMR insuffisant n'entraîne pas d'appréciation de l'ASMR.

Tableau 6 – Nombre de nouveaux médicaments⁴ ayant obtenu des SMR insuffisants dans l'ensemble de leurs indications – années 2008 à 2014 (source : données internes HAS)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de médicaments évalués en inscription (procédure d'instruction complète)	38	68	61	41	60	49	64
Dont nombre de médicaments non admis au remboursement (SMRI pour l'ensemble des indications)	2	1	9	7	6	4	6

Figure 4 : Pourcentage (%) de nouveaux médicaments revendiquant une première inscription au remboursement et non inscrits (2008-2014) (source : données internes HAS)



En résumé :

- ✓ Environ 80% des SMR attribués (pour des médicaments nouveaux ou des extensions d'indications) sont importants, et 7 à 10% des cas selon les années sont jugés insuffisants ;
- ✓ Un nouveau médicament sur 10 revendiquant une première inscription au remboursement n'est pas admis.

2.1.3 Des critères d'évaluation du SMR qui ont évolué au fil du temps

L'évaluation du service médical rendu pour l'inscription au remboursement a été introduite en 2000. En 2003, trois ans après la réforme, un groupe de chercheurs a analysé les avis de la commission de la transparence pour un échantillon de 1453 médicaments appartenant à cinq domaines thérapeutiques.⁵ Une analyse statistique a été conduite sur les critères constitutifs du SMR - efficacité-sécurité, sévérité de la maladie, place dans la stratégie thérapeutique, existence d'alternatives thérapeutiques, intérêt de santé publique – afin d'apprécier leurs poids respectifs.

Pour ces 1453 produits, deux critères – l'efficacité et la gravité de la maladie – expliquaient à eux seuls très largement le résultat obtenu sur l'échelle d'importance du service médical rendu, les autres critères étant peu contributifs. L'analyse suggérait par ailleurs des différences selon les classes thérapeutiques dans les procédures d'évaluation, du moins pour les niveaux intermédiaires de SMR, pouvant renvoyer à un manque de clarification de certains critères pouvant donner lieu à des interprétations différentes (selon la classe thérapeutique ou même selon les produits au sein des classes). Les auteurs concluaient qu'après quelques années de mise en œuvre, cette nouvelle procédure d'évaluation ne réussissait pas totalement à s'écarter de la logique traditionnelle de l'AMM, avec un poids majeur du critère d'efficacité-

⁴ Ont été considérés comme "nouveaux médicaments" les avis rendus en PIC dans le cadre d'une primo-inscription.

⁵ Le Pen C, Priol G, Lilliu H. What criteria for pharmaceuticals reimbursement? An empirical analysis of the evaluation of "medical service rendered" by reimbursable drugs in France. Eur J Health Econ. 2003;4(1): 30-6.

tolérance, une absence de critère économique et un rôle inexistant du critère d'intérêt de santé publique, que l'on aurait pu imaginer discriminant mais dont le caractère vague lui ôtait sa portée opérationnelle.

Dans ce contexte, la logique des taux de remboursement dérivés du SMR pouvait donc être résumée ainsi : un médicament ayant un effet limité dans une pathologie bénigne était remboursé à 35% ; un médicament plus efficace ou intervenant dans le traitement d'une pathologie plus sérieuse était pris en charge à 65% ; un médicament essentiel (et coûteux), ou intervenant dans le traitement d'une pathologie elle-même « longue et coûteuse », qui justifiait que les soins afférents soient exonérés du ticket modérateur, était intégralement remboursé.

La doctrine de la commission de la transparence et la pondération des critères ont évolué au fil du temps. La gravité de la pathologie, qui apparaissait comme un critère déterminant au début des années 2000, apparaît aujourd'hui jouer un rôle secondaire. Cette évolution a d'ailleurs été explicitée par le précédent président de la commission, Gilles Bouvenot⁶ : *«Il s'est passé une sorte d'inversion. Traditionnellement, lorsque la maladie était grave, on allait presque toujours vers un niveau de SMR important. Et ceci pouvait éventuellement se justifier dès lors que le besoin thérapeutique n'était pas couvert ou était insuffisamment couvert. Mais avec l'arrivée de nombreux nouveaux médicaments dans les années 1990, on s'est trouvé face à une situation où il a fallu davantage prêter attention aux performances intrinsèques du produit plutôt qu'au contexte.»*

Pour disposer d'un état des lieux récent, la HAS a réalisé une analyse approfondie des avis rendus en 2014 afin d'objectiver, comme cela avait été fait dans le travail universitaire publié en 2003, le poids relatif des différents critères dans la classification en SMR.

L'analyse porte sur l'ensemble des avis rendus en procédure d'instruction complète (inscriptions, extensions d'indication, renouvellements d'inscriptions, réévaluations,...) ce qui représente 307 SMR évalués, avec les répartitions suivantes par type de demande et par niveau de SMR :

Tableau 7 – Analyse détaillée des avis (procédures instruction complètes) rendus par la HAS pour l'année 2014⁷ (source : données internes HAS)

Motif d'examen		SMR obtenu ⁸	
Inscriptions	88 (1)		
Extensions d'indication	37	Important	192
Réévaluations	130	Modéré	34
Renouvellements	50	Faible	23
Autres	2 (2)	Insuffisant	58
Total	307	Total	307

(1) 92 inscriptions au total, dont 4 pour lesquelles le SMR n'a pas été évalué

(2) modification des conditions d'inscription et saisine

Les 58 SMR insuffisants comportant plusieurs fois le même principe commercialisé par plusieurs laboratoires sous des noms de spécialités différents, un retraitement a été effectué pour éliminer ce que l'on peut considérer comme des doubles comptes. Après retraitement, le nombre de SMR considéré est de 288, se répartissant en :

⁶ Bouvenot G. « Les apports et les limites de la notion de service médical rendu ». Revue de droit sanitaire et social 2011;3:403-408.

⁷ Données différant du tableau 3 car ne reprenant ici que les procédures d'instruction complète (donc excluant les procédures instruction simplifiées et les questions diverses)

⁸ Dans cette analyse détaillée menée par la HAS, les SMR respectifs de chacune des indications sont comptabilisées (à l'inverse du rapport d'activité où si un médicament a plusieurs indications avec le même SMR, celui-ci n'est comptabilisé qu'une fois).

Tableau 8 – Analyse détaillée des niveaux de SMR des avis après exclusion des doublons (source : données internes HAS)

Niveau de SMR	
Important	192
Modéré	34
Faible	23
Insuffisant	39
Total	288

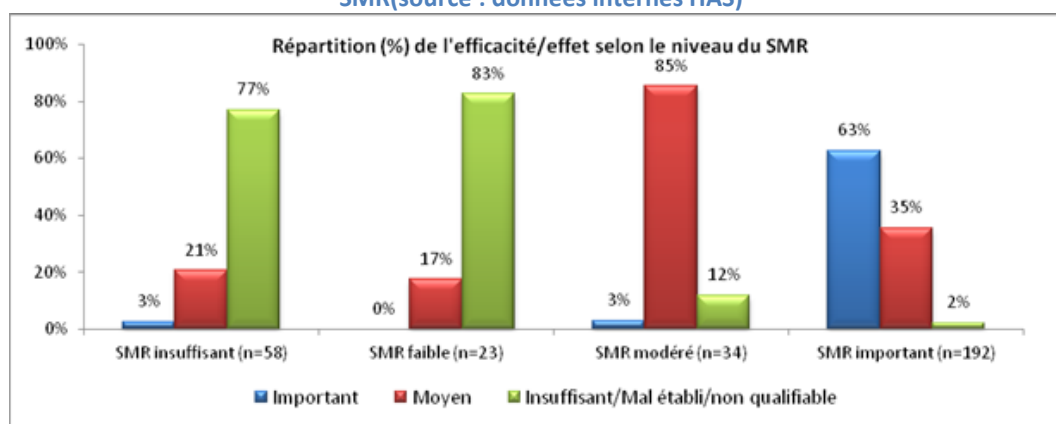
Ces niveaux de SMR ont été croisés avec chacun des éléments constitutifs de l'évaluation, à savoir :

- ✓ l'efficacité et la tolérance, classé selon la gradation : important, modéré, mal établi /non quantifiable ou insuffisant ;
- ✓ la gravité de la maladie : modéré, grave, pronostic vital engagé ;
- ✓ la visée du médicament : curative, préventive, substitutive, symptomatique, traitement d'appoint, autre (palliatif, antalgique) ;
- ✓ la place dans la stratégie thérapeutique : 1ère intention, 2ème intention, dernière intention, traitement de recours / supplémentaire, pas de place dans la stratégie thérapeutique. A noter la difficulté de la CT lorsqu'il s'agit de qualifier les médicaments dont la place dans la stratégie thérapeutique est limitée.
- ✓ l'intérêt de santé publique : important, modéré, faible, non défini / non quantifiable / absent ou négatifs

La qualité de médicament orphelin a également été relevée.

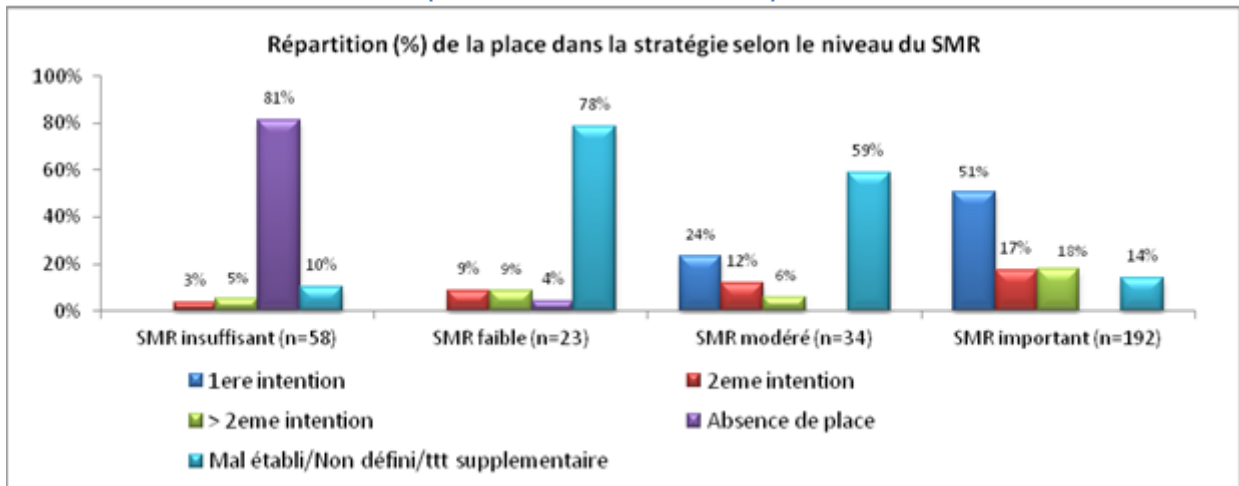
On retrouve, comme dans l'analyse menée en 2003, l'importance prépondérante de la **quantité d'effet du médicament** (efficacité et tolérance) (Figure 5).

Figure 5 – Répartition selon la quantité d'effet (efficacité / tolérance) au sein de chaque niveau de SMR (source : données internes HAS)



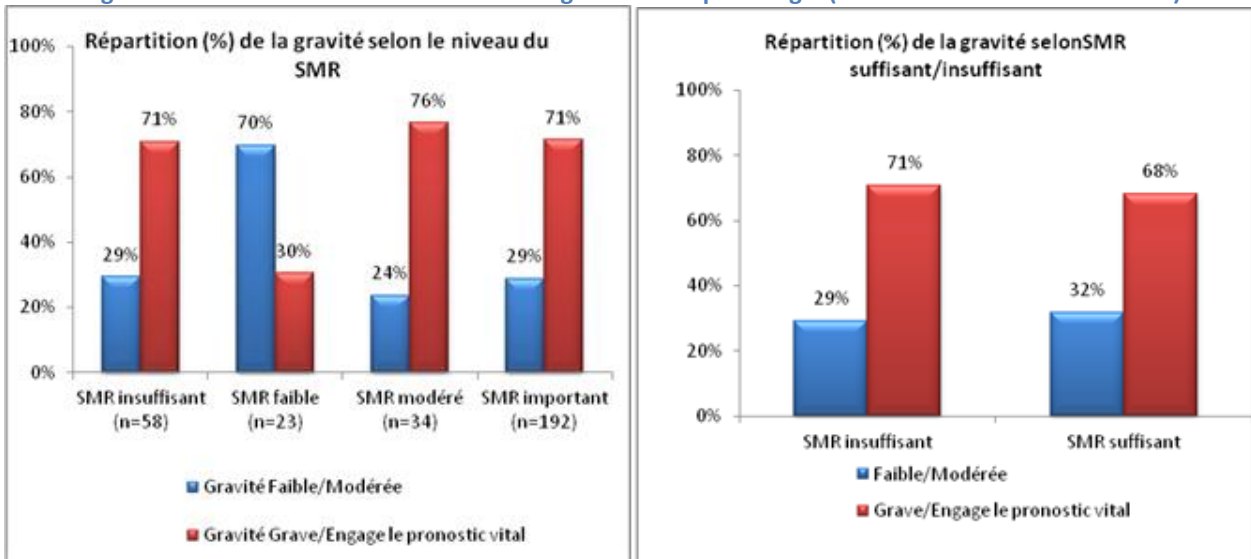
La **place dans la stratégie thérapeutique** apparaît également très discriminante notamment l'absence de place retrouvé dans 80% des SMR insuffisant. (cf. Figure 6)

Figure 6 : Répartition de la place dans la stratégie et de l'efficacité/tolérance selon le niveau de SMR (source : données internes HAS)



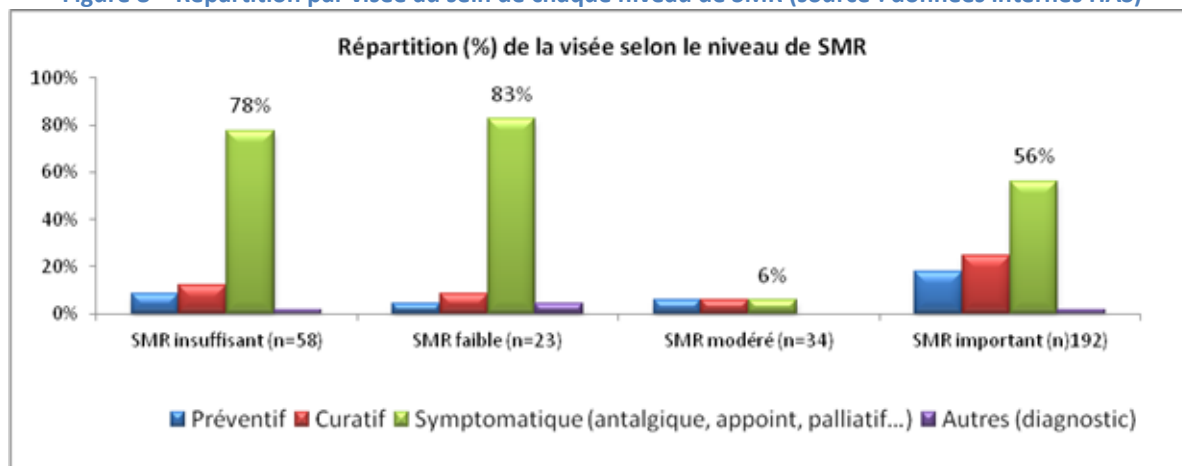
En revanche, par rapport à ce qui avait été constaté il y a une dizaine d'années, la **gravité de la maladie** semble effectivement jouer un rôle secondaire. Ainsi le caractère sévère du traitement est présent dans la même proportion qu'il s'agisse de l'accès au remboursement ou du refus de remboursement (68% versus 71%) (Figure 7).

Figure 7 – Relation entre niveau de SMR et gravité de la pathologie (source : données internes HAS)



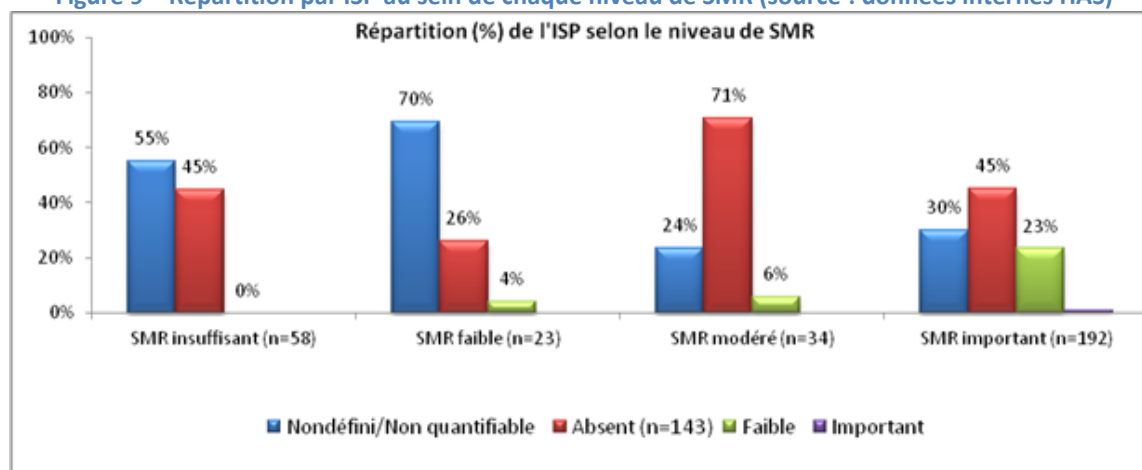
On observe également que la **visée du médicament** (préventive, curative, symptomatique...) n'est que peu déterminante : 56% des traitements symptomatiques (ou traitement d'appoint, palliatif, antalgique) sont classés avec un SMR important et 78% dans SMR insuffisant.

Figure 8 – Répartition par visée au sein de chaque niveau de SMR (source : données internes HAS)

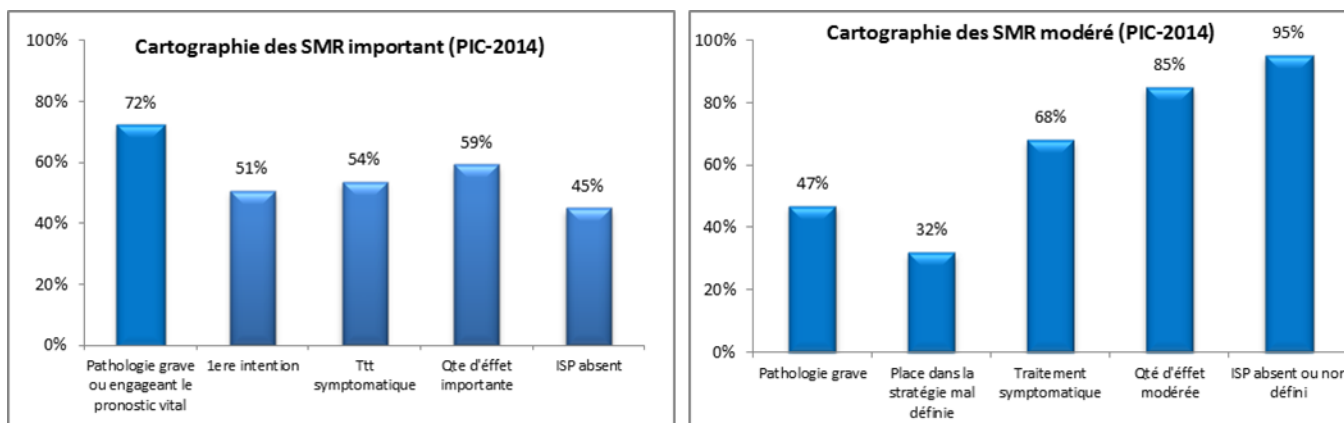


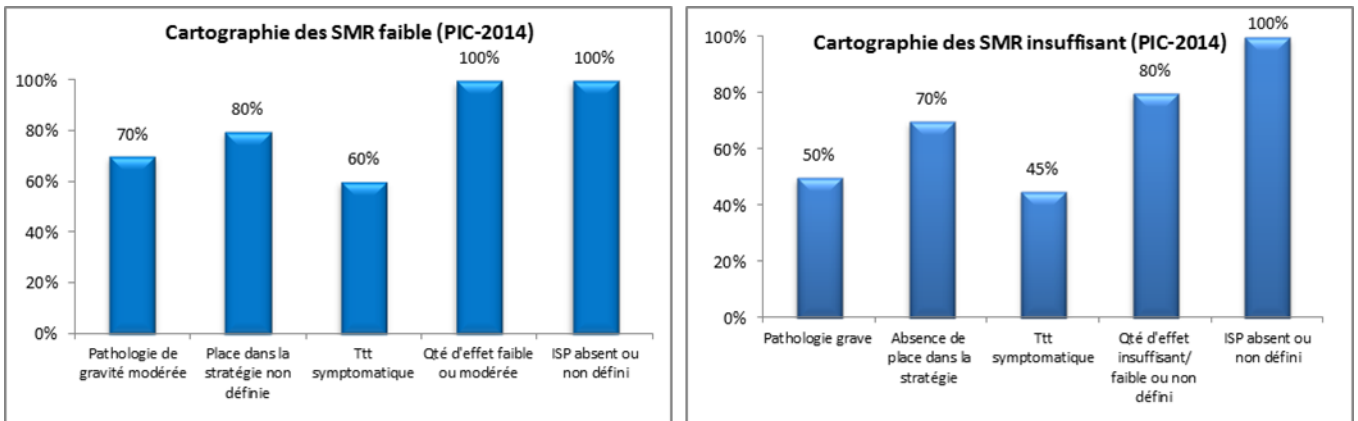
De même, les résultats de 2014 confortent l'analyse de 2003 sur le fait que **l'intérêt de santé publique** apparaît comme un critère peu discriminant. Il est d'ailleurs absent ou non défini dans 85% des cas. Lorsqu'il est jugé important (2 cas) ou modéré / faible (48 cas), le produit a un SMR important, mais en l'absence d'ISP d'autres critères auraient conduit au même résultat (cf. Figure 9).

Figure 9 – Répartition par ISP au sein de chaque niveau de SMR (source : données internes HAS)



Si l'on « cartographie » chaque niveau de SMR en fonction de ses caractéristiques sur ces différentes dimensions, on obtient le paysage suivant :





*PIC : procédures d'inscription complètes

2.1.4 Bilan des réévaluations

Entre 2012 et 2014, la CT a rendu 1004 avis pour des renouvellements ou réévaluations du SMR ou de l'ASMR, que ce soit à son initiative, à celle des laboratoires ou suite à une saisine.

✓ Les renouvellements et réévaluations de SMR

Le code de la sécurité sociale (Article R163-6 du CSS) prévoit que chaque spécialité pharmaceutique remboursable en ville fasse l'objet d'une réévaluation tous les 5 ans afin de déterminer s'il convient ou non de proroger l'inscription. En pratique, la HAS réévalue systématiquement le SMR de tous les produits inscrits en ville avec une périodicité maximale de 5 ans. Ces réévaluations quinquennales sont, le plus souvent, examinées dans le cadre de procédures d'instruction simplifiées (PIS) qui permettent de discuter et d'adopter les conclusions de la Commission au cours d'une même séance.

Cette activité représente 250 à 300 avis par an et aboutit dans la majorité (environ 90% des cas) au maintien du SMR.

En parallèle, la Commission peut réévaluer, à son initiative, sur saisine du Ministère de la Santé, ou à la demande du laboratoire, le SMR de spécialités pharmaceutiques. Entre 2012 et 2014, 137 médicaments ont été réévalués dont plusieurs dans le cadre d'une réévaluation dite « de classe », regroupant des médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique (ex : réévaluations des produits de contraste iodés, des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, des opioïdes forts ou des solutés de remplissage).

Ainsi, si l'on considère que tous les médicaments réévalués dans le cadre une même réévaluation comptent pour 1, la Commission a effectué 57 réévaluations sur la période considérée. La moitié de ces réévaluations s'accompagnaient en outre d'une réévaluation de l'ASMR.

Ces évaluations de la Commission ont conduit dans 26 % (15/57) des cas à une dégradation du SMR et/ou de l'ASMR initial dont 5 ont conduit à un SMR insuffisant (pour tout ou partie des indications). Si l'on s'intéresse aux 27 réévaluations du SMR seul, celui-ci a été dégradé dans 48% (13/27) des cas.

✓ Les réévaluations d'ASMR

Les réévaluations d'ASMR sont plus limitées que celles du SMR : en effet le renouvellement d'inscription (RI) prévoit uniquement une réévaluation du SMR (Article R163-6 du CSS), et la réévaluation de l'ASMR seule par auto-saisine de la Commission n'est actuellement pas prévue (Article R163-21).

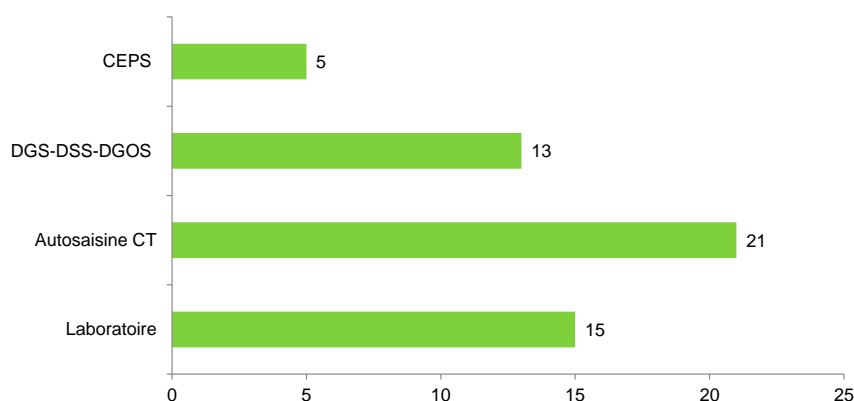
Entre 2012 et 2014, 54 réévaluations de l'ASMR ont eu lieu, pour 50 médicaments. Dans 60% des cas, la réévaluation de l'ASMR accompagnait une réévaluation du SMR (Figure 11), dans 40% des cas (21/54) cette réévaluation a été faite dans le cadre d'une auto-saisine de la HAS et dans 30% à la suite d'une demande des laboratoires (15/54) (Figure 11).

La moitié des réévaluations ont fait suite à la production de nouvelles données d'efficacité.

Figure 10 – Nombre et périmètres des réévaluations d'ASMR (2012 – 2014)



Figure 11 - Répartition des demandeurs de réévaluations d'ASMR (+/- SMR) (2012-2014)



Dans deux tiers des cas, l'appréciation initiale de l'ASMR a été maintenue.

2.2 L'évaluation médico-économique

Les premiers avis d'efficience de la Commission économique et de santé publique ont été rendus début 2014, le recul sur cette nouvelle procédure est donc encore limité. L'activité d'évaluation économique est cependant montée en charge comme prévu, avec 22 avis d'efficience rendus à fin 2014⁹. Le cancer (8 avis), le VHC (5 avis), la sclérose en plaques (2 avis, d'autres à venir) et les vaccins (4 avis) sont les pathologies ou domaines les plus fréquents, les autres se répartissant sur différentes aires thérapeutiques.

Le premier jugement de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) porte sur la recevabilité méthodologique de l'évaluation du ratio différentiel coût-résultat (RDCR), qui a fait l'objet de réserves dans deux cas sur trois (15 avis sur 22) :

⁹ 30 avis ont été rendus à ce jour (Août 2015). Les éléments d'analyse présentés ici concernent les avis rendus jusqu'à fin 2014.

- ✓ 6 avis comportaient des réserves majeures invalidant les résultats (dont 4 invalidant non seulement les résultats, mais le modèle lui-même),
- ✓ 8 comportaient des réserves importantes,
- ✓ 1 des réserves mineures.

Un même avis peut comporter plusieurs réserves.

Les sources de réserve ont porté les plus souvent sur des comparaisons jugées incomplètes ou sans lien avec la pratique réelle, mais aussi dans certains cas sur les données d'efficacité (robustesse, signification clinique), les données d'utilité (protocole de recueil, données étrangères) ou les données de coûts. S'agissant d'une procédure récente, il est normal que les méthodes d'évaluation s'améliorent au fil du temps, ce qui est le cas par exemple pour les données d'utilité.

Dans les 11 cas où la méthode a été considérée comme valide, les résultats en termes de ratios différentiels coût-résultat se sont révélés extrêmement variables :

- ✓ produit dominant dans 1 cas,
- ✓ < 30 000€ dans 6 cas,
- ✓ 100 000€ dans 2 cas (cancérologie),
- ✓ RDCR multiples pour 2 dossiers, et variables :
 - par sous-population (5 800 € à 75 500€)
 - ou par comparateur (dominant à 119 000 €).

On constate par ailleurs que l'évaluation médico-économique est déclenchée pour des médicaments qui revendiquent une ASMR I à III, mais que dans 80% des cas ce niveau d'amélioration du service médical rendu n'est pas confirmé à l'issue de l'évaluation par la commission de la transparence : 70% des avis d'efficacité sont rendus pour des médicaments ayant in fine une ASMR IV ou V, 10% pour des médicaments ayant fait l'objet d'un retrait par le laboratoire ou dont le SMR a été jugé insuffisant. (Tableau 9).

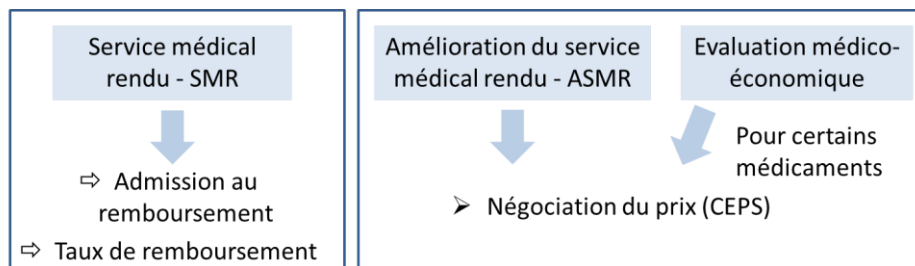
Tableau 9 – Comparatif des ASMR revendiqués et obtenus pour les produits ayant fait l'objet d'une évaluation médico-économique (source : données internes HAS)

ASMR revendiquée	ASMR obtenue				Retrait/SMRI
	II	III	IV	V	
I					
II	3	1	7	1	3
III			7	2	

3 LIMITES ET DIFFICULTES DU SYSTEME D'ÉVALUATION ACTUEL

Dans le schéma d'évaluation actuel :

- L'évaluation du service médical rendu (SMR) par la Commission de la transparence a pour objectif d'éclairer deux décisions : faut-il rembourser le médicament, et si oui à quel taux ?
- La détermination du prix tient compte de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) et également, pour les médicaments qui revendiquent un certain niveau d'innovation, de l'évaluation médico-économique (rapport coût-efficacité).



3.1 Deux indicateurs (SMR / ASMR) plus ou moins précisément définis et qui tendent à se recouvrir

3.1.1 Un SMR évalué à partir de critères précis mais dont peu sont discriminants

Les critères qui fondent l'appréciation du service médical rendu sont bien définis par les textes :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament,
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles,
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné,
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux
- son intérêt pour la santé publique.

En pratique cependant, comme le montre l'analyse des avis rendus en 2014 (cf partie 2.1.3 *supra*), le SMR est surtout tiré aujourd'hui par la « **quantité d'effet** » (**en termes d'efficacité et de tolérance**), celle-ci étant jugée d'emblée comparativement aux alternatives existantes.

Interviennent dans cette appréciation de l'efficacité et de la tolérance :

- la **qualité de la démonstration** et de la preuve scientifique apportée : pertinence du critère de jugement (critère final de mortalité - morbidité ou critère intermédiaire), du comparateur,...
- la **pertinence clinique** de l'effet démontré, c'est-à-dire l'amélioration réelle qu'il constitue pour le patient (une différence statistiquement significative pouvant ne pas être cliniquement significative),
- la **transposabilité** qui peut être attendue **en vie réelle** des résultats constatés dans les essais cliniques¹⁰.

¹⁰ En anglais le terme *d'effectiveness* (Est-ce que le traitement est efficace en pratique courante ?) est utilisé par opposition à celui *d'efficacy* (Est-ce que le traitement est efficace dans les conditions optimales de l'essai clinique ?). *L'effectiveness* ne peut être réellement appréciée que lorsque le médicament est effectivement administré dans des conditions réelles d'utilisation, mais certains éléments peuvent être anticipés (par exemple, si l'efficacité a été

Ni la visée du traitement, ni l'intérêt de santé publique n'apparaissent réellement discriminants.

La gravité de la maladie ne l'est que peu, en tout cas dans les évaluations récentes, même si elle intervient comme un élément de contexte dans le jugement : une efficacité faible ne sera pas appréciée de la même manière pour une pathologie engageant le risque vital, a fortiori s'il y a peu ou pas de traitements disponibles, et pour une pathologie bénigne.

Quant à la place dans la stratégie thérapeutique, elle est discriminante de manière binaire : les médicaments qui n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique n'ont pas vocation à être remboursés et se retrouvent, de fait, classés en SMRI. Mais lorsque cette place existe, sa caractérisation (traitement de 1^{ère}, 2^{ème} ou n^{ième} intention, traitement supplémentaire, traitement de recours,...) n'a pas d'impact sur le SMR, ce qui est logique.

3.1.2 Des critères moins explicités pour l'ASMR

Si les textes fixent explicitement la liste des critères de jugement qui fondent l'appréciation du SMR, ce n'est pas le cas pour l'ASMR qui relève, elle, d'une appréciation globale de l'ampleur du progrès thérapeutique apporté par le médicament, en comparaison aux stratégies thérapeutiques disponibles à la date de l'évaluation.

Certes, la doctrine publiée par la Commission de la transparence¹¹ explicite les éléments de jugement pris en compte, qui recourent d'ailleurs ceux qui apparaissent les plus discriminants pour le SMR : l'ASMR est une évaluation du progrès apporté par le nouveau médicament **en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes**, démontré préférentiellement par une comparaison directe avec le (ou les) comparateur(s) cliniquement pertinents (une comparaison indirecte réalisée sur des bases méthodologiques définies par la HAS pouvant néanmoins être prise en compte en l'absence de comparaison directe¹²), et l'appréciation porte sur le caractère **clinique du critère et sa pertinence pour le malade, la quantité d'effet et la qualité de la démonstration**.

Les **bénéfices non cliniques** ne sont pris en compte **que s'ils ont une conséquence clinique** : la doctrine de la HAS stipule que « des modalités nouvelles d'administration, de galénique,... peuvent être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en est démontrée ». La commodité d'emploi (forme orale versus forme SC, forme SC versus forme IV, forme à libération prolongée¹³) ou d'autres bénéfices non cliniques (par exemple l'impact sur l'organisation des soins¹⁴) ne

démontrée dans une population dont les caractéristiques sont très différentes de la population effectivement rencontrée).

¹¹ Ces éléments de doctrine sont publiés dans le rapport d'activité 2012 de la Commission de la transparence - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/rapport_activite_2012_ct.pdf, page 16

¹² L'absence de comparaison directe est notamment acceptée si deux médicaments ont été développés dans des temps simultanés (dans les 3 ans environ) ou en chevauchement.

¹³ C'est le cas, par exemple, pour les associations fixes pour lesquelles la doctrine de la CT est explicitée dans son règlement intérieur, qui précise qu'« En l'absence d'avantage démontré par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses principes actifs présentés individuellement ou à un comparateur de référence, la Commission considère que l'association fixe ne peut présenter d'amélioration du service médical rendu (ASMR) », et que « tout avantage revendiqué comme par exemple une meilleure observance, une diminution des effets indésirables, une meilleure efficacité..., doit être cliniquement démontré, par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement ». Source : règlement intérieur de la Commission de la transparence. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf, page 20

¹⁴ Ces impacts sur l'organisation des soins (par exemple la réduction des hospitalisations) doivent cependant en principe être pris en compte dans l'évaluation médico-économique.

sont en général pas valorisée. Néanmoins ils peuvent l'être ponctuellement, en fonction de la démonstration du bénéfice médical qui en résulte.

La correspondance entre les résultats en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou de la tolérance et le niveau d'ASMR n'est pas aujourd'hui explicite. Seuls deux éléments figurent dans la doctrine de la CT, qui concernent les ASMR extrêmes :

- ✓ la non-infériorité démontre l'absence de progrès et conduit à une ASMR V ;
- ✓ le progrès thérapeutique majeur (ASMR I) s'entend pour des médicaments qui ont démontré une très notable efficacité sur la mortalité dans la prise en charge d'une maladie grave.

Le fait que l'ASMR résulte d'une appréciation globale, formulée produit par produit, sans que les critères de son évaluation soient clairement énoncés et fondés sur une gradation explicite, peut nuire à la reproductibilité et la prédictibilité des décisions prises et conduire à une certaine hétérogénéité. Ce constat avait déjà été souligné par Muriel Dahan dans son rapport sur l'index thérapeutique relatif (ITR). La Commission semble d'ailleurs amenée dans certains cas à se référer à des décisions antérieures pour s'assurer de la cohérence des avis qu'elle donne.

3.1.3 Deux indicateurs qui tendent à se confondre

Le SMR est en principe un critère absolu évalué en fonction des caractéristiques du produit, et en cela il se différencie de l'ASMR, qui vise à juger de l'amélioration apportée par rapport aux thérapeutiques existantes et est donc par essence comparative.

En pratique cependant le SMR a toujours eu une dimension comparative, qui est d'ailleurs évoquée dans les textes puisque l'appréciation du service médical rendu doit prendre en compte *la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles*.

Force est de constater que cette évaluation comparative est devenue prédominante au fil du temps : il est logique, lorsque la Commission évalue l'intérêt d'admettre un médicament au remboursement, qu'elle compare ce qu'il apporte par rapport aux produits déjà disponibles. C'est notamment vrai pour l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance, qui sont aujourd'hui le critère central fondant le jugement sur le SMR. Un médicament moins efficace, ou ayant plus d'effets indésirables, ou dont l'efficacité et la tolérance sont moins bien démontrés n'a pas vocation à être remboursé si le besoin est déjà couvert¹⁵.

La dimension comparative est devenue d'autant plus prégnante dans la détermination du SMR que les éléments qui caractérisent le médicament de manière absolue – sa visée curative, symptomatique, préventive, ..., ou la gravité de la maladie qu'il traite) sont aujourd'hui relativement peu discriminants.

Ceci a pour conséquence qu'au-delà de la terminologie (SMR – ASMR) qui était déjà source de confusion, **les deux évaluations se recoupent en partie aujourd'hui**.

¹⁵ Ce point est explicité dans la doctrine de la CT parmi les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant : « L'existence d'alternatives thérapeutiques (médicamenteuses ou non) ayant fait la preuve d'une efficacité plus fiable, plus importante ou dont les effets indésirables sont moins graves ; le nouveau médicament étant alors susceptible d'induire une situation de perte de chance pour les patients ». http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/rapport_activite_2012_ct.pdf, page 14

3.2 La détermination du niveau de remboursement par le SMR : une logique discutable

Les médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux (Article R322-2 du code de sécurité sociale) sont pris en charge à 100%. S'ils n'entrent pas dans cette catégorie, leur taux de remboursement est fonction du service médical rendu :

SMR important	65%
SMR modéré	30%
SMR faible	15%
SMR insuffisant	Non pris en charge

3.2.1 Une prise en charge variable en fonction de la quantité d'effet du médicament

Or dans la mesure où le critère déterminant du SMR est devenu le niveau d'efficacité et de tolérance du produit au regard de ce qui existe déjà, ceci signifie que des médicaments peu efficaces, ou moins efficaces que des traitements alternatifs, ou posant plus de problèmes de tolérance, ou dont les effets sont moins bien démontrés... sont moins bien pris en charge.

On peut s'interroger sur le bien-fondé de la fixation de taux de remboursement en fonction d'une telle logique. La CT, en attribuant un SMR modéré ou faible, considère qu'elle envoie un signal aux prescripteurs et aux patients sur l'intérêt clinique et la qualité du produit (intrinsèque, ou relativement aux autres traitements existant), mais confondre ce signal et le niveau de remboursement aboutit à des situations sur lesquelles on peut s'interroger.

Quelques exemples :

✓ Les anti-H2 et les IPP

Les antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2)¹⁶ et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)¹⁷ sont des anti-sécrétoires gastriques, utilisés notamment dans le reflux gastro-œsophagien (RGO). Les anti-H2 sont arrivés sur le marché à la fin des années 80 et leur SMR a alors été jugé important. Ils ont été supplantés par les IPP, commercialisés dans les années 90 : une recommandation de l'AFSSAPS de 2007 conclut que les IPP sont les anti-sécrétoires gastriques les plus efficaces et qu'ils sont recommandés en première intention dans le RGO, dès lors que les symptômes sont typiques et rapprochés. A partir du milieu des années 2000, les réévaluations des anti-H2 par la HAS dans le cadre des renouvellements d'inscription ont conduit à réviser le SMR des anti-H2 de « important » à « faible » dans cette indication. Consécutivement, le taux de remboursement est passé à 15%.

La HAS ne considère pas pour autant que ces médicaments n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique : ainsi dans l'avis rendu en 2005, elle indique : « Les anti-H2, du fait de leur action rapide et courte, doivent être réservés aux traitements symptomatiques intermittents. Les IPP, plus efficaces mais d'action plus lente, peuvent être utilisés pour les traitements symptomatiques continus. ». De la même manière, la recommandation de l'AFSSAPS de 2007 indique « Si les symptômes sont typiques et espacés, sont recommandés à la demande (Grade A) : les antiacides, les alginates, les anti-H2. Si les

¹⁶ Exemples : cimétidine (Tagamet®), ranitidine (Raniplex®, Azantac®), nizatidine (Nizaxid®)

¹⁷ Exemples : oméprazole (Mopral®), esoméprazole (Ineximum®)

symptômes sont typiques et rapprochés, il est recommandé de prescrire un IPP à demi-dose pendant environ un mois. »

Il ne s'agit donc pas de ne jamais prescrire des anti-H2 en cas de reflux gastro-oesophagien (ce cas de figure devrait en toute logique conduire à un SMRI), mais de les réserver aux personnes qui n'ont que des symptômes intermittents, les IPP étant le traitement de référence pour les personnes souffrant de RGO de manière continue. Si les médecins prescrivent conformément aux recommandations, cela signifie que l'on est moins bien remboursé quand on a un RGO intermittent. Si, en contradiction avec les recommandations, un patient ayant un RGO permanent se voit prescrire un anti-H2, il est à la fois moins bien soigné et moins bien remboursé.

Cet exemple illustre bien le fait que le SMR est vu comme un signal envoyé aux prescripteurs et aux patients, notamment quand il est revu à la baisse à l'arrivée de nouveaux traitements : « SMR modéré ou faible = médicament moins bon ». Mais on peut s'interroger sur la logique « médicament moins bon = médicament moins bien remboursé », dès lors que le produit garde une place dans la stratégie thérapeutique. La question est de savoir si ce signal du SMR a effectivement un impact sur les prescripteurs, et si d'autres canaux de diffusion des recommandations ne sont pas plus adaptées, comme les fiches de bon usage du médicament.

✓ **Les gliflozines évaluées en première inscription en 2014**

Des antidiabétiques oraux appartenant à une nouvelle classe thérapeutique, les gliflozines, ont été évalués en primo-inscription en 2014.

En avril 2014, le service médical rendu par Forxiga® a été jugé par la CT :

- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie et en bithérapie en addition à l'insuline (il est donc dans ce cas non remboursable, du moins en théorie : cf plus loin partie 3.2.3) ;
- modéré en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide, et en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, ce qui conduit à un taux de remboursement de 30% (là encore en principe, puisque beaucoup de personnes ayant un diabète sont prises en charge à 100% pour cette pathologie au titre des ALD).

Dans son avis, la Commission fait état « du contrôle glycémique très modeste observé par rapport au placebo, des doutes sur le profil de tolérance notamment infectieux, cardiovasculaire et carcinogène, et de la difficulté à définir une place dans la stratégie thérapeutique ».

En décembre 2014, le service médical rendu par Jardiance® a été jugé :

- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie et en bithérapie en addition aux sulfamides ou à l'insuline,
- modéré en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide et en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.

La Commission de la transparence considère dans ses avis que ces deux spécialités sont des traitements supplémentaires, qui peuvent être admis au remboursement, en association avec d'autres, en deuxième intention, en cas d'échec des stratégies de références. Là encore, le SMR modéré donné à ces spécialités, dans une partie seulement des indications de l'AMM, traduit les doutes de la commission, au vu des résultats des essais cliniques, sur l'efficacité et la tolérance de ces produits au regard des alternatives déjà existantes. Néanmoins on ne voit pas pourquoi, pour les patients ayant une intolérance aux autres traitements, ce traitement supplémentaire, s'il est effectivement prescrit avec discernement, serait moins bien remboursé. Ceci revient à dire qu'un médicament de 2ème intention aurait par construction

un taux de remboursement plus bas qu'un médicament de 1ère intention (« double peine » pour le patient intolérant aux traitements jugés les plus efficaces).

Evidemment, il ne s'agit que d'un taux théorique, car dans la plupart des cas le patient sera de fait prise en charge à 100% au titre de l'ALD. De fait, l'existence de ce mécanisme, qui neutralise l'impact financier du SMR, conduit à renforcer encore sa dimension « appréciation de la qualité relative du médicament par rapport à l'existant ». La logique du SMR comme base du taux de remboursement reste néanmoins discutable.

✓ Réévaluation des anti-alzheimer

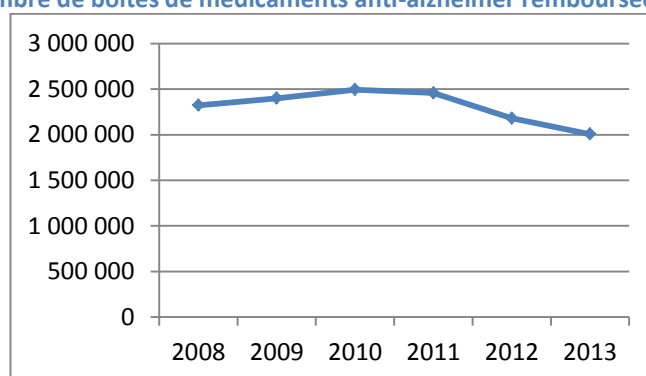
La même remarque peut être faite pour les anti-alzheimer, dont la Commission de transparence a révisé à la baisse le SMR en 2012, estimant qu'ils avaient « une efficacité très minime, inconstante et limitée dans le temps, un apport efficacité/effets indésirables faible, avec une efficacité établie uniquement par rapport au placebo, des effets symptomatiques et de faible taille, un risque d'effets indésirables graves ou susceptibles d'altérer la qualité de vie et/ou de nécessiter l'arrêt du traitement »¹⁸. Elle leur a attribué un SMR faible.

La fiche de bon usage qui a accompagné cette réévaluation précise cependant que « dans le souci de ne pas priver les patients répondeurs de l'éventuel bénéfice clinique observé à court terme, il reste suffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale ».

A nouveau, ce SMR faible traduit une recommandation de prudence aux prescripteurs et aux patients, la faible efficacité de ces produits étant à mettre en regard « d'un risque d'effets indésirables graves ou susceptibles d'altérer la qualité de vie et/ou de nécessiter l'arrêt du traitement » : la CT est d'autant plus fondée à formuler via le SMR un jugement sur l'intérêt clinique que la prise en charge du médicament n'en dépend pas.

La question est de savoir si le SMR est le bon instrument pour faire passer ces messages, influencer les pratiques et informer les patients. Il est difficile d'en juger dans ce cas particulier, dans la mesure où une fiche de bon usage (qui est un vecteur sans aucun doute plus pertinent que les avis de CT pour diffuser des recommandations) a accompagné la réévaluation des SMR. En tout état de cause, le nombre de boîtes remboursées a diminué de 18% entre 2011 et 2013 (Figure 12).

Figure 12 – Nombre de boîtes de médicaments anti-alzheimer remboursées de 2008 à 2013



Champ : régime général - Source : Assurance maladie, Medic 'am¹⁹

¹⁸ Termes repris de la fiche BUM 2012, téléchargeable à l'adresse suivante : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/questions_alzheimer_fiche_bum_mars_2012.pdf

¹⁹ <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am-2008-2013.php>

✓ Réévaluation des anticoagulants oraux directs (AOD)

La Commission de la Transparence a réévalué en janvier 2015 les anticoagulants oraux d'action directe, appelés également « nouveaux anticoagulants oraux » (NACO), dans leur indication « prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les malades ayant une fibrillation atriale non valvulaire ». Elle positionne ces traitements en 2ème intention après les antivitamines K, qui restent le traitement de référence.

Lors de l'évaluation initiale des trois anticoagulants d'action directe, l'apixaban (Eliquis®), le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) la Commission de la Transparence avait considéré qu'ils rendaient tous un service médical important ; des données supplémentaires disponibles par la suite l'ont conduite à différencier les produits lors de la réévaluation, le SMR restant important pour Eliquis® et Xarelto® et étant évalué comme modéré pour Pradaxa®.

Il est bien entendu souhaitable que l'évaluation des produits de santé soit actualisée au fur et à mesure de la production de données scientifiques nouvelles, et que les différences d'efficacité qu'elles font apparaître soient portées à la connaissance des prescripteurs. On peut considérer, là encore, que le SMR envoie un signal sur l'intérêt clinique relatif de tel ou tel produit ou groupe de produits. On peut être plus interrogatif sur le fait d'y associer une baisse du taux de remboursement, en l'occurrence de 65% à 30%. Le patient à qui est prescrit un médicament jugé moins efficace aura donc également une participation financière plus élevée.



En synthèse, l'évolution des critères de pondération du SMR et la place de plus en plus importante prise par la quantité d'effet (efficacité / tolérance) au regard des alternatives thérapeutiques existantes conduit à s'interroger sur la logique de fixation des taux de remboursement : un produit qui a peu d'effet ou dont le rapport efficacité / tolérance est moins bon, ou moins bien démontré que les alternatives, et que l'on inscrit donc comme une option pour une sous-population de patients qui seraient intolérants aux autres médicaments considérés comme plus efficaces, est donc remboursé en principe à 15% ou 30%. De deux choses l'une :

- ou le médicament est réellement moins bon dans tous les cas et il ne devrait pas être admis au remboursement,
- ou il garde une place, dans certaines formes de la pathologie, ou pour certaines populations, ou dans les cas d'intolérance ou d'échec des traitements considérés comme plus efficaces, et on ne voit pas pourquoi il serait dans ce cas moins remboursé²⁰.

3.2.2 Variabilité des taux théoriques de remboursement dans les mêmes classes thérapeutiques

La conséquence est qu'aujourd'hui, de nombreuses classes thérapeutiques (au sens de la classification ATC à 3 caractères, c'est-à-dire les sous-groupes thérapeutiques et pharmacologiques – 86 classes) ont des taux de remboursement multiples.

²⁰ Cette analyse rejoint d'ailleurs celle menée par l'IGAS dans la mission d'appui à la DSS sur l'ITR. Le rapport de mission indique en effet : « L'application de taux différenciés paraît tout à fait légitime s'agissant de la distinction entre la prise en charge de pathologies lourdes, présentant un caractère habituel de gravité, ou de symptomatologies sévères et celles de maladies moins graves ».

Le tableau ci-dessous (Tableau 10), qui liste les classes ATC comportant des spécialités remboursées à 15% et 30%, confirme que la gravité de la pathologie n'est pas un critère discriminant du taux de remboursement (théorique), des médicaments remboursés à 15% existant à la fois dans des pathologies graves, modérément graves et bénignes :

- Traitements liés à des pathologies graves, exemples :
 - Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique
 - Psychoanaleptiques
 - Antiparkinsoniens
 - Immunosuppresseurs
 - Médicaments de la thyroïde
- Traitements liés à des pathologies de gravité modérée, exemples :
 - Médicaments pour les troubles de l'acidité
 - Antihistaminiques à usage systémique
- Traitements liés à des pathologies bénignes, exemples :
 - Préparations stomatologiques
 - Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux
 - Médicaments du rhume et de la toux
 - Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
 - Anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti infectieux intestinaux
 - Vasodilatateurs périphériques.

Tableau 10 – Classes ATC des médicaments à 15% et 30%

Classes ATC des médicaments actuellement remboursés à 15%	Classes ATC des médicaments actuellement remboursés à 30%
Allergènes topiques pour douleurs articulaires ou musculaires Analgésiques Anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti infectieux intestinaux Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique Antiépileptiques Antihistaminiques à usage systémique Antihypertenseurs Antiparkinsoniens Antiprurigineux, incluant antihistaminiques, anesthésiques, etc... Antiseptiques et désinfectants anti-inflammatoires et antirhumatismaux Antiviraux à usage systémique Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme Autres médicaments du système nerveux Autres préparations dermatologiques	Anabolisants à usage systémique Analgésiques Anesthésiques Anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti infectieux intestinaux Anti infectieux et antiseptiques à usage gynécologique Antibactériens à usage systémique Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique Antiémétiques et anti nauséux Antiépileptiques Antifongiques à usage dermatologique Antigoutteux Antihémorragiques Antihistaminiques a usage systémique Antihypertenseurs Anti-inflammatoires et antirhumatismaux Antimycosiques a usage systémique Antiprotozoaires Antiseptiques et désinfectants Antiviraux a usage systémique Autres médicaments des désordres musculosquelettiques Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme Autres médicaments du système nerveux Autres médicaments gynécologiques Autres préparations dermatologiques Corticoïdes à usage systémique

Corticoïdes, préparations dermatologiques Emollients et protecteurs Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale Immunosuppresseurs Laxatifs Médicaments contre le psoriasis Médicaments de l'équilibre calcique Médicaments de la thyroïde Médicaments du rhume et de la toux Médicaments otologiques Médicaments pour les troubles de l'acidité Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux Médicaments urologiques Myorelaxants Préparations anti acnéiques Préparations nasales antifongiques à usage dermatologique Préparations stomatologiques Produits de contraste Psychoanaleptiques Psycholeptiques Substituts du sang et solutions de perfusion Vasculoprotecteurs Vasodilatateurs périphériques	Corticoïdes, préparations dermatologiques Emollients et protecteurs Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale Laxatifs Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine Médicaments contre le psoriasis Médicaments de l'équilibre calcique Médicaments de la thyroïde Médicaments du diabète Médicaments du rhume et de la toux Médicaments en cardiologie Médicaments ophtalmologiques Médicaments otologiques Médicaments pour le traitement des désordres osseux Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Médicaments pour les troubles de l'acidité Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux Médicaments urologiques Myorelaxants Nutriments Préparations anti acnéiques Préparations antianémiques Préparations contre l'obésité, produits de régime exclus Préparations nasales Préparations pour la gorge Préparations stomatologiques Produits de contraste Psychoanaleptiques Psycholeptiques Substituts du sang et solutions de perfusion Suppléments minéraux Thérapeutique hépatique et biliaire Topiques pour douleurs articulaires ou musculaires Vasculoprotecteurs Vasodilatateurs périphériques Vitamines
---	--

Au total, si l'on utilise les classes ATC à 3 caractères, 78 % des classes contiennent des spécialités remboursées à des taux multiples. Cette proportion est évidemment beaucoup plus faible si on utilise le découpage le plus fin (classe ATC à 7 caractères ; 1201 classes remboursées), mais on trouve encore 9% des classes contenant des spécialités remboursées à des taux multiples.

On se trouve donc aujourd'hui avec des classes thérapeutiques et des pathologies qui sont hétérogènes en termes de taux théorique de remboursement des traitements médicamenteux.

3.2.3 Taux théoriques et taux réels de remboursement

Le SMR n'est qu'un des déterminants du taux de remboursement réel : il se combine avec d'autres règles de prise en charge, dont le principe est d'effacer la participation financière du malade lorsque le

médicament est essentiel et coûteux (médicament à 100%), ou lorsqu'il est atteint d'une affection de longue durée. Ce critère de gravité et de coût domine, pour permettre que l'accès à des soins nécessaires ne soit pas freiné par des barrières financières.

La conséquence est que des médicaments peu efficaces dans des pathologies graves seront pris en charge à 100%, et ce quel que soit le prix.

Alors que dans l'évaluation du SMR (admission au remboursement), la gravité de la pathologie est désormais un critère secondaire, elle reste un élément majeur de la détermination des prises en charge maximales (ALD, R322-2).

On l'a vu dans des exemples précédents : pour les médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, le passage d'un SMR important à un SMR faible (15% en théorie) a peu modifié le taux de remboursement réel moyen (94% en 2011, 90% en 2013), compte tenu de la part des prises en charge à 100% au titre de l'ALD.

Il est d'ailleurs intéressant de constater que les taux effectifs de prise en charge sont pratiquement équivalents, en moyenne, pour les médicaments à 15% et à 30% (Tableau 11), ce qui signifie que la part des prises en charge à 100% est plus élevée pour les premiers que pour les seconds. La configuration « SMR faible dans une pathologie grave » n'est donc pas anecdotique.

Tableau 11 – Taux moyen observé selon le taux théorique de remboursement

Taux théorique	Taux observé	Montants en M€ (champ RG hors SLM)	% des dépenses prises en charge à 100%
15%	38%	287	27%
30%	40%	508	15%
65%	81%	11 605	46%

Certaines classes de médicaments sont prises en charge globalement à un taux élevé, quel que soit le taux théorique (Tableau 12) :

Tableau 12 – Taux moyens de remboursement observés pour certaines classes de médicaments

Taux théorique	Classe ATC 2	Montants (en M€)	Taux observé	% des dépenses prises en charge à 100%
15%	N06 psychoanaleptiques	97,9	86,0%	83,5%
65%	A04 antiémétiques et anti nauséeux	40,3	95,7%	87,6%
	A10 médicaments du diabète	1002,7	94,8%	85,2%
	B03 préparations antianémiques	274,6	93,4%	81,0%
	H05 médicaments de l'équilibre calcique	49,8	93,8%	82,1%
	L03 immunostimulants	255,4	96,0%	88,7%
	L04 immunosuppresseurs	633,1	94,4%	84,1%

On peut se demander si le système ne conduit pas à accepter assez largement d'inclure dans le panier de soins, pour des pathologies aux répercussions très lourdes pour les patients et leur entourage, des médicaments jugés peu efficaces, qui revendiquent des prix élevés en l'absence d'alternative thérapeutique et dont les coûts de traitement peuvent parfois avoir un effet d'éviction sur d'autres soins utiles.

3.3 Une place de l'évaluation médico-économique questionnée

L'ajout à l'évaluation d'une dimension médico-économique – c'est-à-dire, en pratique, une appréciation du rapport entre la valeur ajoutée du produit et les ressources qu'il mobilise - est une pratique déjà ancienne dans d'autres pays, mais encore récente en France.

De la première expérience constituée à partir de la vingtaine d'avis d'efficience rendus, on peut dégager les éléments suivants :

✓ **L'évaluation médico-économique s'est mise en place dans des conditions satisfaisantes**

Un dialogue constructif s'est noué entre les industriels et la HAS et cette nouvelle activité a pu être absorbée en mettant en place des méthodologies rigoureuses et sans alourdir les délais de la procédure (du moins jusqu'à récemment ; il semble cependant que les derniers dossiers aient connu quelques difficultés).

✓ **Mais elle ne répond cependant aujourd'hui qu'imparfaitement à l'objectif d'avoir un jugement sur l'efficience**

Dans deux tiers des cas la CEESP a des réserves sur la méthodologie employée, et dans près d'un tiers des cas des réserves majeures, qui invalident les résultats et empêchent donc de porter un jugement sur le ratio différentiel coût – résultats (RDCR). Ce n'est évidemment pas l'objectif, la raison d'être de la démarche étant d'apporter un élément d'appréciation complémentaire à l'évaluation médico-scientifique.

Cette situation devrait en principe évoluer positivement : il est normal d'avoir une phase d'apprentissage sur des méthodologies qui sont malgré tout complexes, et que les industriels maîtrisent progressivement mieux ; la CEESP souligne les améliorations, par exemple concernant l'utilité.

Il faut noter aussi que les réserves majeures sont de deux types : dans certains cas l'information manque, mais dans d'autres elle existe et n'est pas utilisée. Ces situations sont différentes et pourraient conduire à un traitement différencié, car dans le second cas, la modélisation pourrait être refaite en externe. C'est d'ailleurs un schéma organisationnel qui est mis en œuvre dans d'autres pays : ainsi l'Angleterre a externalisé cette expertise et ce sont des équipes universitaires qui font l'analyse critique des études de coût par QALY et qui refont tourner les modèles le cas échéant.

On touche ici à une des limites qui a été soulignée dans le rapport récent de l'IGAS sur « L'évaluation médico-économique en santé »²¹ : la faiblesse quantitative de l'offre académique dans ce domaine est un frein au développement de ce type d'approche (pas seulement dans le domaine du médicament, car elles ont vocation aussi à éclairer les choix sur d'autres stratégies thérapeutiques ou de santé publique, comme l'élaboration des stratégies de prévention par exemple). La structuration d'une offre académique est le corollaire nécessaire développement de l'utilisation de ces outils.

De ce point de vue d'ailleurs, les avis d'efficience rendus par la HAS mobilisent des économistes universitaires peu nombreux et qui consacrent un temps important à cette activité, et il y a là un élément de fragilité du dispositif.

²¹ M. Jeantet, A. Lopez, avec le concours de N. Destais. Evaluation médico-économique en santé. Rapport IGAS, Décembre 2014.

✓ **Sa légitimité et son utilité sont encore questionnés par certains**

Le LEEM estime qu'en primo-inscription, l'estimation du ratio coût-résultat est fondé sur une modalisation théorique et entaché de trop d'incertitudes, et plaide pour que les calculs d'efficience ne soient réalisés qu'en post-inscription, l'évaluation en pré-inscription se limitant à l'impact budgétaire. Il reconnaît néanmoins qu'en pré-inscription, l'évaluation médico-économique apporte des éléments sur les sous-populations à cibler en priorité ou encore sur les éléments d'incertitude, ce qui peut permettre d'aider à la définition des éléments à recueillir dans des études post-AMM.

Le CEPS a parfois du mal à s'approprier les avis de la CEESP, d'une part parce qu'il n'a pas les compétences en interne pour en tirer tous les enseignements, mais aussi parce que les avis tels qu'ils sont rédigés peuvent être difficiles à comprendre du fait de l'utilisation des terminologies propres à la discipline. Ceci rejoint la recommandation de l'IGAS de « rédiger les avis dans un style le plus simple et le plus compréhensible possible ». Au-delà des utilisateurs directs, la forme des avis est aussi importante pour diffuser la culture médico-économique et l'adhésion à une approche qui suscite encore en France beaucoup de réticences.

✓ **Une crainte existe que les avis d'efficience en pré-inscription aient un effet d'éviction sur d'autres évaluations médico-économiques utiles**

Il est vrai que les ressources de la HAS sont limitées et que, comme le récent rapport de l'IGAS l'a souligné²², bien au-delà du médicament, « 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 ». La recommandation de la mission est d'ailleurs de « développer l'utilisation de l'évaluation médico-économique dans le champs des recommandations de pratique clinique, dans la définition des parcours de soins, des stratégies de santé et de l'organisation des soins ».

Le secteur du médicament a été de fait priorisé à la suite des dispositions du décret du 2 octobre 2012, et la question se pose de la capacité à poursuivre en parallèle des travaux d'évaluation économique prenant en compte de manière plus large des stratégies thérapeutiques ou des stratégies de prévention.

²² M. Jeantet, A. Lopez, avec le concours de N. Destais. Evaluation médico-économique en santé. Rapport IGAS, Décembre 2014.

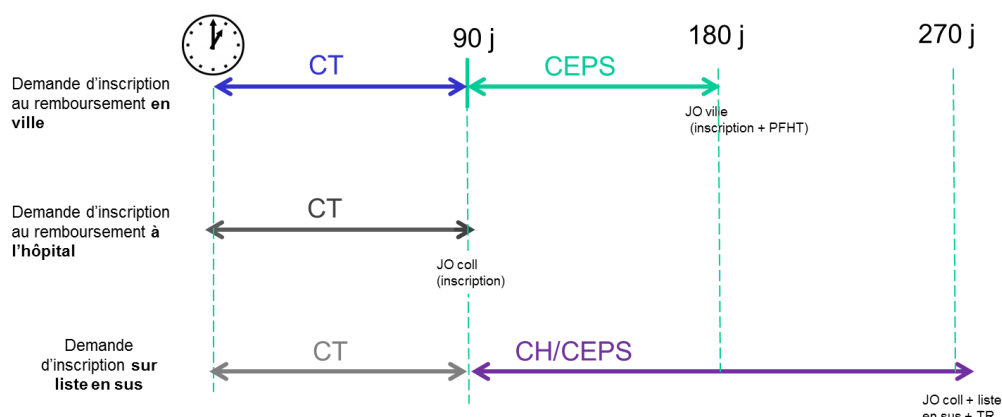
3.4 Des délais trop longs en moyenne pour la procédure d'inscription au remboursement

Une fois le bénéfice et les risques d'un nouveau médicament mesurés par les autorités de mise sur le marché, des procédures existent dans tous les pays pour évaluer son utilité thérapeutique dans le contexte du système de santé national, et, de plus en plus, son rapport coût /valeur ajoutée. Ces évaluations doivent être menées avec des garanties de scientificité, d'impartialité et de transparence : mais il est clair que partout les exigences se renforcent, compte tenu de la pression sur les dépenses publiques et du coût croissant des traitements innovants.

En contrepartie, ces évaluations doivent pouvoir être rendues dans des délais suffisamment rapides. L'Etat s'est d'ailleurs engagé, dans le cadre du contrat de filière qu'il a signé le 5 juillet 2013 avec la filière Industries et technologies de santé, à « améliorer la prévisibilité et la rapidité des procédures publiques d'évaluation des produits de santé »²³.

La Directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988, dite « directive transparence »²⁴, fixe des exigences de procédure minimales, dont le respect de délais spécifiques pour la prise de décision : 90 jours pour la fixation des prix, 90 jours pour le remboursement ou 180 jours pour les décisions combinées.

Ceci se traduit, en France, par les délais suivants, selon que le médicament est inscrit en ville (décisions concernant l'inscription remboursement et le prix : 180 jours) ou à l'hôpital (décision concernant l'inscription au remboursement uniquement : 90 jours). Une demande de financement spécifique par inscription sur la liste en sus donne lieu à une procédure complémentaire (conseil de l'hospitalisation et tarification par le CEPS : 180 jours).



✓ Un délai médian de l'ordre de 300 jours (HAS + CEPS) estimé par le LEEM pour les primo inscriptions de médicaments ayant eu une AMM européenne sur les 5 dernières années

Le LEEM a rassemblé les éléments des rapports d'activité de la HAS, du CESPS, de l'INCA (2013) et a également réalisé en mars 2015 une étude spécifique, portant sur les 220 premières AMM enregistrées à l'EMA entre 01/01/2009 et 31/12/2014, dont 107 ayant fait l'objet d'un avis de la Commission de la transparence et 94 ayant obtenu un prix publié au Journal Officiel.

²³ Etienne Marie. Prévisibilité et rapidité des procédures d'évaluation des produits de santé – compte rendu de la conduite de projet confiée à l'IGAS. Rapport IGAS, avril 2014

²⁴ Directive 89/105/CEE du Conseil concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie.

Sur les 94 médicaments ayant eu un prix publié, le délai médian estimé entre le dépôt du dossier à la HAS et la publication du prix au JO est de l'ordre de 300 jours, se décomposant en :

- ✓ un délai médian de l'avis de la CT à partir du dépôt du dossier de 127 jours (n=107),
- ✓ un délai médian de la publication du prix à partir de l'avis de la CT de 175 jours (n=94).

	AMM	Dépôt du dossier à la CT	Avis de la CT	Publication au JO	Total
Etude Leem • Délai de publication du prix au JO de 220 premières AMM enregistrées à l'EMA entre 01/01/2009 et 31/12/2014 • Médicaments princeps (y compris vaccins et nouvelles associations)	57 jours (n=116)	127 jours (n=107)	175,5 jours (n=94)		362 jours (n=94)

Il a paru souhaitable de procéder à une étude complémentaire à partir des outils de suivi respectifs de la HAS et du CEPS, à la fois pour valider et partager le diagnostic, l'étude du LEEM comportant certains biais²⁵, mais aussi pour mieux analyser la formation de ces délais, un travail complémentaire.

✓ **Un délai médian de l'ordre de 120 jours pour la HAS (sur le même périmètre)**

Sur le champ des 107 médicaments ayant fait l'objet d'un avis de CT, les résultats de l'analyse menée par la HAS²⁶ à partir de l'exploitation de son outil EVAMED sont très proches, même avec la prise en compte des suspensions pour demande de données complémentaires²⁷ :

- délai médian de 122 jours (*versus* 127 jours dans l'analyse du LEEM),
- délai moyen de 128 jours (dont 108 j pour l'examen).

Il faut souligner que sur la quasi-totalité des 107 médicaments concernés a fait l'objet d'une procédure d'instruction complète (99%), qui implique deux réunions de la commission à deux semaines d'intervalle pour l'examen et l'adoption de l'avis, avec 45 minutes d'examen en commission, et que 40% de ces dossiers ont fait l'objet d'auditions, l'audition étant programmée en moyenne 88 jours après la date d'examen.

Il s'agit donc des avis pour lesquels les délais sont les plus longs. Si l'on prend en *compte toutes les primo-inscriptions PIC/PIS/QD évaluées entre 2009 et 2014* (n=1350), le délai moyen entre la date de dépôt effective et la date de l'avis (sans prendre en compte les périodes de suspension, qui représentent moins de 10% des dossiers) est de 97 jours en moyenne (dont 86 j pour l'examen).

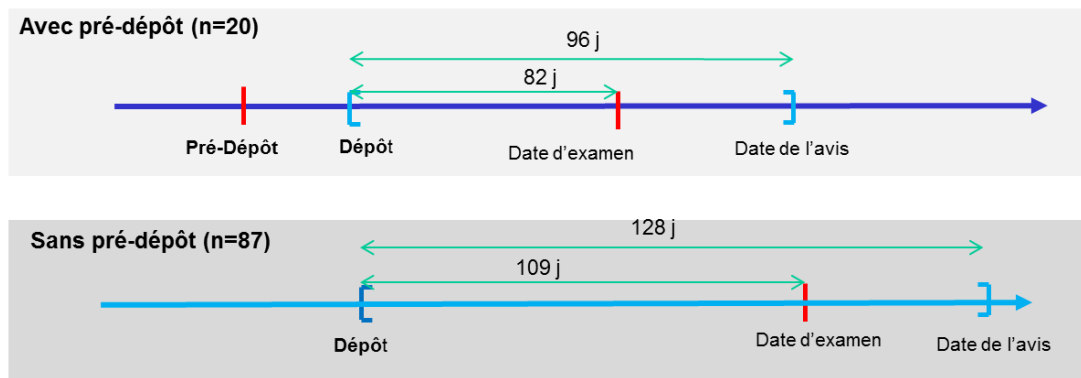
²⁵ Notamment, une critique méthodologique sur ce travail porte sur le fait que le périmètre n'est pas constant. La différence entre les dossiers ayant fait l'objet d'un avis de CT (107) et ceux ayant fait l'objet d'une publication de prix (94) ne semble pas, à l'analyse, liée uniquement à des produits pour lesquels la négociation de prix est en cours ou a échoué : sur les 94 médicaments utilisés pour le calcul du délai CEPS, 20 n'ont pas été utilisés pour celui de la HAS.

Par ailleurs le champ des médicaments étudiés ne représente pas la totalité des dossiers instruits.

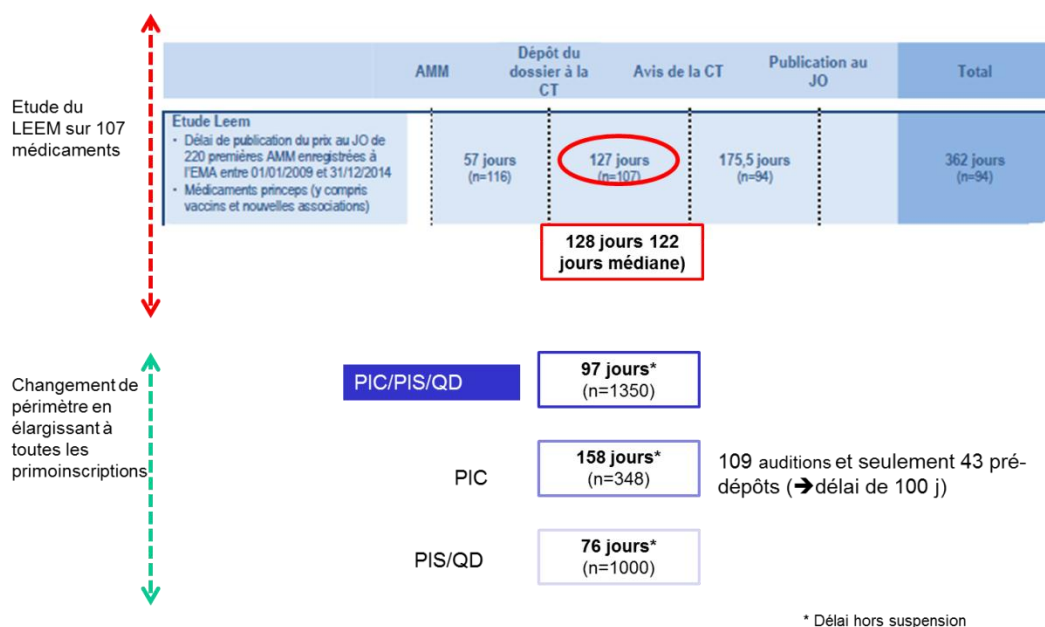
²⁶ Le calcul des délais effectué par la HAS pour ce travail utilise les bornes du LEEM (date de dépôt de dossier - date de l'avis). Ce ne sont pas les bornes utilisées pour les délais publiés dans les rapports d'activités de la HAS (dans lesquels le délai court non pas du dépôt du dossier, mais de sa validation par la HAS, jusqu'à la date d'envoi au CEPS et non la date de l'avis).

²⁷ En fait le LEEM ayant utilisé le dernier jour du mois pour renseigner la date de dépôt, ceci compense la non prise en compte des suspensions.

Par ailleurs, sur le champ des 107 médicaments de l'étude LEEM, on peut noter que le recours au pré-dépôt améliore significativement les délais moyens, qui sont dans ce cas inférieurs de 30 jours. Mais il a concerné moins de 20% des médicaments étudiés (20 pré-dépôts/107).



L'ensemble des résultats est synthétisé dans le schéma suivant :

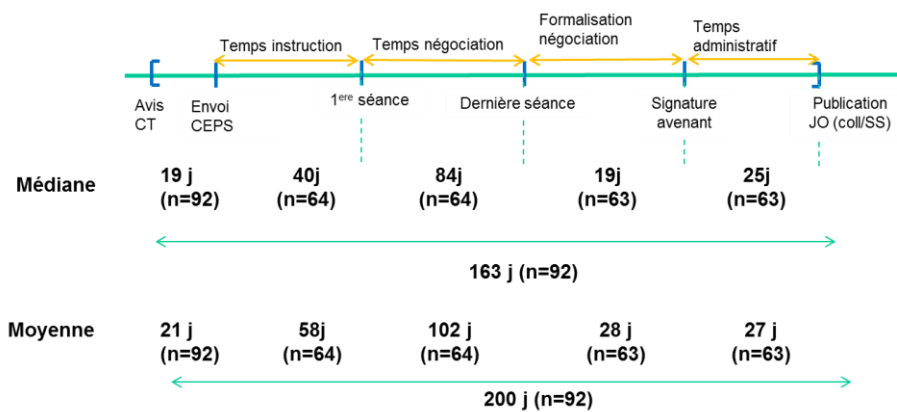


✓ **Un délai médian de 160 jours pour le CEPS (sur le même périmètre)**

Sur le périmètre retenu par le LEEM (94 médicaments, dont 2 ont été exclus suite au retrait de demande de prix par les laboratoires), l'exploitation des données du CEPS donne les résultats suivants entre l'avis de CT et la publication du prix :

- un délai médian de 163 jours (*versus* 175 jours dans l'analyse du LEEM),
- un délai moyen de 200 jours.

Ceux-ci comprennent, il faut le signaler, le délai entre la date de l'avis de CT et la date d'envoi au CEPS (ce découpage ayant été retenu pour raisonner sur les mêmes bornes que le LEEM). Pour une partie des médicaments, le délai total a pu être décomposé selon les différentes phases. Il est majoritairement lié au temps de la négociation (84 j en médiane, 102 j en moyenne).



En conclusion :

Sur le périmètre d'étude du LEEM, le délai médian entre le dépôt de dossier et la publication au JO relevé à partir des systèmes d'information de la HAS et du CEPS est de l'ordre de 280 jours, donc assez voisin des estimations du LEEM, quoiqu'un peu inférieur. Sur cet échantillon de décisions, qui correspond aux dossiers les plus complexes, les délais sont sensiblement supérieurs à ceux fixés par la directive transparence.

Le constat est malgré tout à nuancer quand on élargit le périmètre à toutes les inscriptions de médicaments (ceci est vérifié notamment pour le délai HAS ; l'information n'a pas pu être extraite pour le CEPS).

Les délais moyens sont significativement supérieurs aux délais médians, en particulier pour les délais CEPS, du fait d'un temps de négociation qui est parfois très long pour certains produits. Il faut cependant noter que de ce point de vue, les responsabilités sont partagées dans un certain nombre de cas entre le CEPS et les industriels.

Cette étape de négociation représente en moyenne plus de la moitié du délai total.

Le pré-dépôt permet de réduire significativement les délais pour l'étape d'évaluation par la Commission de transparence, mais reste sous-utilisé.

✓ **Un accès néanmoins rapide aux médicaments innovants pour les patients**

Le délai du processus administratif d'admission au remboursement ne doit pas, pour important qu'il soit, être confondu avec le délai d'accès aux médicaments pour les patients, car de ce point de vue, la France dispose, avec le système des ATU, d'un mécanisme d'accès rapide aux innovations

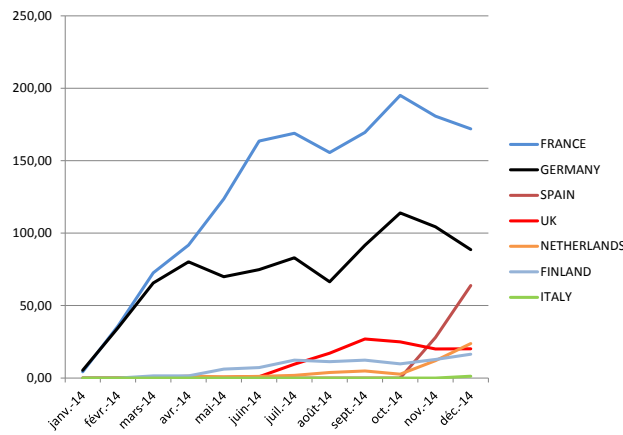
Si le délai d'inscription au remboursement reste élevé (délai médian de 277 jours à partir du dépôt du dossier à la HAS dans l'étude LEEM, délai moyen de 300 jours dans l'étude HAS-CEPS), on peut noter que pour 34 médicaments sur les 41 identifiés par le LEEM²⁸, si l'on compare la date de la 1^{ère} autorisation d'ATU attribuée par l'ANSM et la date de l'AMM accordée par la FDA aux Etats-Unis :

- 17 médicaments ont été mis à disposition en France via les ATU 435 jours en moyenne avant la mise à disposition aux Etats Unis (médiane = 270 j),
- 11 médicaments ont été mis à disposition 130 jours après la mise à disposition aux USA.

²⁸ 7 médicaments ont été exclus pour manque de données

L'exemple de la diffusion du sofosbuvir, premier traitement anti-viral à action directe apparu sur le marché montre, quand on compare la situation française à celle d'autres pays, que la France se distingue non seulement par la précocité, mais aussi par la diffusion beaucoup plus large (Figure 13).

Figure 13 - Évolution des volumes de Sovaldi® /habitant consommés en France et en Europe en 2014²⁹



Dans le domaine du cancer, toutes les molécules innovantes qui représentent un progrès pour des patients bénéficient de l'ATU.

²⁹ Données IMS-Health, traitement CNAMTS. Les unités sont ramenées à la population générale des pays considérés (données OCDE 2013) - Une unité = un comprimé. Source : Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016 (rapport sur les charges et produits).

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2016.pdf

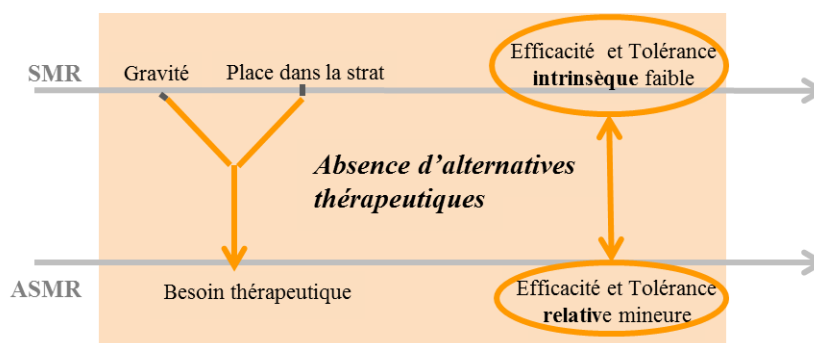
3.5 Des difficultés pour élaborer et utiliser les évaluations

3.5.1 Des situations qui rendent l'évaluation difficile

- ✓ **Des médicaments d'efficacité limitée dans des pathologies pour lesquelles il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques**

Pour des pathologies graves (notamment maladies rares ou orphelines), en l'absence d'alternative disponible (besoin non couvert), un médicament peut être admis au remboursement même si son effet est modeste, ou mal démontré du fait de la rareté de la pathologie, et même si la pertinence clinique de ce résultat et le gain réel pour les patients peuvent donner lieu à débat. Il serait d'ailleurs souhaitable, de ce point de vue, que les critères de résultats et les seuils d'amélioration jugés pertinents soient explicités par la HAS.

Comme il n'existe pas de comparateurs médicamenteux autres que le « best supportive care », une ASMR IV est le plus souvent octroyée pour signaler la nouvelle modalité thérapeutique, accompagnée d'un SMR faible ou modéré qui caractérise la faiblesse de l'effet ou de la démonstration, ce qui peut paraître en première approche peu cohérent.



(source : données HAS)

L'attribution d'un SMR modéré ou faible et d'une ASMR IV a concerné 16 médicaments depuis 2012.

Année	Med	Pathologie	Quantité d'effet	Place dans la stratégie	Alternatives (oui/non)	SMR	ASMR
2012	ESBRIET*	Fibrose pulmonaire idiopathique	Modérée	1 ^{er} intention	Non	Faible	IV
	ORALAIR	Rhinite	Faible	2 ^{eme} intention	Oui (n=1)	Faible	IV (comme Grazax)
	VYNDAQEL*	Amylose à transthyrétine	Faible	1 ^{er} intention	Non	Modéré	IV
2013	SIFROL	Syndrome idiopathique des jambes sans repos	Modéré à court terme	1 ^{er} intention	Non*	Modéré	IV
	MYOZYME*	Maladie de Pompe (forme tardive)	Modérée	1 ^{er} intention	Non	Faible	IV
	SOMAVERT*	Acromégalie	Modérée	3 ^{eme} intention	Non	Faible	IV
	TOVIAZ	Incontinence urinaire	Modérée	1 ^{ere} intention	Oui (mais moins bien tolérées)	Modéré	IV
	CERIS	Incontinence urinaire	Modérée	1 ^{ere} intention	Oui (mais moins bien tolérées)	Modéré	IV
	VESICARE	Incontinence urinaire	Modérée	1 ^{ere} intention	Oui (mais moins bien tolérées)	Modéré	IV

					tolérées)		
	ILUVIEN	Baisse acuité visuelle OMD lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante	Modérée	2eme intention	Non	Modéré	IV
	NEUPRO	Syndrome idiopathique des jambes sans repos	Modérée à court terme	1 ^{er} intention	Non**	Modéré	IV (comme Sifrol)
	SELINCRO	Réduction consommation d'alcool	faible	1ere intention	Non	Modéré	IV
2014	ADEMPAS*	HTP-TEC	Modérée	1ere intention	Non	Modéré	IV
	DEFITELIO*	Maladie veino-occlusive hépatique sévère (transplantation de cellules souches)	Modérée en l'absence de quantification précise et fiable	1ere intention	Non	Modéré	IV
	ZOSTAVAX	Prévention du zona	Modérée	Préventif	Non	Modéré	IV
2015	TRANSLARNA*	Dystrophie musculaire de Duchenne	Modérée		Non	Modéré	IV

(source : données internes HAS)

Parmi ceux-ci, 6 sont des médicaments orphelins et 3 médicaments sont inscrits uniquement sur la liste collectivité, sans renouvellement d'inscription prévue puisque seuls les médicaments inscrits en ville sont réévalués de manière quinquennale.

Alors que cette amélioration faible ne devrait pas se traduire, pour l'assurance maladie, par un delta de coût élevé par rapport à la situation actuelle (d'autant que d'autres avantages existent lorsqu'il s'agit de maladies orphelines), l'ASMR IV ouvre la voie à des demandes de prix élevés, lesquelles constituent une référence qui va servir de point de départ dès lors qu'apparaîtront sur le marché des produits un peu plus efficaces, avec un effet d'échelle de perroquet qui conduit à une augmentation rapide du prix à gain de santé équivalent.³⁰

✓ **Les arrivées de plus en plus précoces de certaines molécules**

La Commission de transparence est confrontée à un nombre croissant de médicaments qui arrivent à l'évaluation avec des données de plus en plus limitées et de plus en plus précoces. Elle doit donc se prononcer sur la valeur du produit dans un contexte d'incertitudes importantes sur les résultats cliniques. Cette tendance se développe et on constate des évolutions similaires à l'échelon européen dans le cadre des AMM conditionnelles et des adaptative pathways.

Le projet d'adaptative pathways a été initié en 2014. L'objectif est une mise à disposition précoce de médicaments en adaptant l'information sur le bénéfice/risque au fur et à mesure du process. En mai 2015, 34 dossiers avaient été soumis, dont 12 concernant des médicaments orphelins et 14 des médicaments du cancer. Dix candidats ont été retenus pour la première étape du processus.

³⁰ Dans le domaine du cancer, voir par exemple NBER working paper series - Pricing in the market for anticancer drugs -David H. Howard, Peter B. Bach, Ernst R. Berndt, Rena M. Conti - Working Paper 20867 - <http://www.nber.org/papers/w20867>. Cette étude montre une augmentation du prix par année de vie gagnée de 10% par an entre 1995 et 2013, en termes réels, pour les médicaments anti-cancéreux aux Etats-Unis.

✓ **Le cas des associations de médicaments**

Un premier cas de figure, qui est aujourd'hui rencontré régulièrement dans l'évaluation, est celui des associations fixes. Celles-ci peuvent avoir plusieurs avantages :

- ✓ simplifier le traitement (permettre l'administration en une prise de deux médicaments après échec d'une monothérapie),
- ✓ favoriser l'observance,
- ✓ réduire les coûts.

Mais dans la pratique, la HAS souligne également leurs inconvénients potentiels :

- ✓ risque de mésusage par l'utilisation d'emblée des associations fixes, alors qu'une monothérapie seule pourrait suffire ;
- ✓ une association fixe n'offre pas, malgré les différents dosages proposés, la même latitude d'adaptation posologique que les associations libres ;
- ✓ études de bioéquivalence ;
- ✓ absence de données cliniques qui démontreraient un intérêt en termes d'efficacité de l'association après échec des prises séparées ;
- ✓ pas de données d'observance, conséquences délétères en cas d'inobservance.

Ceci conduit la HAS à une doctrine (qu'il pourrait être souhaitable d'explicitier) qui conduit, en cas d'association fixe de deux médicaments, à attribuer un SMR identique par rapport à l'association libre, et une absence d'ASMR. Pour les associations fixes de trois médicaments, l'appréciation se fait au cas par cas, elle peut ne pas être recommandée lorsque des ajustements de doses sont nécessaires.

Au-delà des associations fixes, l'association de plusieurs médicaments est une configuration qui se présente de plus en plus fréquemment. Ces situations soulèvent des difficultés en termes d'évaluation, car elles conduisent à formuler un avis pour un médicament qui ne sera pris qu'en association avec d'autres, et avec des résultats éventuellement différents selon le médicament auquel il est associé.

3.5.2 Des avis à améliorer pour faciliter leur utilisation par le CEPS

La HAS a revu en 2013 le format des avis de la Commission de transparence afin d'en améliorer la lisibilité. Ils comportent notamment au début un résumé des principales conclusions, avec le(s) SMR et ASMR(s) attribués, la place dans la stratégie thérapeutique et d'éventuelles recommandations.

Néanmoins le contenu des avis peut encore être amélioré pour une utilisation optimale par le CEPS. Parmi les éléments qui peuvent parfois donner lieu à débat au sein des utilisateurs de l'évaluation, et pour lesquels une clarification apparaît nécessaire, figurent notamment :

- ✓ la question des comparateurs dans l'ASMR, qui aujourd'hui ne fait pas l'objet d'une explicitation claire (notion par exemple "d'ASMR dans la stratégie thérapeutique", choix du comparateur cliniquement pertinent,...),
- ✓ les choix méthodologiques à faire sur certains éléments, comme par exemple la durée de traitement (choix de la moyenne ou de la médiane en fonction de la distribution,...),
- ✓ la pertinence des paramètres retenus dans certaines pathologies pour mesurer la quantité d'effet quand il s'agit de résultats intermédiaires, leur validité internationale, leur caractère prédictif d'un résultat en termes de morbi-mortalité et l'explicitation de la quantité d'effet cliniquement pertinente,
- ✓ les prévalences et populations cibles pour lesquelles les fourchettes sont parfois très larges,
- ✓ etc.

Des compléments d'information pourraient également être utiles : les extensions d'indication prochaines lorsqu'elles sont prévisibles, le critère qu'il serait souhaitable de retenir dans le cadre d'un éventuel accord de partage des risques,...

3.5.3 Des enjeux de santé publique mal pris en compte aujourd'hui par le critère ISP

Comme on l'a vu *supra*, l'intérêt de santé publique, au sens de l'indicateur incorporé actuellement dans le SMR, n'est pas discriminant. Il est d'ailleurs rarement apprécié différemment de « pas d'intérêt de santé publique ».

En incluant ce critère dans le droit du remboursement, l'objectif était, selon Didier Tabuteau, « de donner un degré de liberté à l'autorité politique pour admettre au remboursement un médicament à l'efficacité modeste mais utile pour contribuer au développement d'une politique de santé publique, par exemple en matière de lutte contre le tabagisme ou l'alcoolisme »³¹. Dans les premières années suivant la réforme de 1999, l'intérêt de santé publique n'a été évalué que pour certains médicaments et sans que ce critère soit explicité. A la suite d'une réflexion menée entre 2000 et 2002 par la Direction Générale de la Santé pour proposer une définition plus précise de cette notion, un groupe de travail spécifique, a été constitué auprès de la Commission de la transparence pour « éclairer la commission, à la demande de son président, sur toute question relative à l'impact de santé publique des médicaments faisant l'objet d'un avis ou d'une action d'information de la part de la commission. » La composition de ce groupe, dit groupe ISP ou ISPEP (du fait de ses missions sur les études post-inscription), a été fixée par le ministre de la santé et de la protection sociale³². Il a précisé, à la demande de la DGS, une méthode d'évaluation de l'effet attendu (clinique et non clinique) en pratique réelle et à l'échelle populationnelle, qui devait compléter l'appréciation de l'intérêt clinique du médicament fondée sur les résultats des essais.

L'approche méthodologique a conduit à considérer qu'un médicament revêt un intérêt de santé publique :

- « - soit lorsqu'il contribue à améliorer notablement **l'état de santé de la population** générale,
- soit parce que, sans modifier sensiblement le niveau de l'état de santé de la population générale il répond à un **besoin de santé publique**,
- soit enfin parce qu'il permet de libérer des ressources qui peuvent être utilisées pour améliorer la santé de la population »³³ et qu'il a donc un **impact sur le système de santé**.

Une évaluation de l'ISP prenant en compte ces trois composantes a dès lors été incorporée à 'avis de la commission de la transparence pour la majorité des médicaments (inscriptions, extensions d'indication). Pour chacune d'entre elles, une méthode assez précise et quantifiée d'évaluation était proposée : ainsi l'évaluation de l'impact sur l'état de santé de la population générale en pratique réelle devait prendre en compte **le fardeau de santé publique** de la maladie estimé à partir de données épidémiologiques (prévalence, gravité), la **quantification de l'impact attendu** du médicament d'après les essais (y compris en prenant en compte la qualité de la démonstration), mais aussi **la transposabilité en vie**

³¹ Didier Tabuteau, « L'expert et la décision en santé publique », Les Tribunes de la santé 2010/2 (n° 27), p. 33-48.

³² Arrêté du 19 mai 2004 portant création d'un groupe de travail sur l'impact de santé publique des médicaments. JO du 10 juin 2004.

³³ Jacques Massol, Alain Puech, Jean-Pierre Boissel et les participants à la table ronde n° 7 de Giens XXII - Comment anticiper l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments ? *Thérapie* 2007 Septembre-October; 62 (5): 417-425. Repris dans : Guide pour l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments – groupe ISP ; 2008. Document non publié

réelle des résultats obtenus dans les études cliniques. La méthodologie est décrite plus en détail en Encadré 1.

Encadré 1 – Guide pour l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments – groupe ISP³⁴

Un médicament a un intérêt de santé publique (ISP) quand il rend un service à la collectivité :

- soit parce qu'il contribue à améliorer notablement **l'état de santé de la population générale** ; il a donc un impact sur cet état de santé (dimension quantitative) (ImSP). Il s'agit de l'impact en pratique réelle du médicament, il correspond à la modification de l'état de santé induite ou attendue de la part du médicament selon que l'on se place avant sa diffusion (lors de la première inscription sur la liste des spécialités remboursables) ou à distance de son inscription ;
- soit parce que, sans modifier sensiblement le niveau de l'état de santé de la population générale il répond à un **besoin de santé publique** (dimension qualitative) (RBSP),
- soit enfin parce qu'il permet de libérer des ressources qui peuvent être réallouées pour améliorer la santé de la population ; il a donc un **impact sur le système de santé** (dimension qualitative et/ou quantitative) (ImSS).

L'intérêt de santé publique est défini par l'équation suivante : $ISP = ImSP + RBSP + ImSS$

Intérêt de santé publique = impact sur la santé de la population générale (en pratique réelle) (ImSP)+ capacité de réponse à un besoin de santé publique (RBSP) + impact sur le système de soins (ImSS)

Une évaluation pertinente de l'ISP d'un médicament doit être fondée sur des données rendant compte des pratiques réelles et faire l'objet d'une révision périodique. Elle a donc lieu au moment de la première inscription (ISP attendu ou ISPa) et lors de la réinscription du médicament (ISP rendu ou ISPr ; dénommé aussi ISP réel ou réellement rendu). Ces deux ISP sont définis, de façon analogue, sur la base de l'équation précédente : $ISPa = ImSPa + RBSPa + ImSSa$, et $ISPr = ImSPr + RBSPr + ImSSr$.

1. L'impact du médicament sur l'état de santé de la population générale en pratique réelle (ImSPa)

=> Pour estimer l'importance de l'amélioration de l'état de santé induite ou attendue de la part d'un médicament, l'évaluation doit se fonder, autant que faire se peut, sur les critères directs suivants d'impact : la mortalité, la morbidité, les handicaps évités, l'amélioration (ou la détérioration) de la qualité de vie et de l'état de santé tel qu'il est perçu par le patient. L'impact (ImSPa) est le résultat de la combinaison de l'ensemble des effets tant positifs que négatifs du médicament sur la population lors de son utilisation en vie réelle.

=> L'impact est la résultante de l'effet du médicament sur la population traitée/cible/ générale (on parlera alors d'impact direct) et parfois sur la population non traitée (impact indirect) ; par exemple les accidents de la voie publique dus aux anxiolytiques ou la modification de l'épidémiologie des maladies dus aux vaccins. L'impact direct est lui-même, en théorie, la résultante de l'expression des effets bénéfiques et des effets indésirables du médicament sur la population traitée/cible.

=> On dispose rarement de la mesure directe de la variation du niveau d'état de santé induite par un médicament dans une population, et de la valeur résultant de l'expression des bénéfices et des risques dus à ce médicament (les effets bénéfiques et les effets indésirables étant généralement de nature différente). Il est néanmoins possible d'estimer la quantité de bénéfice à attendre d'un médicament à partir des résultats d'efficacité obtenus dans la population étudiée des essais cliniques, rapportée à une population cible théorique, puis la transposer dans un second temps à la population générale.

³⁴ Les éléments de l'encadré sont repris à partir de : Guide pour l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments – groupe ISP ; 2008. Document non publié

L'impact théorique sur la santé de la population générale est noté ImTh. L'impact attendu sur la santé de la population générale (ImSPa), aussi dénommé Impact attendu en pratique réelle, est la résultante de l'ImTh et de sa transposabilité : $ImSPa = ImTh + Transposabilité$.

L'évaluation de l'impact théorique prend en compte lui-même plusieurs éléments : les données épidémiologiques permettant d'estimer le fardeau de santé publique représenté par l'affection visée, la quantité et le type d'impact (mortalité, morbidité, handicap, qualité de vie...), la qualité de la démonstration : $ImTh = Fardeau + Taille\ de\ l'impact\ (critères\ d'impact,\ type\ d'impact,\ quantification\ de\ l'impact) + Qualité\ de\ la\ démonstration\ (qualité\ des\ critères,\ niveau\ de\ preuve\ de\ l'efficacité\ et\ de\ la\ tolérance...)$

La transposabilité est estimée à partir des réponses à un ensemble de questions :

- la capacité de repérage des patients à traiter et la fiabilité de ce repérage en pratique réelle ;
- la probabilité de prescriptions hors AMM, le risque d'un mésusage de la part des professionnels de santé (sur et sous prescriptions) ;
- les conséquences d'une inobservance du traitement ;
- les différences entre les conditions des essais et les conditions de la pratique clinique, et en particulier la représentativité des pratiques ou de la population étudiée par rapport à la population traitée. Outre les conditions de traitements, la transposabilité peut aussi être compromise si les caractéristiques des sujets qui ont été inclus dans les essais ne sont pas comparables à celles des sujets qui seront traités en vie réelle par le médicament, ou si les sujets auxquels le traitement est destiné ne sont pas (suffisamment) représentés dans les essais. C'est le cas par exemple des médicaments cardiovasculaires dont les essais ont souvent inclus peu de sujets âgés ou très âgés alors qu'ils constitueront la plus grande proportion des utilisateurs du médicament
- la place du médicament dans la stratégie thérapeutique. Les résultats dans la pratique réelle seront d'autant plus aléatoires que la place dans la stratégie sera mal codifiée ;
- la dépendance de l'effet du médicament selon le niveau de performance du système de soins qui ne permettrait pas de garantir le bénéfice prévu ou le même bénéfice sur tout le territoire.
- la durée de traitement différente en pratique réelle
- validité des comparateurs en termes de santé publique
- les critère(s) de jugement non pertinent(s) d'un point de vue de santé publique

Au regard des réponses apportées à ces questions, la transposabilité peut être considérée comme acceptable, ou non assurée avec perte d'effet attendue modérée ou importante.

2. La capacité attendue d'un médicament de répondre à un besoin de santé publique identifié (RBSPa)

Le besoin de santé publique est défini à partir de l'analyse périodique de l'état de santé de la population française et de la disponibilité ou non de stratégies de soins médicamenteuses ou non médicamenteuses efficaces pour traiter les affections ainsi que de leurs performances respectives.

Le besoin de santé publique renvoie aussi aux priorités de santé publique établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ou Plans nationaux gouvernementaux), ou aux priorités de la politique de santé du médicament (formes pédiatriques, médicaments orphelins).

3. L'impact attendu du médicament sur le système de santé (ImSSa)

L'ISP évalue enfin l'impact de l'arrivée d'un nouveau médicament sur le système de santé en anticipant les conséquences directes ou indirectes attendues de celui-ci sur les pratiques médicales, l'utilisation des services et la consommation de soins (mobilisation ou épargne de ressources humaines et/ou matérielles).

A l'issue de l'évaluation du médicament, indication par indication, et en prenant en compte les 3 dimensions mentionnées, un score d'ISP à quatre niveaux (absence, faible, modéré, important) est déterminé. Un impact négatif de santé publique peut également être considéré si les conditions anticipées d'utilisation du médicament sont amenées à compromettre son rapport bénéfice-risque.

Selon un bilan rétrospectif établi entre mai 2005 et avril 2010³⁵, le groupe ISPEP a considéré qu'en appliquant la méthodologie susmentionnée, il était possible de renseigner l'ISP, malgré des difficultés et des limites qui conduisent à ce que la majorité des médicaments évalués ne présente pas d'ISP ou un ISP faible. Les difficultés identifiées sont essentiellement inhérentes à l'insuffisance de données pertinentes disponibles au moment de l'inscription, à des problèmes fréquents de transposabilité des essais et à l'estimation de la taille de la population cible. Le groupe ISPEP a insisté sur la nécessité de réévaluer la prédiction de l'ISP dans le temps en fonction des nouvelles données en vie réelle collectées une fois le médicament disponible sur le marché.

Quelques réflexions complémentaires peuvent être formulées sur cette approche et sur l'expérience d'évaluation de l'ISP, dont on a vu qu'il était en pratique un critère peu discriminant dans l'admission au remboursement :

- ✓ l'application systématique de ce scoring éloigne l'ISP de son objectif initial qui était d'avoir, à la main du ministre, une capacité à faire valoir des priorités de politique publique, au-delà d'une évaluation par des experts de l'intérêt clinique du médicament³⁶.
- ✓ un certain nombre d'éléments jugés constitutifs de l'ISP sont déjà incorporés aujourd'hui dans l'évaluation de la Commission de la transparence : la population pouvant bénéficier du traitement (population cible), la quantité théorique d'effet, la qualité de la démonstration, mais aussi la pertinence clinique des résultats des essais et leur transposabilité en vie réelle entrent en ligne de compte dans le jugement sur l'intérêt du produit ;

Pour autant, au-delà des critères qui relèvent plutôt d'une approche individuelle du patient, (efficacité, tolérance, place dans la stratégie thérapeutique), prendre en compte la dimension de l'utilité collective dans les décisions relatives au remboursement (inclusion, conditions, encadrement...) apparaît parfaitement légitime. La Direction générale de la santé fait d'ailleurs valoir un certain nombre d'exemples où la prise en compte de l'intérêt de santé publique a pu expliquer une décision différente de ce à quoi conduirait naturellement l'évaluation médico-technique, et ce dans les deux sens, plus favorable ou plus défavorable (sans doute faudrait-il d'ailleurs parler plutôt d'impacts ou d'enjeux de santé publique que d'intérêt de santé publique).

Ces enjeux sont notamment liés aux anticipations sur l'usage qui sera fait en vie réelle du médicament : le risque par exemple qu'un nouveau produit déplace des traitements bien tolérés (exemple cité du rofécoxib³⁷), ou qu'il ait un effet d'éviction sur des politiques de prévention. A l'inverse, certains

³⁵ Patrick Maison, Laura Zanetti, Anne Solesse, Gilles Bouvenot, Jacques Massol, The ISPEP group of the French National Authority for Health. The public health benefit of medicines: How it has been assessed in France? The principles and results of five years' experience. Health Policy, Volume 112, Issue 3, October 2013, Pages 273-284

³⁶ Didier Tabuteau, dans l'article déjà cité, souligne d'ailleurs cette évolution qu'il considère comme une dérive de l'expertise scientifique, prenant le pas sur la décision politique : «La communauté des experts du médicament, dont les prérogatives reposaient sur l'algorithme de détermination du service médical rendu, s'est immédiatement emparée du critère d'« intérêt santé publique ». Un groupe de travail a été constitué et des critères techniques ont été élaborés. Le système d'expertise a inversé la logique du texte et accentué son emprise sur la procédure de remboursement des médicaments (...) ».

³⁷ Nom de marque Vioxx®. Cet anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des coxibs a été retiré du marché en 2004 à cause de problèmes liés à un risque accru d'infarctus du myocarde. La crainte que ce nouveau produit déplace des traitements bien tolérés avait conduit la DGS à retenir le remboursement du Vioxx® pendant 18 mois (jusqu'à la mise en place d'un programme de gestion adéquat) malgré une ASMR III.

traitements dont l'effet clinique est limité peuvent avoir un intérêt indirect : ainsi la buprénorphine a un impact clinique faible sur l'addiction, mais permet le contrôle de la prise en charge des toxicomanes en les réinsérant dans le système de santé, ce qui présente un intérêt de santé publique démontré (diminution de la transmission de vecteurs tels que le HIV et le VHC, fréquents dans cette population, et de celle de la criminalité importante en rapport avec cette toxicomanie). L'ISP tel qu'il est formalisé aujourd'hui ne semble pas totalement adapté pour documenter ces enjeux, qui concernent probablement un nombre limité de médicaments.

3.5.4 Une évaluation qui ne se traduit pas toujours dans les pratiques de prescription en vie réelle

Les évaluations de la commission de la transparence sont destinées à éclairer les pouvoirs publics sur des décisions concernant à la fois l'admission au remboursement et le prix, mais également à **éclairer les praticiens qui sont amenés à prescrire ces produits**. La HAS considère d'ailleurs qu'au travers du SMR et de l'ASMR, elle envoie un signal aux prescripteurs sur l'intérêt clinique du médicament et la valeur ajoutée par rapport à l'existant.

Ces signaux se traduisent-ils, dans les pratiques effectives, par un usage des médicaments conforme aux recommandations ?

Sans prétendre à une réponse exhaustive, un exemple étudié récemment par la CNAMTS montre que ce n'est pas toujours le cas.

Ainsi les gliptines sont une classe d'antidiabétiques oraux apparues dans les dernières années, qui ont bénéficié de prix et de cout de traitements très supérieurs aux traitements les plus anciens que sont la metformine et les sulfamides. Ces derniers restent les traitements de première ligne, l'ajout d'insuline devant être envisagé quand ces traitements sont d'efficacité insuffisante. Les gliptines sont des médicaments de troisième intention, en cas d'échec ou d'intolérance des thérapeutiques classiques.

Les produits concernés ont fait l'objet de SMR différenciés selon les indications de l'AMM, avec des SMR jugés insuffisants dans certains cas : pourtant on retrouve ces situations de prescriptions avec une fréquence non négligeable. Ainsi 8% des patients à qui une gliptine a été prescrite en 2013 avaient ce traitement en monothérapie ou en bithérapie en association avec l'insuline, alors que la HAS avait considéré que le service médical rendu était insuffisant dans ces situations³⁸.

3.5.5 Des difficultés qui se cumulent pour les produits ayant des SMR / ASMR multiples

L'évaluation étant faite par indication, un nombre non négligeable de produits ont plusieurs SMR et ASMR correspondant à des indications différentes (Tableau 13).

³⁸ Il faut noter également que 19% des patients ont eu une prescription non-conforme aux indications de l'AMM, soit 27% au total de prescriptions hors AMM ou hors indications thérapeutiques remboursables (SMRi). Source : Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016 (rapport sur les charges et produits).

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2016.pdf

**Tableau 13 – Analyse des médicaments évalués entre 2010 et 2014 et ayant obtenus des SMR multiples
(Source : Prismaccess - données à confirmer³⁹)**

	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de médicaments	131	176	141	93	105
Dont médicaments ayant					
1 SMR	85	115	85	51	79
2 SMR	32	29	31	18	14
3 SMR	11	17	8	12	3
4 SMR	3	10	8	6	3
5 SMR			4	2	4
6 SMR et plus		5	5	4	2
Total SMR attribués (= produits x indications)	194	301	257	181	161
Nb médicaments ayant plusieurs SMR	46	61	56	42	26
Nb médicaments ayant plusieurs SMR dont un SMRI	28	25	13	18	14

Cette configuration de multi-SMR soulève plusieurs difficultés :

- ✓ quand il y a plusieurs SMR dont un SMRI, le médicament est inscrit au remboursement en théorie uniquement dans certaines indications, mais la question se pose de l'application pratique de ces restrictions par le prescripteur et par le financeur ;
- ✓ quand il y a plusieurs SMR ouvrant tous droit au remboursement, le taux de remboursement est unique et fixé au niveau le plus élevé pour toutes les indications ;
- ✓ quand des SMR / ASMR très différents sont donnés pour des indications différentes, la question est celle des conditions de négociation du prix, qui est lui aussi unique.

C'est le cas par exemple pour :

- le nouvel antidiabétique oral (FORXIGA®, dapagliflozine) qui a obtenu en avril 2014, 4 niveaux de SMR (deux SMRi⁴⁰, le premier en monothérapie et le deuxième en association à la metformine et deux modérés) et une ASMR V.
- KINERET® (anakinra) ayant deux indications dans deux pathologies différentes et qui a obtenu :
 - SMR important / ASMR II, en septembre 2014, dans les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), avec une population cible de 200 patients,
 - SMR faible / ASMR V, en octobre 2013, dans la polyarthrite rhumatoïde avec une population cible de plus de 10 000 patients
- MYOZYME® (Alpha-glucosidase), médicament orphelin ayant deux indications dans deux formes de la même pathologie et qui a obtenu :

³⁹ Note de lecture : l'analyse réalisée par Prismaccess est différente de celle réalisée dans les rapports d'activité de la HAS sur 2 dimensions :

- la période d'étude : la base Prismaccess prend en compte la date de l'avis, alors que la HAS utilise celle de la transmission au CEPS
- le champ : la base Prismaccess se base sur des médicaments, alors que la HAS se base sur des avis (un même médicament pouvant avoir plusieurs avis rendus dans la même année)

⁴⁰ En raison d'une moindre efficacité et d'une moins bonne qualité de la démonstration par rapport aux comparateurs.

- SMR important /ASMR II, en septembre 2006, dans la forme précoce de la maladie de Pompe, avec une population cible de 20 patients,
 - SMR faible / ASMR IV, en juin 2010, dans la forme tardive de la maladie de Pompe avec une population cible de 150 patients
- AFINITOR® (évérolimus), médicament orphelin ayant 3 indications dans 3 pathologies différentes et qui a obtenu :
 - SMR important/ASMR IV, en janvier 2010, dans le cancer du rein, avec une population cible de 2760 patients,
 - SMR important/ASMR IV, en mars 2012, dans la tumeur endocrine du pancréas, avec une population cible de 150 patients,
 - SMR faible/ASMR V, en avril 2013, dans le cancer du sein avec une population cible de 1100 à 1330 patients,

3.6 Une surveillance et une évaluation du médicament en vie réelle insuffisantes

Les développements qui précèdent concernent l'évaluation au moment de l'inscription au remboursement. Mais les résultats obtenus dans les essais cliniques ne sont pas totalement transposables, on le sait, lorsque le médicament est utilisé en pratique courante, dans des populations non sélectionnées, avec des problèmes d'observance, des indications élargies, etc.

Il est donc essentiel de surveiller l'usage du médicament en vie réelle et, dans un certain nombre de cas, de valider dans la vie courante les bénéfices observés dans des conditions expérimentales. Toutes les institutions sont intéressées à un meilleur suivi post-inscription au titre de leurs compétences propres : sécurité sanitaire pour l'ANSM, réévaluation pour la HAS, renégociation du prix et accords de performance pour le CEPS, contrôle du mésusage et promotion d'une prescription efficiente pour la CNAMTS.

Les tendances actuelles - arrivées précoces de produits après des phases 2, adaptive pathways, faibles niveau de preuve du fait de petites populations dans les essais (médicaments orphelins, thérapies ciblées...) - ne font que renforcer cette nécessité d'un suivi attentif des bénéfices et des risques des médicaments en vie réelle.

Or de ce point de vue, et la mission n'est pas la première à poser ce diagnostic, la France est mal équipée, malgré les atouts dont elle dispose.

Les institutions interviennent de manière séquentielle et cloisonnée à différentes étapes de la vie du médicament.

Au cours de la vie du médicament, différentes institutions se succèdent qui ont chacune une responsabilité : l'ANSM (AMM), la HAS (évaluation pré-inscription), le CEPS (fixation des prix), la CNAMTS (surveillance de l'usage, du moins pour les médicaments délivrés en ville - d'autres institutions intervenant pour les médicaments délivrés en hospitalisation)⁴¹.

Il en résulte un certain cloisonnement dans les processus de travail, par exemple :

- jusqu'à récemment la HAS n'avait pas les données issues de la phase ATU au moment où elle évaluait le médicament ;
- réciproquement, elle ne fait pas référence, dans ses avis, à la position et au vote de l'ANSM à l'EMA lors de l'obtention de l'AMM ;
- pendant longtemps la HAS et le CEPS ont commandité des études post-inscription de façon autonome ;
- la CNAMTS utilise certes les avis de CT pour définir les cibles de ses actions de gestion du risque, notamment quand un médicament présente des risques de mésusage importants, mais il n'y a pas de procédure systématique d'analyse des prescriptions, ni d'échange avec la HAS sur les résultats dans la perspective des réévaluations / réinscriptions.

Il y a eu néanmoins des rapprochements dans les années récentes (entre la HAS et le CEPS pour les études post-inscription, ou entre l'ANSM et la CNAMTS pour construire un programme d'études conjoint à partir du SNIIRAM pour surveiller les conditions de prescription et l'impact de certains produits).

⁴¹ La séquence ainsi décrite se réfère surtout à la période autour de l'inscription : la HAS a bien sûr clairement compétence également pour la réévaluation quinquennale, et le CEPS pour la révision des prix tout au long de la vie des produits.

Il y a notamment peu d'articulation organisée, aujourd'hui, entre le processus d'admission au remboursement et l'usage du médicament en vie réelle.

Or comme on l'a vu, dans la pratique, rien n'assure que les conditions dans lesquelles la Commission de la transparence estime que le médicament devrait être prescrit, et qu'elle spécifie dans ses avis, se traduisent dans les pratiques effectives. Et de fait, des exemples comme celui des gliptines, cité plus haut, montrent que les indications thérapeutiques remboursables ne sont pas respectées, dans une proportion des prescriptions (8%) qui n'est pas négligeable (sans parler des prescriptions hors AMM dans ce cas, plus nombreuses encore). Une autre étude récente sur les anti-TNF montre également que les prescripteurs s'affranchissent, dans une large proportion, des recommandations de la HAS concernant les conditions de prescriptions de ces médicaments et leur place dans la stratégie thérapeutique⁴².

Dans un certain nombre de pays, lorsqu'arrivent sur le marché des produits coûteux, pour lesquels la prescription est encadrée, et/ou des produits dont il est important de documenter l'usage et les bénéfices en vie réelle, des dispositifs de surveillance (tels que des registres) sont mis en place, qui poursuivent le double objectif de vérifier la conformité de la prescription avec les règles édictées par l'autorité sanitaire (respect des indications, des populations-cibles,...) et de recueillir des données observationnelles qui, si elles n'ont pas la valeur des essais randomisés, apportent néanmoins des informations complémentaires sur les résultats des traitements (78 registres étaient ainsi en place en Italie fin 2011).

Ce type de dispositif manque en France. Le contrat de bon usage à l'hôpital ne permet pas de remonter et de consolider les informations au niveau du patient. Les analyses de l'assurance maladie sur la prescription en médecine de ville sont faites *a posteriori*, et constatent certaines dérives (cf exemples ci-dessus) sur lesquelles il est très difficile d'agir une fois qu'elles sont constituées. Il n'y a pas de recueil d'information permettant d'emblée, pour un ensemble de produits pour lesquels cela apparaît nécessaire, de documenter de manière systématique l'utilisation en vie réelle (caractéristiques des patients, durées de traitement, indications,...) et/ou les effets (efficacité / tolérance).

Les résultats des études post-inscription (EPI) demandées au moment de l'inscription au remboursement du médicament⁴³ ne sont souvent disponibles que dans des délais longs. La moitié des spécialités réexaminées entre 2009 et 2014 et pour lesquelles il y avait une demande d'EPI ont été réévaluées avant d'avoir les résultats de l'étude. Leurs résultats sont jugés dans un certain nombre de cas insatisfaisants en termes de qualité et de représentativité, compte tenu des difficultés de recueil des données par les prescripteurs. Il est vrai que la multiplicité des objectifs poursuivis par ces études et la lourdeur en découlant ont sans doute également, dans le passé, rendu difficile leur réalisation.

Les orientations prises récemment - limiter le nombre d'objectifs, développer les études sur base de données, inciter le recours aux cohortes déjà existantes et aux partenariats, coordonner les demandes - sont positives, mais sans doute est-il possible de les pousser plus loin avec une politique plus volontariste.

D'autres rapports ont d'ailleurs déjà souligné cette insuffisance.

⁴² Source : Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016 (rapport sur les charges et produits).

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2016.pdf

⁴³ 91 demandes d'EPI ont été faites entre 2009 et 2014, dont 90% pour des inscriptions ou des extensions d'indication), à l'initiative de la Commission de la Transparence (dans 80% des cas), du CEPS ou de la DGS. Depuis 2013 les études sont menées en coordination entre la HAS et le CEPS. 50% des études incluent dans leurs objectifs la conformation de l'impact sur la morbi-mortalité, 50% la tolérance, 80% les conditions de prescription et/ou d'utilisation. Source : présentation de la HAS dans le cadre de l'IFIS en juillet 2015

Ainsi le rapport récent de Bernard Bégaud et Dominique Costagliola⁴⁴ critique la faiblesse actuelle de la connaissance et des études d'usage, qui ne permettent pas d'avoir une vision d'ensemble au-delà de travaux ponctuels : « *Malgré la politique d'ouverture donnant, depuis 6 ans, beaucoup plus facilement accès aux données des bases de l'Assurance Maladie (mise à disposition facilitée de l'échantillon EGB, possibilité, sous certaines conditions, d'accéder aux données du SNIIRAM, etc.), la France reste encore très en retard, par rapport aux pays d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord, vis-à-vis du croisement des sources de données (absence de base de données renseignant sur les motifs d'usage et les principales caractéristiques permettant de juger du bien-fondé d'une prescription) et, surtout, du partenariat avec le monde de la recherche.* »

Ils soulignent que cette insuffisance est d'autant plus préjudiciable que les prescriptions inappropriées et l'usage irrationnel des médicaments, s'ils ne sont pas l'apanage de la France, apparaissent particulièrement répandus dans notre pays. Ce rapport conclut que « *pour les principales classes de médicaments pour lesquelles on dispose de données comparatives, la France apparaît à chaque fois comme le pays le plus fort consommateur et celui dans lequel la prescription semble le plus fréquemment s'éloigner des recommandations et des données de la science* »

Le rapport propose notamment la mise en place d'une plate-forme organisant et facilitant l'accès, pour les autorités sanitaires et les chercheurs (dont le rôle d'appui méthodologique et de lanceurs d'alerte est essentiel), aux différentes sources de données en santé pertinentes en ce domaine.

L'initiative prise par l'ANSM pour financer des équipes de recherche sur un programme de travaux de pharmaco-vigilance va dans ce sens. Son partenariat avec la Cnamts lui a aussi permis de monter en puissance sur l'utilisation de données médico-administratives qui peuvent être parfois suffisantes pour évaluer les impacts d'un produit en termes de bénéfices et des risques. Mais une plus grande mutualisation des forces permettrait d'envisager des projets plus ambitieux.

⁴⁴ Bégaud B., Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France – 2013

Deuxième partie - Pistes de réflexion et propositions

La Ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes a souhaité que la mission s'attache à :

« - dresser un état des lieux des difficultés actuelles rencontrées lors de l'évaluation des produits de santé ;

- proposer des options d'évolution des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix des produits de santé, l'évaluation comparative ainsi que la médico-économie devant être au centre des réflexions ;

- détailler les conséquences attendues en termes d'organisation et de gouvernance des différents acteurs impliqués dans ces questions ;

- évaluer les différentes modalités de financement qui pourraient être mises en œuvre pour permettre une juste rémunération des industriels de santé, tout en assurant le respect des engagements pris dans le cadre de la programmation pluriannuelle des dépenses de santé. »

Les difficultés actuelles rencontrées lors de l'évaluation ont été analysées dans la partie 3 *supra*. La présente partie formule un certain nombre de propositions, de pistes de réflexion et de scénarios d'évolution possibles pour répondre à ces difficultés et aux enjeux actuels et futurs.

Un premier volet des propositions concerne les **options d'évolution des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix** des produits de santé (partie 1).

Des propositions complémentaires, dont certaines mériteraient des investigations complémentaires pour être précisées, concernent le **processus d'évaluation : délais, modalités de fonctionnement** des commissions et **livrables** (partie 2) et **le suivi et l'évaluation en vie réelle** (partie 3).

Sur la question **des prix et du financement de l'innovation**, pour différentes raisons explicitées plus loin, la mission n'a pas formulé de propositions opérationnelles ; la partie 4 développe néanmoins des réflexions issues de l'expérience internationale et esquisse des directions de travail possibles avec des travaux complémentaires à poursuivre.

1 LES CRITERES D'ADMISSION AU REMBOURSEMENT ET DE NEGOCIATION DES PRIX

1.1 Rappel des éléments de diagnostic

Il faut en préliminaire, avant de mettre en avant les faiblesses du système d'évaluation actuel, en rappeler les forces :

- le processus d'évaluation par le SMR et l'ASMR qui fonctionne depuis une quinzaine d'années remplit son rôle, il est bien rodé et approprié par les acteurs, la Commission de la transparence est reconnue pour son expertise même si ses avis peuvent toujours, et c'est normal, être contestés par les uns ou les autres ;
- avec l'ajout d'une dimension médico-économique pour les médicaments présumés innovants et coûteux, la pratique française rejoint celle de beaucoup d'autres pays dans lesquelles on considère ce rapport coût-efficacité comme un critère de jugement ; cette nouvelle activité a été menée à bien de manière méthodologiquement rigoureuse et dans le respect des délais ;
- au total, la HAS remplit son rôle d'organisme de *health technology assessment* comme d'autres agences et instances de même nature dans d'autres systèmes de santé ;
- et globalement, ce processus d'évaluation ainsi que des dispositifs spécifiques (ATU, post-ATU,...) permettent une bonne accessibilité de la population française aux médicaments nouveaux dès lors qu'ils présentent une réelle valeur ajoutée pour les patients.

Le processus d'évaluation rencontre cependant aujourd'hui un certain nombre de difficultés :

- Le SMR est surtout tiré par l'efficacité et la tolérance, ce qui prête le flanc à l'accusation de « doubler l'AMM »⁴⁵.
- Il est largement comparatif et a donc tendance à recouper l'ASMR, ce qui est source de confusion et aboutit à un système difficilement lisible.
- Il conduit de fait à fixer des niveaux de remboursement en fonction d'un jugement relatif, ce qui est discutable du point de vue de la logique de prise en charge.
- L'évaluation de la valeur ajoutée du médicament (ASMR) est peu explicite dans ses critères, ce qui pose des problèmes de reproductibilité, de lisibilité et de stabilité de la doctrine.
- L'évaluation est difficile pour certains produits arrivant avec un potentiel, mais mal démontré et à confirmer, et les perspectives pour les années futures laissent penser que ce type de situation pourrait être rencontré de façon plus fréquente.
- La place de l'évaluation médico-économique n'est pas clairement positionnée dans le processus et son utilité est contestée par certains.
- Le CEPS rencontre parfois des difficultés dans l'utilisation des avis de la CT pour la négociation des prix, ainsi que dans l'utilisation des avis de la CEESP.
- Le nombre de produits avec indications et des SMR / ASMR multiples augmente.
- Il y a souvent besoin d'une réévaluation de groupes de médicaments, dans le cadre d'une réflexion d'ensemble sur la stratégie thérapeutique, que ne permet pas la réévaluation produit par produit.

⁴⁵ Le rapport de l'IGAS sur l'index thérapeutique relatif note ainsi que « il apparaît souvent difficile de situer le SMR par rapport à l'AMM, dont l'évaluation est en partie refaite par la CT », et que « décharger la CT de l'évaluation du rapport efficacité - sécurité apparaît souhaitable et réalisable. Elle est en effet aujourd'hui peu éloignée de l'évaluation du rapport bénéfices-risques de l'AMM ». Source : Muriel Dahan. Révision des critères d'évaluation des produits en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie - Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS. Rapport IGAS, octobre 2013.

1.2 Faire évoluer le couple SMR / ASMR : plusieurs scénarios envisageables

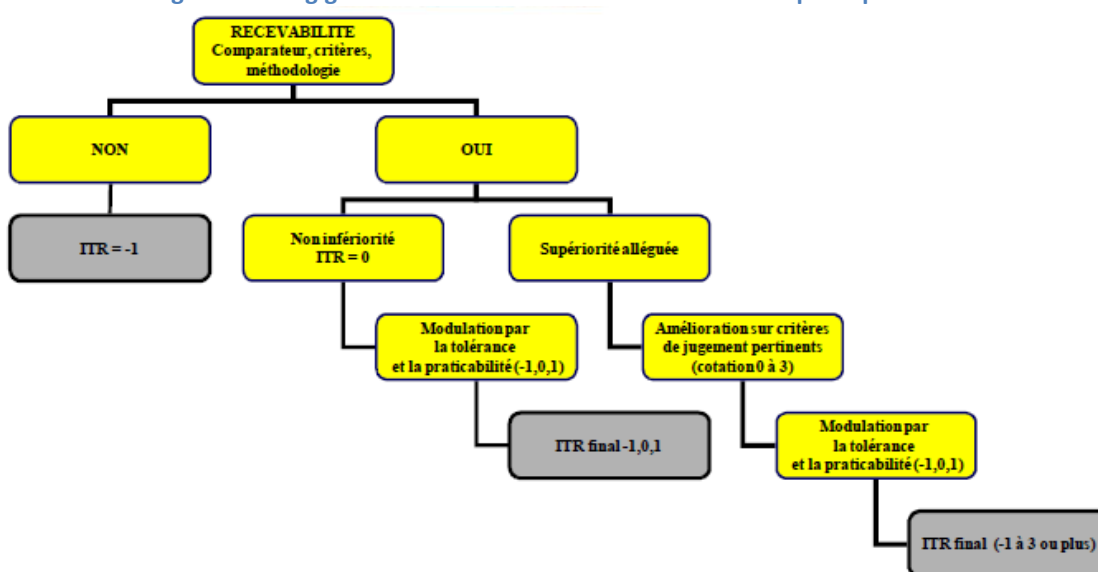
1.2.1 Les propositions de la HAS et les questions qu'elles soulèvent

- ✓ Une première proposition de la HAS pour faire évoluer le système : l'ITR

La HAS a élaboré en 2012 une proposition pour refonder le dispositif d'évaluation, qui est pour partie à l'origine de cette mission.

La proposition était de remplacer le SMR et l'ASMR par un indicateur unique, l'index thérapeutique relatif (ITR) : indicateur d'emblée comparatif (comparaison au meilleur traitement disponible), basé sur un raisonnement séquentiel intégrant d'abord la recevabilité méthodologique, puis l'efficacité, la tolérance et la praticabilité, avec une forme de quantification à chaque étape :

Figure 14 – Logigramme de détermination de l'Index thérapeutique relatif



A l'issue de cet algorithme, l'ITR obtenu permettait de classer les produits en cinq niveaux, auxquels la HAS proposait de lier à la fois le prix et le niveau de remboursement (Tableau 14) :

Tableau 14 – Correspondance ITR – niveau de remboursement et de prix selon la proposition de la HAS

ITR		Remboursement	Prix
-1	-Inférieur au comparateur pertinent -Comparateur non pertinent -Méthodologie inacceptable -Absence de preuve	AUCUN	Sans objet
0	Non infériorité vis-à-vis du comparateur pertinent	identique	Article R163-5
1	-Amélioration minimale -Amélioration des conditions d'utilisation avec impact sur la prise en charge de patients et non-infériorité versus comparateur.	identique	Fixation selon Accord cadre
2	Amélioration modérée	identique	Fixation selon Accord cadre
>ou = 3	Amélioration majeure	Identique ou majoré	Fixation selon Accord cadre

L'évolution proposée par la HAS de remplacer le SMR et l'ASMR par un critère unique, l'ITR, apporte, par rapport aux problématiques évoquées ci-dessus, un certain nombre de réponses :

- elle va jusqu'au bout de la logique de convergence entre le SMR et l'ASMR en les fusionnant ;
- en se situant dans une perspective d'emblée comparative, elle se démarque de l'AMM et de la confusion avec le rapport bénéfice / risque ;
- en explicitant les dimensions prises en compte dans l'ITR et en les quantifiant pour aboutir à un score selon un enchaînement logique standardisé, elle répond à l'objectif d'accroître la transparence, la rigueur, la reproductibilité des évaluations.

Cette proposition s'inscrit en outre dans une réflexion des agences de *Health Technology Assessment* (HTA) en Europe sur les critères et méthodes d'évaluation des médicaments en vue du remboursement (groupe de travail du réseau *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), au pilotage duquel la HAS a d'ailleurs participé), qui convergent vers une approche comparative (Relative Effectiveness Assessment - REA) et un corpus de recommandations méthodologiques.

Cette proposition d'ITR a fait depuis lors l'objet de tests menés par les industriels et la Commission de la transparence, qui ont mis en évidence des difficultés d'application, puis d'une mission d'appui réalisée par l'IGAS. Le rapport rendu par Muriel Dahan dans ce cadre en octobre 2013, tout en soulignant la qualité de la démarche et en souscrivant globalement à l'évolution vers une approche d'emblée comparative et un critère unique, a formulé un certain nombre de réserves sur la faisabilité et la méthodologie, jugeant notamment :

- que l'ITR n'était pas adapté à toutes les situations,
- qu'il relevait d'une démarche trop rigide (critères de recevabilité trop stricts, démarche séquentielle ne laissant pas assez de place à la modulation et aux débats d'experts),
- qu'il devait être enrichi d'autres items.

Les réflexions recueillies au cours de la mission vont également dans le sens d'une certaine réserve vis-à-vis de l'aspect « algorithme séquentiel », jugé un peu trop mécanique pour rendre compte de l'exercice de synthèse opéré par les membres de la Commission de la transparence sur un ensemble de critères de jugement. En revanche, l'objectif demeure d'explicitier 1) ces critères de jugement et 2) sinon une quantification, du moins une gradation en fonction des résultats obtenus sur ces critères, plus clairement qu'aujourd'hui, pour assurer la rigueur et la reproductibilité des évaluations, et de ce point de vue l'ITR constitue une première démarche à poursuivre.

✓ **Un indicateur unique soulève la question des critères de remboursement**

Que ce soit ou non sous la forme de l'ITR, la HAS reste très attachée à l'idée d'une évolution vers un critère unique comparatif, une « ASMR revisitée » (quelle que soit son appellation), pour les raisons indiquées plus haut : le raisonnement de la Commission est nécessairement comparatif d'emblée, y compris pour le jugement sur le SMR, et cette approche comparative est celle que toutes les agences de HTA européenne développent.

La question est : peut-on, avec un seul critère, répondre aux trois questions que doit éclairer l'évaluation :

- Le médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale ?
- A quel taux ?
- A quel prix ?

Cette question en amène évidemment une autre : quels sont les critères qui doivent présider à l'admission au remboursement et à la fixation des taux de remboursement ? Car d'une certaine manière, la proposition de la HAS de faire disparaître le SMR en ne retenant qu'un critère comparatif oblige à se poser plus explicitement cette question.

Les critères conduisant à un SMRI, donc une **non admission au remboursement**, sont assez clairs aujourd'hui ; un produit n'est pas remboursé si, pour une prise en charge par la collectivité, son efficacité est trop faible, ou sans pertinence clinique, ou si elle est inférieure à ce qui existe déjà ou moins pertinente cliniquement, ou si sa tolérance est moins bonne, ou que l'un ou l'autre de ces items sont moins bien démontrés⁴⁶. Ce jugement sur l'efficacité prend en compte le contexte de gravité de la pathologie (un effet faible dans une pathologie très grave sera considéré différemment que s'il s'agit d'une pathologie bénigne), et de couverture du besoin (une efficacité faible peut constituer un progrès dans une maladie qui ne dispose d'aucun traitement)⁴⁷.

La question est plus complexe pour la fixation des **taux de remboursement**.

Aujourd'hui, on l'a vu, le taux de remboursement est essentiellement déterminé par l'intérêt thérapeutique (efficacité/tolérance) du produit : un médicament dont le rapport efficacité/tolérance est faible (exemple : anti-Alzheimer), ou plus faible que d'autres (exemple : anti-H2 versus IPP, dabigatran *versus* autres AOD,...) est moins bien remboursé. Il s'agit d'un taux théorique, le taux réel de remboursement pouvant être plus élevé si le patient est en ALD. On peut se poser la question de la cohérence d'un système de remboursement construit ainsi au fil des évaluations (*cf* partie 3.2).

On pourrait imaginer des critères plus absolus que relatifs : la gravité de la pathologie, la visée du traitement (thérapeutique / symptomatique), la classe thérapeutique,... Il est difficile de ce point de vue de se référer à des exemples étrangers, car il existe très peu d'exemples de systèmes de remboursement dans lesquels les taux sont différenciés par type de médicament (Encadré 2) : la France apparaît à cet égard assez spécifique.

Encadré 2 – Les systèmes de remboursement des médicaments

Il existe à l'étranger très peu d'exemples de systèmes de remboursement dans lesquels les taux sont différenciés par type de médicament. Au sein de l'OCDE, il semble que seuls la Belgique, le Portugal et la Hongrie soient dans ce cas.

En Belgique, le niveau de remboursement varie selon la catégorie du produit définie en fonction de la gravité de la pathologie et de la visée (thérapeutique / symptomatique), et même de l'indication. La catégorie A (médicaments d'importance vitale) est remboursée à 100%, la catégorie B (les médicaments importants sur le plan thérapeutique : exemple antibiotiques) ont un ticket modérateur de 25% (plafonné à 11,30€), les autres catégories (médicaments agissant sur les symptômes, certains vaccins, contraceptifs) peuvent avoir des tickets modérateurs élevés (jusqu'à 80%), et il y a explicitement une catégorie D non remboursée (la plupart des analgésiques, certains calmants et somnifères, la plupart des vitamines, les médicaments contre les vertiges, les varices...). Le rattachement d'un nouveau médicament à une catégorie se fait par analogie avec les produits existants.

Au Portugal : les classes de médicaments pour des pathologies graves sont remboursées à 100%, les autres médicaments sont remboursés à des taux variables en fonction de l'efficacité : ce pourrait donc être un système proche du nôtre. En Hongrie, au-delà des médicaments d'importance vitale remboursés à 100%, les taux de ticket modérateur varient selon la gravité de la pathologie. Ces deux exemples resteraient néanmoins à expertiser plus précisément.

⁴⁶ Remarque : des médicaments qui ont un moins bon rapport efficacité / tolérance que des thérapies existantes peuvent malgré tout être admis au remboursement en restreignant leur usage aux seules populations intolérantes aux autres traitements, en échappement, en nième intention...

⁴⁷ Ces situations sont d'ailleurs décrites dans la doctrine de la HAS.

Dans la grande majorité des pays, les taux de remboursement ne varient pas selon les médicaments, mais selon d'autres critères. Par exemple en Suède les premiers 122 € sont à la charge du patient, puis le taux de remboursement augmente par palier et lorsque la dépense totale a atteint 244 € sur les 12 derniers mois, le patient bénéficie d'une prise en charge à 100%.

En tout état de cause, il n'appartient pas à la mission de définir ces critères de niveau de prise en charge, qui relèvent de choix de politique publique. En revanche, les critères d'évaluation doivent être conçus en rapport avec ces choix.

Ainsi, un critère unique comparatif (donc un équivalent ASMR) ne peut pas permettre de fixer, par lui-même, un taux de remboursement : rappelons qu'aujourd'hui 85% sont des ASMR V, pour 80% de SMR importants (conduisant à un taux de remboursement de 65%). La seule possibilité est dans ce cas de définir un taux en référence au(x) comparateur(s). C'est d'ailleurs le schéma proposé par la HAS qui envisage un niveau de remboursement identique à celui du comparateur, voire majoré si le produit présente une amélioration majeure (Tableau 14). Indépendamment de la faisabilité technique d'un tel schéma (voir plus loin partie 1.2.4), il faut avoir conscience qu'il implique un changement des règles de détermination des taux de remboursement par rapport à la situation actuelle.

Une autre option est de fonder la décision du niveau de prise en charge sur un autre critère que la valeur ajoutée du produit, comme la classe thérapeutique ou la gravité de la maladie. Là encore il s'agit de choix collectifs et de politique publique qui ne relèvent pas de la mission.

Enfin une option plus radicale consiste, si la logique de détermination de taux différenciés (65%/30%/15%) ne peut pas être explicitée de manière claire, à évoluer vers un taux unique de remboursement comme c'est le cas dans la quasi-totalité des pays (tout en maintenant évidemment les autres mécanismes qui ne sont pas propres au médicament : ALD,...).

A l'inverse, l'option qui entraîne le moins de bouleversement consiste à maintenir les 3 taux et à garder le SMR comme critère pour définir ces taux.

Ceci a donc conduit à la mission à envisager plusieurs scénarios :

- un scénario de réforme qui maintient les deux indicateurs en les faisant évoluer (1.2.2),
- un scénario d'évolution vers un taux de remboursement unique et un indicateur unique comparatif (1.2.3),
- un scénario d'indicateur unique comparatif avec maintien de taux multiples, selon deux hypothèses (1.2.4).

Au-delà de l'aspect SMR / ASMR, les propositions concernent également l'articulation avec l'évaluation médico-économique, des modalités spécifiques d'inscription au remboursement dans des situations d'incertitude ainsi que la transcription de l'évaluation dans les prescriptions en vie réelle. Ces propositions sont abordées dans les parties suivantes.

1.2.2 Scénario 1 : simplification et clarification des critères avec maintien de deux indicateurs

L'évaluation médico-technique du médicament donne lieu à deux cotations, le SMR et la VTR.

✓ **un SMR (service médical rendu) avec des critères clarifiés et simplifiés**

Le SMR continue à servir à l'admission au remboursement et à la fixation du taux, avec la cotation actuelle (important / modéré / faible) mais **ses critères sont clarifiés et simplifiés**. Il prend en compte :

- **l'efficacité et la tolérance du produit** : quantité d'effet (efficacité thérapeutique / effets indésirables) au regard des autres thérapies disponibles, pertinence clinique du résultat obtenu en termes d'efficacité, qualité de la démonstration de ces résultats, transposabilité attendue en vie réelle,

ces éléments devant être appréciés en prenant en compte :

- **la couverture du besoin**, c'est-à-dire les autres thérapies disponibles, et la place du produit dans la stratégie thérapeutique,
- **la gravité de la maladie**.

Le SMR ainsi défini reflète la façon dont la CT raisonne effectivement aujourd'hui pour qualifier le médicament. Il ne tient plus compte de la visée du médicament (thérapeutique, symptomatique,...) qui n'a pas de caractère réellement discriminant.

Le critère de la gravité de la maladie est conservé en ce qu'il conduit à moduler le jugement sur l'efficacité / tolérance.

L'intérêt de santé publique (ISP), on l'a vu, est peu discriminant aujourd'hui dans l'élaboration du jugement de la CT, mais il reste vrai que les arguments pour rembourser ou non un produit vont au-delà de son intérêt thérapeutique pour le patient individuel. Des exemples ont été donnés plus haut (partie 3.5.3), qui peuvent d'ailleurs aller dans les deux sens : un médicament peut être utile pour des politiques de santé publique malgré une efficacité faible, mais un médicament efficace peut aussi avoir des impacts négatifs en population, du fait des risques de mésusage ou de déplacement d'autres traitements. C'est d'ailleurs pourquoi il serait préférable de parler d'impacts de santé publique que d'intérêt de santé publique.

Garder **l'impact de santé publique** comme une composante du SMR permet, même si son poids est faible dans le jugement de la commission de la transparence au regard des qualités intrinsèques du produit, de le pondérer de manière plus importante au moment de la décision ministérielle d'admission au remboursement. Encore faut-il, pour que ce critère soit utile et réponde aux préoccupations de la Direction Générale de la Santé :

- bien sélectionner les produits pour lesquels ces impacts de santé publique doivent être documentés (on pourrait imaginer que la DGS en fasse la demande à la HAS dans un délai rapide après le dépôt du dossier par l'industriel),
- retravailler la grille d'analyse de façon à ce que les éclairages donnés au Ministre correspondent bien aux besoins : les travaux du groupe ISPEP sont une base de départ, mais la DGS doit aussi faire des propositions, à partir des difficultés qu'elle a pu rencontrer sur des exemples concrets, sur les dimensions qu'elle voudrait voir documentées.

Il serait aussi possible de documenter ces impacts de santé publique, de manière littéraire, séparément du SMR, l'idée étant toujours que le Ministre puisse pondérer cette dimension par rapport aux critères plus techniques et individuels.

✓ **Une nouvelle version d'ASMR renommée en VTR (Valeur Thérapeutique Relative)**

Il est proposé de rebaptiser l'amélioration du service médical rendu (ASMR) en valeur thérapeutique relative (VTR)⁴⁸. Au-delà du souhait de différencier deux acronymes dont la proximité augmente le risque de confusion et de se rapprocher des appellations souvent utilisées dans les autres pays, la VTR présente des évolutions par rapport à l'ASMR actuelle : un score resserré, des critères mieux explicités et une utilisation en réévaluation comme en primo-inscription.

- Un **score resserré**, avec 4 niveaux au lieu de 5 actuellement : VTR majeure, importante, mineure, pas d'amélioration.

Les deux niveaux « majeure » et « importante » recouvriraient les 3 premiers niveaux actuels d'ASMR (I,II et III). La HAS estime en effet qu'il est parfois difficile de différencier, notamment entre les niveaux II et III. Une autre option pourrait consister à regrouper les ASMR I et II, qui sont très peu nombreux, et débat est encore ouvert sur ce point ; l'aspect essentiel est que le nombre actuel de niveaux est trop élevé pour qu'ils puissent être facilement différenciés.⁴⁹

- Des **critères explicités** selon une démarche qui va moins loin que l'ITR, mais qui s'en inspire.

Ces critères sont :

- la quantité d'effet par rapport au comparateur : efficacité, tolérance,
- la pertinence clinique de ces effets,
- la qualité de la démonstration (critères de jugement, utilisation d'un comparateur pertinent dans les essais),
- les avantages non cliniques (praticabilité), qu'il convient d'explicitier plus précisément,
- la couverture du besoin.

Si l'aspect séquentiel et algorithmique de l'ITR apparaît à beaucoup comme difficile d'usage, la démarche qui consiste à expliciter l'évaluation sur ces critères et leur prise en compte dans la gradation finale reste justifiée et doit être poursuivie. La HAS devrait donc être missionnée pour prolonger le travail réalisé antérieurement pour élaborer l'ITR, et aboutir dans les six prochains mois à une grille de correspondance entre les niveaux de VTR et l'évaluation des différents critères. La question de savoir si l'aspect « semi-quantitatif » doit être conservé est à débattre, l'essentiel étant d'améliorer la lisibilité, la transparence et la reproductibilité des évaluations grâce à un ensemble de règles explicites.

- Une **utilisation en primo-inscription comme en réévaluation**.

La VTR sera utilisée en primo-inscription mais aussi en réévaluation.

L'objectif serait par ailleurs d'aller de plus en plus vers une logique de réévaluations par classe (ou par indication ou groupe de produits), plutôt que de réévaluations par produits à l'occasion des renouvellements. Réévaluer par classe permet en effet de positionner les médicaments les uns par rapport aux autres et de resituer la place de chacun dans la stratégie thérapeutique. Une réflexion complémentaire est cependant nécessaire pour expertiser dans le détail les modalités pratiques et les conséquences potentielles d'une telle évolution.

⁴⁸ Des appellations alternatives pourraient être adoptées, certaines avaient été proposées par la mission IGAS : Intérêt thérapeutique relatif (ITR), Valeur thérapeutique ajoutée (VTA), Amélioration thérapeutique relative (ATR).

⁴⁹ Une répartition en 3 niveaux de progrès (majeur / significatif / mineur) est d'ailleurs utilisée par d'autres pays comme l'Allemagne ou l'Italie. D'autres (Belgique, Pays-Bas) distinguent simplement deux cas (progrès thérapeutique ou non).

1.2.3 Scénario 2 : évolution vers un taux de remboursement unique et un critère d'évaluation unique

Le scénario précédent permet un certain nombre de progrès : simplification et clarification du SMR, explicitation des critères comparatifs, utilisation de ce critère pour des réévaluations réalisées par groupes de produits.

Il ne répond pas, en revanche, à la critique sur la cohérence discutable d'un système dans lequel les niveaux de remboursement sont fixés en fonction d'un jugement relatif et confondus avec le signal envoyé aux prescripteurs. Il maintient un doublon de cotation SMR / VTR avec des critères de jugement très proches. Il ne correspond pas au souhait de la HAS d'évoluer vers un indicateur unique et de s'inscrire, comme le font les autres pays, dans une approche d'emblée comparative qui se positionne clairement par rapport à l'AMM.

Pour répondre à ces difficultés, le schéma le plus rationnel consiste à évoluer vers un taux unique de remboursement, taux unique qui est d'ailleurs la règle dans le reste du système d'assurance maladie, pour les soins, les dispositifs médicaux,... et qui est la situation rencontrée dans la très grande majorité des autres pays.

Ceci n'empêche pas que continuent à s'appliquer les règles de prises en charge qui dépendent de la situation du patient ou de sa pathologie (ALD,...) et qui conduisent à effacer sa participation financière pour un ensemble de médicaments.

S'il n'y a plus qu'un seul taux, la nécessité du SMR disparaît, la Commission de la Transparence n'ayant plus qu'à répondre aux deux questions : faut-il rembourser ce médicament, et quelle est sa valeur ajoutée par rapport à ce qui existe ?

On peut avoir un schéma dans lequel ces deux éléments sont retracés au sein d'un indicateur unique, la Valeur thérapeutique relative, qui pourrait prendre les modalités suivantes : VTR majeure, VTR importante, VTR mineure, équivalence (pas d'amélioration), VTR conduisant à un avis de non remboursement⁵⁰.

La difficulté d'un tel scénario réside évidemment dans ses conséquences financières, pour l'assurance maladie obligatoire, pour les complémentaires et pour les usagers.

S'il n'entre pas dans les objectifs de la mission de proposer des économies en tant que telles pour l'AMO, il serait à l'inverse irréaliste de proposer une solution qui entraînerait des dépenses supplémentaires, à un moment où la tenue d'objectifs financiers de plus en plus contraints est très difficile. Il est donc par hypothèse inenvisageable d'aligner l'ensemble des médicaments sur le taux le plus élevé de 65%, ce qui dégraderait les comptes de l'assurance maladie et constituerait un effet d'aubaine pour les complémentaires.

Une solution pourrait consister à procéder en deux étapes :

- réévaluer les médicaments à SMR faible qui deviendraient soit remboursés à 30%, soit non remboursés ; à l'issue de cette première étape il n'y aurait plus que deux taux, 65% et 30% ;
- fusionner les deux taux en un seul, qui devra être estimé plus précisément à l'issue de la première étape pour respecter la neutralité financière, mais qui pourrait se situer autour de 60%.

⁵⁰ On peut aussi, même si c'est une différence un peu formelle, avoir un schéma où la décision de la CT s'organise avec d'abord une réponse à la question « rembourse-t-on ? », et ne donne une VTR qui donne un niveau de valeur que si la réponse est positive.

Pour la première étape, on pourrait imaginer une mise en œuvre très progressive, qui consisterait à supprimer le remboursement 15% sur le flux des nouveaux médicaments, et à revoir le stock des médicaments à SMR faible au gré des réévaluations (en les reclassant en SMR modéré-30% ou SMRi-non remboursement).

1.2.4 Scénario 3 : critère d'évaluation unique avec taux différenciés

Si la perspective d'évoluer vers un taux unique n'était pas retenue, il convient de se demander s'il l'on peut malgré tout évoluer vers un critère d'évaluation unique (VTR) en gardant la possibilité de fixer des taux différenciés.

On peut concevoir deux schémas qui répondent à ce double objectif.

✓ **Choix du taux en fonction d'un critère externe**

La première possibilité est de fixer le taux en fonction de critères externes : taux par classe de médicaments ou taux en fonction de la gravité de la pathologie (c'est le cas semble-t-il en Belgique, où le taux de remboursement peut d'ailleurs être différent selon l'indication du médicament).

Cette deuxième option est celle privilégiée par la mission d'appui de l'IGAS sur l'ITR, qui propose de différencier le taux de remboursement selon le caractère habituel de gravité, considérant que « l'application de taux différenciés paraît tout à fait légitime s'agissant de la distinction entre la prise en charge de pathologies lourdes, présentant un caractère habituel de gravité, ou de symptomatologies sévères et celles de maladies moins graves ».

Le lien entre taux et gravité est d'ailleurs prévu dans les textes actuels, puisque l'article R322-1 du code de la sécurité sociale prévoit que les médicaments « principalement destinés au traitement des troubles ou affections sans caractère habituel de gravité » sont remboursés à 30%, que leur SMR soit important ou modéré⁵¹.

Il apparaît cependant qu'en pratique, séparer les pathologies en trois catégories fonction de leur niveau de gravité est un exercice difficile. La HAS considère en tout cas être dans l'impossibilité d'établir de telles listes.

✓ **Choix du taux en fonction du comparateur (proposition ITR)**

La deuxième hypothèse rejoint la proposition faite par la HAS sur l'ITR : le taux de remboursement d'un nouveau médicament évalué est le même que celui de son comparateur. Par exemple, si un nouvel antidiabétique arrive sur le marché, il est comparé aux antidiabétiques déjà disponibles, qui sont remboursés à 65% : soit il est considéré comme globalement moins bon que ce qui existe et n'est pas remboursé, soit il est remboursé à 65%, éventuellement pour une catégorie de population restreinte (ce n'est pas le cas aujourd'hui, cf partie 3.2.1).

⁵¹ Article R322-1 du code de la sécurité sociale :

« La participation de l'assuré prévue au I de l'article L. 322-2 est fixée par le conseil de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie dans les limites suivantes :

...

6° De 70 à 75 % pour les médicaments principalement destinés au traitement des troubles ou affections sans caractère habituel de gravité et pour les médicaments dont le service médical rendu, tel que défini au I de l'article R. 163-3, a été classé comme modéré en application du 6° de l'article R. 163-18, ainsi que pour l'honoraire de dispensation prévu au 7° de l'article L. 162-16-1 et y afférent ; »

Cette règle paraît, à tout prendre, plus cohérente que la pratique actuelle, et plus simple. Elle aboutirait plus ou moins à des taux par classe de médicaments. Son application est cependant susceptible de poser problème dans un certain nombre de cas : par exemple lorsqu'il existe plusieurs comparateurs avec des taux de remboursement différents (puisque, comme on l'a vu, les mêmes classes comportent maintenant des produits avec plusieurs taux théoriques, fixés en fonction de leur SMR), ou lorsqu'il n'y a pas de comparateur, ... La HAS a recensé ces cas de figure pouvant soulever des difficultés en les illustrant à partir d'exemples récents (Encadré 1).

Il apparaît possible, dans beaucoup de ces situations cas, de définir une règle de choix complémentaire pour lever l'ambiguïté :

- le cas qui sera rencontré le plus fréquemment est celui des comparateurs multiples à taux différents. Cette situation est en général liée au fait que pour certains médicaments, le SMR a été dégradé (en primo-inscription ou en réévaluation) par rapport à des produits déjà utilisés dans la pathologie, du fait d'une efficacité faible, ou d'une faiblesse de démonstration de cette efficacité, ou de problèmes de tolérance. La dégradation s'accompagne d'ailleurs souvent d'une restriction dans la stratégie thérapeutique (2eme intention). Dans ce cas on pourrait considérer que le comparateur pertinent est celui des produits utilisés dans la stratégie de référence, et non celui des produits dont le SMR a été dégradé par rapport à ces derniers ;

- dans les autres cas (médicament orphelin, RTU, dispositif médical,...), la proposition de taux pourrait prendre en compte la gravité de la pathologie. Il s'agirait dans ce cas d'un critère complémentaire, qui ne jouerait que par exception, à la différence du schéma précédent. Dans tous les exemples cités dans l'encadré, le degré de gravité des pathologies conduirait à proposer un taux de remboursement de 65% (voire 100%⁵²).

Les tests de faisabilité technique réalisés par la HAS sur des cas existants permettent donc de penser qu'il est possible de définir un ensemble de règles satisfaisant l'exigence de la directive transparence de « critères objectifs et vérifiables ». Un test en vraie grandeur pendant une période de quelques mois, sur l'ensemble des médicaments arrivant en évaluation serait nécessaire pour le confirmer et pour établir ces règles de manière non ambiguë.

Outre sa faisabilité technique, la coexistence de ce scénario avec un stock de médicaments ayant obtenu des taux de remboursement en fonction d'une autre méthode (taux dérivé du niveau de SMR), et les conditions de gestion de ce stock ce doivent faire aussi l'objet d'une expertise juridique et économique plus poussée. Un alignement serait à prévoir, et son impact financier n'est pas clair (ce serait probablement un surcoût, du fait que des produits voient leur SMR dégradés aujourd'hui du fait de leur moins bonne efficacité/tolérance). Comment effectuer cet alignement, quelle phase de transition (méthodologie, durée...) ?

Encadré 3 – Faisabilité technique de la fixation du taux selon les comparateurs

Situations pouvant poser problème

La HAS a recensé, à partir d'exemples récents, un certain nombre de situations dans lesquelles la règle « fixation du taux au même niveau que celui du comparateur » soulève des difficultés d'application :

⁵² Il serait souhaitable par ailleurs de mieux préciser les règles qui doivent conduire la HAS à proposer un remboursement à 100% au titre de l'article R322-2 du code de la sécurité sociale (avec dans un certain nombre de cas une superposition avec le principe général d'exonération du ticket modérateur pour la pathologie).

Situations dans lesquelles la fixation du taux selon le comparateur peut poser problème		Exemples
1. Absence de comparateur cliniquement pertinent (*)	Médicament orphelin	KALYDECO® dans la mucoviscidose
	Dernière ligne en oncologie	STIVARGA® dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
	Comparateur hors AMM	FAMPYRA® dans la sclérose en plaques
	Le groupe de comparateur n'a pas d'autres comparateurs que les médicaments du groupe	Anti-Arthrosiques d'Action Lente (AASAL)
2. Le comparateur est en RTU		SYLVANT®
3. Le comparateur est un dispositif médical		HYALGAN® dans gonarthrose
4. Il existe plusieurs comparateurs avec des taux différents	Polyarthrite rhumatoïde	Comparateurs : Biothérapie (SMR important) KINERET® (SMR faible)
	Cancer du sein, récepteurs hormonaux négatifs, en association à trastuzumab	Comparateurs : TYVERB® (SMR modéré) XELODA® et KADCYLA® (SMR important)
	Cancer du rein 1ere ligne	Comparateurs : VOTRIENT® (SMR modéré) SUTENT®, AVASTIN® + IFN α (SMR important)
	Kératoses actiniques	Comparateurs : METVIXIA® (modéré) EFFALA® (important)
	Autres : NACO, diabétologie ...	
5. Le comparateur de l'étude clinique n'est pas optimal		ZYDELIG® dans la leucémie lymphoïde chronique

(*) Le(s) comparateur(s) cliniquement pertinent(s) du médicament évalué concerne(nt) les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.



En conclusion de cette partie sur le devenir du SMR et de l'ASMR :

La faisabilité de ces trois scénarios, leurs avantages et leurs inconvénients doivent être encore approfondis. Ils soulèvent des questions (faut-il plusieurs niveaux de remboursement, comment les fixer ?) qui relèvent de choix de politique publique sur lesquels la mission n'a pas à se prononcer. L'objectif est simplement de mettre en évidence que des évolutions des modalités d'évaluation qui semblent techniques, et qui paraissent plutôt logiques (comme le fait de simplifier le système en passant à un seul critère comparatif), supposent en réalité en amont une réflexion sur les modalités de remboursement.

Le premier scénario permet d'enregistrer des progrès en termes de simplification et de lisibilité du système sans en bouleverser l'architecture générale, et a donc l'avantage de pouvoir être mis en place rapidement. Il a d'ailleurs vocation à être complété par des propositions qui sont en facteur commun des différents scénarios (cf *infra*) et qui concernent l'évaluation médico-économique, l'évaluation de médicaments dont l'intérêt est encore mal démontré et la traduction de l'évaluation dans les pratiques de prescription et de remboursement. Il pourrait être considéré éventuellement comme une première étape.

Le scénario 2 emporte une évolution plus radicale avec l'évolution vers un taux unique de remboursement et la fusion du SMR et de l'ASMR, et implique le coût de transition le plus élevé. En revanche la logique et la cohérence du remboursement en sortiraient renforcés, avec un système d'évaluation plus simple, plus lisible et plus en ligne avec les pratiques des autres pays.

Le scénario 3 pourrait constituer une évolution intermédiaire. Il a pour avantage de concilier l'existence de plusieurs taux de remboursement avec le principe d'un indicateur unique, et apparaît faisable techniquement, au vu des premiers tests effectués, si le principe retenu est de fixer un taux identique à celui du comparateur et moyennant quelques règles de choix complémentaires lorsque ce principe ne peut s'appliquer sans ambiguïté. Ceci suppose néanmoins d'acter un changement de principe par rapport à la situation actuelle, de vérifier l'applicabilité de la méthode par un test prospectif en vraie grandeur et d'expertiser sur le plan juridique et économique les conditions de gestion du stock, dont les taux ont été fixés sur des bases différentes de la situation actuelle.

1.3 Consolider l'évaluation médico-économique et accroître son utilisation raisonnée

Le souhait du législateur a été, lorsque le médicament revendique un certain niveau de progrès thérapeutique et que l'impact sur les dépenses d'assurance maladie est significatif, d'ajouter à l'évaluation médico-technique une évaluation médico-économique permettant d'estimer le rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus du médicament, en comparaison avec les alternatives existantes.

Cette démarche est à l'œuvre dans de nombreux pays. Le rapport rendu en 2011 pour le European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) dans le cadre de l'élaboration de recommandations scientifiques pour améliorer l'évaluation de l'efficacité relative (relative effectiveness assessment, REA) indique que 90% des pays qui ont participé à l'étude (soit l'Europe + USA, Canada, Australie, Nouvelle Zélande) utilisent une notion de rapport coût-efficacité dans leur évaluation⁵³. Une étude de l'OCDE publiée en 2012, et qui a analysé en détail les pratiques d'évaluation dans 14 pays, rapportent que 10 d'entre eux utilisent l'évaluation médico-économique parmi leurs critères d'admission au remboursement⁵⁴.

Le modèle qui est souvent mis en avant dans le débat sur l'évaluation médico-économique est le modèle anglais, mis en place avec le National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Le Ministère de la santé anglais a fait de l'évaluation économique son principe fondateur pour l'admission au remboursement, en fixant une limite du ratio coût-utilité au-delà de laquelle le produit n'est pas accepté, ce ratio pouvant s'exprimer comme le prix additionnel à payer pour une année de vie supplémentaire (en pondérant par la qualité de cette durée de vie gagnée). NICE a fixé ce ratio maximum à 20 000 à 30 000 £. Au-delà, il estime que la valeur du produit est insuffisante au regard du prix demandé, et que les ressources du *National Health Service* seraient mieux employées ailleurs, car pour le même montant de ressources on pourrait avoir des gains de santé supérieurs. Tel est en substance le raisonnement à la base de cette doctrine.

En fait, l'Angleterre est assez unique dans cette utilisation très stricte de l'évaluation médico-économique ; dans la plupart des pays, l'évaluation médico-économique est utilisée complémentairement à d'autres critères, elle n'est pas systématique, elle n'est pas dominante dans la décision : elle constitue pour les décideurs, qui ont des ressources limitées et doivent faire des choix, une information complémentaire utile. Elle est d'ailleurs utilisée, d'après l'étude de l'OCDE, pour les décisions de remboursement mais aussi pour la détermination des prix. Peu de pays ont, comme le NICE, des seuils explicites au-delà desquels ils rejettent les produits, et lorsqu'elles existent, ces valeurs de référence sont souvent indicatives et les décisions peuvent s'en affranchir⁵⁵. Le modèle du NICE de « l'évaluation – couperet », qui suscite beaucoup de débats en France et agit comme un repoussoir, est donc en fin de compte assez minoritaire⁵⁶.

⁵³ EUnetHTA - Relative Effectiveness Assessment (REA) of Pharmaceuticals - Background Review – Final version – juillet 2011 -

<http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Final%20version%20of%20Background%20Review%20on%20Relative%20Effectiveness%20Assessment%20Appendix.pdf>

⁵⁴ Paris, V. and A. Belloni (2013), "Value in Pharmaceutical Pricing", OECD Health Working Papers, No. 63, OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>

⁵⁵ Ces valeurs peuvent d'ailleurs être variables selon les pathologies. NICE a par exemple un seuil plus élevé pour les traitements qui apportent une survie pour des patients en fin de vie (£50,000 au lieu de £20,000 à £30,000/QALY dans le cas général).

⁵⁶ Au demeurant, même l'Angleterre ne va pas jusqu'au bout de la logique qu'elle a elle-même instituée. Outre un seuil plus élevé pour les traitements en fin de vie, les molécules innovantes en oncologie bénéficient d'un

Dans la démarche française, l'efficacité est un élément d'appréciation dans un ensemble de dimensions (comme c'est d'ailleurs le cas dans beaucoup de pays), et l'évaluation médico-économique a vocation à apporter une information complémentaire utile dans la négociation du prix, en mettant en évidence son rapport avec la valeur ajoutée du médicament.

Dans un contexte où la pression croissante sur les dépenses oblige à plus de rationalité et de transparence dans les choix, l'évaluation médico-économique est d'ailleurs appelée à se développer plus largement que dans le seul domaine du médicament : la mission IGAS qui a rendu récemment un rapport sur l'évaluation médico-économique en santé propose d'ailleurs de « développer l'utilisation de l'évaluation médico-économique dans le champ des recommandations de pratique clinique, dans la définition des parcours de soins, des stratégies de santé et de l'organisation des soins »⁵⁷.

Dans le secteur des produits de santé, l'évaluation médico-économique apporte, par sa formalisation, des enseignements complémentaires précieux sur la comparaison entre différentes sous-populations, ou sur les éléments d'incertitude qui pèsent le plus dans la modélisation des résultats cliniques et économiques, ce qui peut permettre de flécher les éléments à collecter prioritairement dans les études en vie réelle. L'OCDE note d'ailleurs que les pays utilisant l'évaluation économique sont plus sensibles aux incertitudes sur les résultats de santé ou les coûts, et suggère que ceci peut être lié au formalisme de la présentation des analyses de sensibilité dans les évaluations économiques, qui conduit les décideurs à en prendre davantage conscience.

L'évaluation économique répond également à une partie des questions posées par l'intérêt de santé publique, notamment la question des impacts anticipés sur le système de soins, qui font partie de l'évaluation (notamment, par exemple, les gains possibles en matière d'hospitalisation).

Sa place dans le processus doit donc être consolidée, tout en confirmant le choix de ne pas en faire un critère binaire d'inclusion dans le panier de soins sur la base d'un seuil prédéterminé.

Un certain nombre d'évolutions sont ainsi proposées pour **asseoir la démarche**, mais aussi pour permettre une meilleure appropriation par les utilisateurs de ces travaux :

- ✓ **Sortir de la seule critique méthodologique et aller progressivement vers un jugement sur l'efficacité**

On l'a vu dans la partie consacrée au diagnostic, dans deux tiers des cas la CEESP a des réserves sur la méthodologie employée, et dans près d'un tiers des cas des réserves majeures, qui invalident les résultats et empêchent donc de porter un jugement sur le ratio différentiel coût – résultats (RDCR). Si cette situation devait perdurer, elle poserait effectivement au bout d'un temps la question de l'utilité de ce travail supplémentaire demandé aux industriels et à la HAS.

L'objectif doit être de tendre vers un jugement sur l'efficacité, même si ce jugement reste qualitatif en fonction de fourchettes larges (très efficace, peu efficace,...), et de constituer progressivement des valeurs de référence de rapports coût-efficacité, qui permettront aux décideurs de situer les innovations arrivant sur le marché par rapport aux thérapeutiques existantes.

Cette proposition rejoint l'orientation de la mission IGAS sur l'évaluation médico-économique en santé : « Cette recherche [d'un consentement collectif au financement des interventions en santé] devra

financement spécifique avec le Cancer Drugs Fund, les médicaments orphelins relèvent de critères de décision spécifiques ; et d'autre part, les anglais utilisent aussi l'évaluation médico-économique pour négocier les prix et les conditions financières lorsque les produits dépassent le seuil d'efficacité, pour arriver à les admettre tout de même au remboursement, dans le cadre de « Patient access schemes ».

⁵⁷ Marine Jeantet, Alain Lopez. Evaluation médico-économique en santé. Rapport IGAS, Décembre 2014.

s'appuyer sur l'emploi d'un référentiel pour l'interprétation des résultats des évaluations... 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 évaluées afin de faire émerger des valeurs de référence ».

Progressivement, l'avis rendu au CEPS devra ainsi permettre de situer le médicament dans une grande classe de ratios d'efficience, en croisant cette information avec le degré d'incertitude entourant l'évaluation de cette efficience, là aussi apprécié à grands traits, ces deux éléments résumant les enseignements principaux de l'évaluation médico-économique pour donner au CEPS, en complément de l'évaluation médicale détaillée, toute l'information utile à la conduite de la négociation sur le prix.

✓ **En faire un instrument opérationnel pour le CEPS**

La première condition pour que les avis soient mieux utilisés est qu'ils soient rédigés dans un langage clair et accessible. Toute discipline a son jargon, et les économistes n'échappent pas à la règle. S'y ajoute sans doute le souhait, dans une période où l'évaluation médico-économique est une pratique encore émergente, qui se fait une place dans un environnement essentiellement médical, de montrer qu'il s'agit d'une démarche scientifique. Mais il faut dépasser cette étape, et d'autant plus si on veut que les acteurs se l'approprient. Veiller à la clarté de l'expression du résultat final est donc très important.

Evidemment, du côté du CEPS, l'adjonction d'une compétence économique serait aussi utile pour qu'il puisse tirer tous les enseignements de ces avis.

Il est nécessaire également que le CEPS puisse, au cours de la négociation, réestimer le RDCR (ratio différentiel coût résultat) en fonction de différentes hypothèses de prix. Or aujourd'hui le RDCR est estimé sur la base du prix revendiqué par l'industriel, avec des fourchettes très resserrées autour de ce prix. Il faut donc élargir la gamme de prix qu'utilise l'industriel dans son modèle de manière à inclure dans ses simulations, de manière quasi systématique, le point de sortie CEPS.

Enfin, il serait logique de construire progressivement une doctrine sur la manière de prendre en compte le rapport-coût efficacité dans la négociation des prix. La mission n'a pas fait de proposition sur ce point, dans la mesure où il est discuté dans le cadre de la renégociation de l'accord cadre.

✓ **Compléter l'efficience avec l'impact budgétaire**

Compléter le RDCR par une analyse de l'impact budgétaire, dimension qui n'est pas couverte aujourd'hui, apparaît aujourd'hui comme une nécessité, comme l'a montré l'arrivée des antiviraux d'action directe dans l'hépatite C. Les évaluations médico-économiques menées dans les différents pays ont conduit à considérer ces traitements comme efficaces (exemple de l'avis du NICE publié le 23 juillet 2015, pour consultation, dans lequel il recommande le remboursement d'Harvoni®) : en revanche, compte tenu des effectifs de population en jeu, l'impact financier sur le système est tel qu'il est nécessaire de l'anticiper et de maîtriser le rythme de diffusion des traitements.

✓ **Publier les avis**

Peu d'avis d'efficience sont publiés aujourd'hui. Il est vrai qu'ils sont établis sur la base des prix revendiqués, qui ne seront pas le prix final. Ils donnent donc un signal erroné sur le niveau d'efficience.

Si les fourchettes autour du prix revendiqué permettent d'inclure le prix facial négocié par le CEPS, rien ne s'oppose à la publication des avis d'efficience. Cette publication, qui est d'ailleurs prévue par les textes (Article R161-71-1), participe d'une volonté de transparence qui est au cœur de l'évaluation médico-économique, laquelle a pour objet d'éclairer le décideur public, mais aussi le citoyen, sur les conséquences des choix effectués. Le délai de publication serait à définir.

✓ **Mettre en œuvre l'évaluation dans le cas des réinscriptions et envisager d'élargir le champ à certaines ASMR IV revendiquées**

Jusqu'à présent la HAS n'a réalisé des évaluations médico-économiques, pour l'essentiel, qu'en primo-inscription. Elles seraient particulièrement utiles également en réévaluation / réinscription, l'efficacité pouvant alors être constatée sur données réelles et non pas modélisée *ex ante* comme c'est le cas aujourd'hui.

L'extension du champ à certaines ASMR IV revendiquées dont l'enjeu financier global pour le système est élevé (avec un seuil de chiffre d'affaires à définir) pourrait être aussi considéré.

Il faut néanmoins prendre garde à ce que le médicament n'absorbe pas la totalité des ressources de la HAS en matière d'évaluation économique, et veiller à équilibrer les moyens à consacrer à secteur et à l'évaluation médico-économique des stratégies diagnostiques et thérapeutiques les plus efficaces (en application de l'article 35 du projet de loi de santé), ainsi qu'aux stratégies de prévention, domaine dans lequel cette analyse comparée de l'efficacité de stratégies alternatives serait particulièrement utile. Une démarche de priorisation et de programmation prenant en compte l'ensemble des besoins d'évaluation économique est nécessaire à cet égard.

✓ **Favoriser un travail commun CT – CEESP**

Pour les produits faisant l'objet d'une évaluation médico-économique, une partie du travail (l'analyse critique des essais cliniques) est faite par les services de la HAS à la fois pour la CT et pour la CEESP, comme le note le rapport de l'IGAS sur l'évaluation médico-économique : « *La logique voudrait que l'évaluation de l'efficacité clinique précède l'évaluation de l'efficacité. 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 faite, avant l'instruction en CT. Cela conduit à des travaux partiellement redondants inutilement consommateurs de ressources qui sont rares.* »⁵⁸.

Une plus grande coordination en amont du débat dans les deux commissions est donc nécessaire, tant pour des raisons de moyens et que de cohérence (harmonisation des pratiques, par exemple sur le choix des comparateurs, etc). Des modalités d'échanges structurées entre les services, des réunions de bureau communes entre les deux commissions pourraient y contribuer.

La question pourrait se poser d'une fusion des deux processus (et donc des deux commissions) : à ce stade, cette option ne paraît pas opportune à la mission. Le risque n'est pas tant d'ailleurs de voir l'évaluation médico-économique prendre le pas sur l'évaluation médico-technique (comme le craignent certains acteurs) qu'à l'inverse, comme le formule l'IGAS, « *de voir les approches économiques étouffées au sein d'une commission plus large dominée par l'importance à accorder à l'efficacité clinique du produit* » (et ce d'autant plus que l'expertise économique devrait en principe irriguer toutes les commissions médicales de la HAS).

Améliorer la coordination et favoriser un travail commun, éventuellement réunir dans un même document les deux avis si ce n'est pas générateur de délais supplémentaires, constituent d'ores et déjà un progrès pour optimiser les ressources et garantir la cohérence du jugement exprimé par la HAS.

⁵⁸ Marine Jeantet, Alain Lopez. Evaluation médico-économique en santé. Rapport IGAS, Décembre 2014.

1.4 Envisager un mécanisme de remboursement temporaire

Comme cela a été souligné dans la partie 3, le service d'évaluation médicale de la HAS et la Commission de la Transparence se trouvent confrontés à l'arrivée de produits dont l'effet est modeste, ou mal démontré, ou pour lesquels des doutes existent sur la pertinence clinique de ce résultat et le gain réel pour les patients. Mais dans des pathologies graves, pour lesquelles il n'y a pas d'alternative disponible, il apparaît difficile de priver les patients d'une perspective, même incertaine, d'une amélioration possible.

Ces situations pourraient être amenées à se multiplier dans l'avenir. Avec les thérapies ciblées, les populations des essais sont plus limitées, les niveaux de preuve moins élevés. Les autorisations de mise sur le marché tendent à être plus précoces, sans attendre les résultats de phase 3, l'évaluation se poursuivant après l'AMM lors de l'utilisation en vie réelle. On recourt aujourd'hui à des dispositifs d'AMM conditionnelles ou « d'adaptive pathways » (dont l'objectif est une mise à disposition précoce de médicaments en adaptant l'information sur le bénéfice/risque au fur et à mesure du process). Les médicaments sont donc évalués avec une incertitude plus importante sur les résultats cliniques – et d'autant plus encore sur leurs résultats en vie réelle, au-delà des essais.

Pour répondre à cette difficulté, il pourrait être envisagé de créer un dispositif de remboursement temporaire, pour une durée limitée, durant laquelle seraient collectées des données cliniques et médico-économiques qui permettraient à la HAS, à l'issue de la période, d'affermir son jugement et d'évaluer si la promesse est réellement tenue.

Les produits concernés devraient être sélectionnés par la Commission de la Transparence sur la base de conditions d'entrée strictes, *a priori* :

- une maladie grave, pour un médicament ayant une population unique⁵⁹,
- un besoin médical non couvert (absence d'alternative),
- des données cliniques incomplètes et / ou une efficacité mal démontrée, mais l'effet observé semble susceptible de représenter un intérêt clinique,
- des données permettant de lever les incertitudes accessibles à moyen terme (<5 ans),
- un coût du traitement par patient et par année élevé.

Le remboursement serait octroyé pour une durée limitée définie par la HAS, non renouvelable. Si au bout de cette période les données nécessaires à la réévaluation n'étaient pas collectées, le remboursement devrait automatiquement être interrompu. En effet aujourd'hui force est de constater que la Commission de la Transparence a des difficultés à recevoir effectivement les résultats des études post-AMM qu'elle demande aux laboratoires de réaliser.

Les modalités opérationnelles de mise en place d'un tel dispositif restent à expertiser de façon plus approfondie.

⁵⁹ L'INCA a fait valoir (cf contribution en fin de rapport) que cette condition excluait les médicaments anticancéreux, qui pourraient relever de ce dispositif. Au vu de l'expérience sur la prescription de produits ayant des indications multiples (cf partie 1.5 *infra*), il paraît cependant difficile en pratique de gérer l'appartenance d'un même médicament à des régimes de remboursement différents selon les indications.

1.5 Etudier les possibilités de mieux différencier les prises en charge selon les indications et les sous-populations et de mieux encadrer la prescription

Une des difficultés des décideurs publics est liée, on l'a vu, au fait que le SMR et l'ASMR sont attribués par indication, ce qui conduit pour beaucoup de produits à des SMR et ASMR multiples. Cette combinaison exprime une recommandation sur la manière d'utiliser le médicament : pour certaines indications, ou certaines sous-populations, ou en association avec certaines classes thérapeutiques, il est efficace et représente un progrès ; pour d'autres son intérêt est faible, et il est préférable en première intention d'utiliser les alternatives existantes ; il peut même être totalement déconseillé de l'utiliser dans certains cas (SMRi).

Mais dans la pratique, le taux de remboursement est unique et il est fixé au niveau le plus élevé : dès lors les nuances de l'évaluation sont peu perceptibles aux prescripteurs, aux dispensateurs et aux patients, qui selon la formule utilisée dans le rapport de l'IGAS sur l'ITR, « en ont globalement une perception assez binaire : le produit est remboursable ou non ».

De la même façon, le prix est unique, et il est tiré vers le haut dès lors que pour certaines indications le laboratoire peut asseoir sa revendication de prix sur un ASMR élevé – et ce même si ces indications portent sur des populations faibles par rapport à l'ensemble des indications remboursées.

Il est bien sûr parfois possible de commercialiser le produit sous plusieurs noms, mais les industriels n'y ont évidemment pas intérêt, comme l'illustre l'exemple de l'anakinra (Kineret®) : les présentations uniquement destinées à la polyarthrite rhumatoïde, indication dans laquelle le produit a obtenu un SMR faible en réévaluation et qui sont remboursées à 15%, sont en cours d'arrêt de commercialisation pour ne conserver que pour les CIP qui ont également l'indication nouvelle « syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS) », avec un SMR important et un ASMR II (pour une très petite population).

Les extensions d'indications successives alimentent cette situation qui aboutit, globalement :

- à un surcoût pour l'assurance maladie : les prix sont tirés vers le haut par des indications où le médicament a une valeur ajoutée⁶⁰, et des utilisations du produit sont remboursées au-delà du taux auquel elles devraient l'être compte tenu de son intérêt thérapeutique, voire même remboursées alors qu'elles ne devraient pas l'être car leur SMR est insuffisant (cf supra l'exemple des gliptines) ;
- mais aussi à des usages qui posent des problèmes de qualité des soins et de sécurité sanitaire, dès lors que les précautions d'emploi que traduisent les avis de la Commission de la transparence ne sont pas appropriés par les prescripteurs : si des médicaments peu efficaces ou posant des problèmes de tolérance, destinés à n'être employés qu'en dernier recours, sont utilisés plus largement, c'est une perte de chance pour les patients concernés.

On pourrait imaginer que la Commission de la Transparence ait des avis plus tranchés, en évitant par exemple un SMR faible associé à un SMR important, dès lors que dans la première indication il y a des alternatives meilleures (ce que traduit le SMR faible)⁶¹. Néanmoins attribuer un SMRi au lieu d'un SMR faible ne réglerait pas totalement le problème, dans la mesure où le remboursement est aujourd'hui indifférencié. Par ailleurs, la HAS a le souci légitime de garder la possibilité de rembourser un médicament, même s'il existe des alternatives meilleures, pour la petite fraction de la population pour

⁶⁰ Même si bien évidemment le CEPS tient compte de cette situation pour négocier des remises, mais à partir d'un niveau de départ qui reste élevé.

⁶¹ Ainsi dans certains pays l'anakinra n'a pas été admis au remboursement dans l'indication « polyarthrite rhumatoïde ».

laquelle il peut présenter un intérêt, afin de ne pas priver celle-ci du bénéfice qu'elle peut en attendre. Elle explicite d'ailleurs dans ses avis dans quels cas précis le produit devrait être prescrit. Ainsi si l'on reprend l'exemple de Kineret® (SMR faible dans la polyarthrite rhumatoïde), la CT indique : « *Au vu des données disponibles, l'anakinra constitue un traitement de dernier recours dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies* ».

Dès lors, la question est de savoir comment ces conditions limitatives d'utilisation peuvent être mieux transcrites dans la pratique.

En Belgique, l'avis de la commission de remboursement des médicaments (un équivalent de la Commission de la transparence⁶²) comporte explicitement les conditions et les populations pour lesquelles le médicament est remboursé, et ces conditions peuvent être vérifiées soit *a priori* (l'accord préalable du médecin conseil est donné sur la base des informations transmises par le prescripteur), soit *a posteriori*, les médecins devant tenir à la disposition des caisses d'assurances maladie la documentation prouvant qu'ils ont bien respecté ces conditions (cf Encadré 4).

On pourrait s'inspirer de cette démarche pour certains produits, qui sont ceux dont les configurations d'évaluation posent aujourd'hui problème : combinaison de SMR / ASMR avec des SMR faibles ou modérés dans certaines indications (que l'on souhaite donc restreindre, s'il existe des alternatives meilleures, aux seules populations qui peuvent malgré tout bénéficier du produit), ou avec des SMR insuffisants (qui ne doivent pas être remboursés), ou encore médicaments ayant uniquement un SMR faible et qui sont gardés au remboursement, là encore, pour certaines fractions de la population pour lesquelles ils peuvent présenter une utilité.

Il serait souhaitable que dès l'avis de la Commission de la transparence, la HAS, le Ministère de la santé et la CNAMTS échangent sur l'opportunité de déclencher un mécanisme de « prescription encadrée », dont le sens est d'attirer les prescripteurs sur leurs responsabilités en leur demandant de documenter la justification de la prescription. C'est une démarche qui s'apparente au dispositif des médicaments d'exception⁶³ (mais dont les modalités pratiques doivent s'inscrire dans le mouvement de simplification et de dématérialisation de la prescription qui est à l'œuvre dans tous les pays), et aussi au contrat de bon usage. Les contrôles peuvent s'opérer d'ailleurs *a priori* (demande d'accord préalable comme aujourd'hui pour certains hypolipémiants – rosuvastatine, ézétimibe seul ou associé à la simvastatine) mais aussi *a posteriori* (la Belgique, mais aussi l'Autriche ont les deux types de procédures). L'essentiel est que ce qui n'est aujourd'hui qu'une recommandation dans l'avis de la Commission de la transparence trouve sa traduction dans une exigence de justification, amenant le prescripteur à être sensibilisé dans sa pratique quotidienne aux conditions de prescription du médicament.

Ce principe de « remboursement limité à une population circonscrite pour laquelle le médicament présente une réelle utilité » pourrait également s'appliquer à un autre cas de figure : celui des médicaments qui, dans la plupart des pays, ne sont pas pris en charge, car relevant de l'automédication, mais qui pour certaines catégories de patients revêtent une importance particulière du fait de la pathologie.

⁶² Le système est en fait différent en ce sens que la commission n'est pas uniquement une commission scientifique, mais inclut aussi les financeurs, et qu'elle détermine à la fois le taux de remboursement, les conditions de prise en charge et le prix remboursé. Les éléments pris en compte sont la valeur thérapeutique ajoutée, le besoin et la place dans la stratégie thérapeutique, l'impact budgétaire et le ratio coût-efficacité pour les médicaments classés comme ayant une valeur thérapeutique ajoutée.

⁶³ Avec une différence néanmoins car il s'agirait de circonscire le remboursement à une sous population au sein d'une indication.

On pourrait dans ce cas envisager des prises en charge forfaitaires dans des situations très encadrées (dans les indications de l'AMM, donc il s'agit d'une situation différente de la RTU), et avec demande d'accord préalable.

La faisabilité de cette proposition reste à expertiser techniquement : peut-on effectivement circonscrire un nombre limité de situations, décrites sans ambiguïté, et éviter la dérive d'une multiplication des demandes particulières qu'il serait difficile de réguler ? Il semble en tout cas que l'Allemagne ait mis en place un dispositif de ce type, avec une liste de produits/indications dans lesquels les produits OTC sont remboursés.

Encadré 4 – Conditions de remboursement et contrôle de ces conditions en Belgique⁶⁴

Les médicaments sont répartis en quatre chapitres dans la liste des spécialités remboursables.

Pour les médicaments inscrits au chapitre I de la liste, la prescription et le remboursement ne sont soumis à aucune condition particulière. En 2011, 75 % des conditionnements délivrés en pharmacie n'étaient soumis à aucune condition particulière de remboursement.

Le chapitre II reprend les médicaments dont la prescription fait l'objet de recommandations de la CRM fondées sur les bonnes pratiques élaborées par des instances scientifiques reconnues. Le respect des bonnes pratiques doit être contrôlé *a posteriori* par le service médical d'évaluation et de contrôle de l'Inami. Cette procédure était prévue pour 12 % des conditionnements vendus en 2011.

Le chapitre IV concerne les médicaments soumis à des conditions particulières fixées pour des raisons médicales et/ou budgétaires. Ces conditions sont mentionnées dans la liste au regard du médicament concerné. Elles limitent l'intervention de l'assurance soins de santé à certaines indications, à des dosages maximums, à des groupes de personnes identifiés par l'âge ou le sexe... Le remboursement de ces médicaments est soumis à un contrôle *a priori* du médecin-conseil de la mutuelle. En 2011, 12% des conditionnements vendus étaient ainsi soumis à l'accord préalable d'un médecin-conseil (représentant 38,5 % des dépenses totales de remboursement hors hôpital). Les médicaments orphelins sont le plus souvent inscrits au chapitre IV.

La tendance est d'évoluer du contrôle *a priori* vers le contrôle *a posteriori*, pour des raisons de charge administrative (même si la Cour des Comptes belge constate dans un rapport récent une perte d'efficacité du contrôle dans ce cas). Le médecin traitant doit dans ce cas tenir à disposition la documentation nécessaire justifiant du respect des conditions de prescription et des contrôles sur échantillon peuvent être diligentés par les médecins-conseils.

Une initiative récente est à souligner : il s'agit d'un service en ligne développé pour les professionnels de la santé, qui permet de combiner l'enregistrement de données patients dans le cadre de certaines pathologies et la demande de remboursement en ligne de traitements médicamenteux. Le premier domaine d'application de cet outil Tardis (Tool for Administrative Reimbursement Drug Information Sharing) a été la prescription des anti-TNF par les rhumatologues. Il est interfacé avec les logiciels médicaux, ce qui évite la surcharge administrative, et génère un registre de données pour l'ensemble de la population selon des standards définis par la profession ; en sous-produit, l'application génère automatiquement, de façon instantanée, l'autorisation de remboursement dès lors que les conditions sont remplies.

⁶⁴ Source : Rapport de la Cour des comptes transmis à la Chambre des représentants - Bruxelles, décembre 2013, et entretien avec des responsables de l'INAMI.

2 LE PROCESSUS D'ÉVALUATION ET LA GOUVERNANCE

Cette partie concerne non pas le **contenu** de l'évaluation et son **utilisation** dans la décisions de remboursement et de prix, mais les **modalités d'élaboration** de cette évaluation.

Les propositions qui suivent sont directement issues des éléments de diagnostic développés dans la première partie du rapport, et renvoient à l'amélioration des **délais** et des **livrables**. D'autres éléments ont été évoqués dans les travaux du groupe. Il s'agit :

- de l'**expertise**

Il est de plus en plus difficile de trouver des experts pour contribuer à l'analyse des dossiers et éclairer la commission lors des débats. Un premier sujet est la question des conflits d'intérêt, qui peut conduire à écarter les experts les plus compétents sur les sujets, mais il y a aussi une problématique plus large, qui est la faible motivation pour ces activités d'expertise, beaucoup moins valorisées dans les parcours professionnels que les travaux de recherche et les publications. Ce qui rejoint le point précédent, car les recherches et les publications sont faites en partenariat avec des industriels et génèrent des liens d'intérêt.

Une réflexion sur une meilleure prise en compte de cette activité, utile à la collectivité mais peu valorisante aujourd'hui, serait nécessaire.

- de l'**utilisation des évaluations conduites dans d'autres pays**

S'appuyer plus sur les évaluations menées dans d'autres pays peut être une voie pour renforcer la solidité de l'évaluation, et aussi pour pallier les difficultés de l'expertise.

- des **modalités de vote**

Certains membres du groupe de travail ont suggéré une évolution vers des systèmes de votes avec boîtier, permettant l'anonymat des réponses et évitant l'influence des pairs.

Ces deux sujets n'ont pas été assez travaillés pour faire l'objet de propositions précises, mais mériteraient des réflexions complémentaires.

La mission ne formule pas non plus de propositions sur la composition des commissions : celle de la Commission de la Transparence a d'ailleurs été revue par le Gouvernement pendant le déroulement de la mission (concernant les industriels et les associations de patients), et comme cela a été indiqué plus haut, la fusion des deux processus (et donc des deux commissions, CT et CEESP) apparaît aujourd'hui prématurée.

2.1 Réduire les délais pour l'inscription au remboursement

Les analyses menées par le LEEM, la HAS et le CEPS aboutissent à la conclusion convergente que les délais d'inscription au remboursement sont souvent supérieurs à ceux prévus par la directive transparence, et peuvent être particulièrement longs pour les dossiers les plus complexes (primo-inscriptions de médicaments innovants et coûteux).

Encore une fois, pour les produits réellement innovants et reconnus comme tels par l'ASMR qui leur est attribuée, ces délais ne doivent pas être confondus avec les délais d'accès au marché, car les médicaments concernés font pratiquement tous l'objet d'une ATU, à un prix librement fixé par l'industriel⁶⁵.

Néanmoins la maîtrise de ces délais est un objectif qui doit être réaffirmé. Pour améliorer nos performances collectives dans ce domaine :

- Un pré-requis est doute le renforcement quantitatif et qualitatif du CEPS ; du côté de la HAS, un allègement de certaines des tâches imparties à la commission de transparence et dont l'utilité apparaît discutable pourrait également dégager un peu de temps.
- Une analyse fine des processus pourrait permettre d'estimer les gains de productivité possibles et de fixer des objectifs de réduction réalistes au regard des moyens de l'administration.
- Un tableau de bord doit ensuite être mis en place pour permettre de suivre ces délais de manière partagée, au-delà de l'étude ponctuelle menée dans le cadre de la mission, et de faire la part des responsabilités des parties prenantes.
- L'hypothèse d'un « fast-track » permettant d'accélérer l'étape d'évaluation HAS pour certains médicaments a été étudiée, mais soulève des difficultés.

✓ **Renforcement des moyens du CEPS et allègement des tâches de la HAS**

Les moyens actuels du CEPS apparaissent insuffisants, quantitativement et qualitativement, au regard de l'importance et du caractère stratégique de ses missions, qui se sont complexifiées dans les années récentes⁶⁶. La Cour des comptes a d'ailleurs souligné cette insuffisance de moyens (16 ETP dont plus de la moitié sont des cadres B et C), à la fois pour la régulation des dispositifs médicaux et des génériques.

Il est illusoire de penser, alors que certaines missions sont aujourd'hui insuffisamment assurées, que les délais d'instruction des dossiers pourraient être sensiblement réduits à moyens constants.

Du côté de la HAS, des allègements de tâches sont envisageables qui pourraient permettre de dégager du temps tant pour le service que pour la commission :

- suppression de l'évaluation des génériques, voire des biosimilaires,
- suppression de l'avis de CT pour la radiation d'une spécialité faisant l'objet d'une non-commercialisation ou d'un arrêt de commercialisation,
- suppression de l'évaluation CT lorsque la demande concerne un changement d'exploitant.

L'ensemble de ces activités représente plus de la moitié des questions diverses (QD) traitées depuis 2012.

⁶⁵ Certes l'écart entre ce prix et le prix facial négocié in fine sera reversé par l'industriel, mais non les remises qui ne s'appliquent qu'à compter de la fixation du prix.

⁶⁶ Notamment sur la régulation des prix, avec les objectifs d'économies ambitieux.

L'évolution envisagée vers des réévaluations par groupe de médicaments au lieu d'une réévaluation quinquennale par produit serait aussi de nature à alléger la charge de travail.

Un travail a déjà été entamé entre le Ministère de la santé et la HAS pour préciser les modalités opérationnelles de déclinaison de ces orientations.

A plus long terme, une mutualisation du travail avec d'autres agences européennes pourrait aussi être facteur de gains de productivité. On peut noter de ce point de vue l'exemple récent de la collaboration entre la Belgique et les Pays-Bas pour améliorer le partage et la mise en commun des évaluations.

✓ **Des objectifs à définir et à suivre dans le temps**

Pour réduire les délais des procédures publiques qui conduisent à l'inscription au remboursement, il pourrait être intéressant de mener, avec un prestataire externe, une analyse détaillée des différentes étapes du processus et de leur enchaînement, de façon à identifier les étapes où des gains de productivité sont possibles sans pour autant altérer la fiabilité et la qualité du travail réalisé (par exemple en augmentant les instructions précoces).

Sur la base de cette analyse, des objectifs de progrès sont à définir de façon réaliste et doivent faire l'objet d'un suivi. Il serait d'ailleurs souhaitable, au-delà de l'étude ponctuelle menée dans le cadre de cette mission, que ce suivi ainsi que les éléments d'analyse des éventuels écarts aux objectifs soient partagés entre l'administration et les industriels. Car les responsabilités, il faut le rappeler, peuvent être aussi partagées : des revendications tarifaires raisonnables et raisonnées sont un facteur d'optimisation des délais de négociation ; ceux-ci dépendent certes de la réactivité de l'administration dans ses propositions, mais également des délais de réponse des industriels qui ont pu être très longs dans certains cas. Un autre aspect est la volumétrie des demandes déposées, qui a un impact sur la rapidité des procédures⁶⁷.

Le principe d'un tableau de bord partagé et d'un lieu d'échanges Autorités publiques d'évaluation – industriels de santé avait déjà été proposé par l'IGAS dans le cadre d'une mission conduite pour mettre en place, dans le cadre du contrat de filière entre l'Etat et la filière Industries et technologies de santé, des mesures destinées à améliorer la prévisibilité et la rapidité des procédures publiques d'évaluation des produits de santé. Le rapport concluait à « la nécessité d'indicateurs regroupés dans des tableaux de bord pour mesurer à la base la valeur des principes de prévisibilité et de rapidité des procédures d'évaluation publique, leur fixer des objectifs de progrès, en suivre l'évolution, en constater l'éventuel écart, décider des rectifications de trajectoire nécessaires, en bref pour objectiver les deux principes ». La mission fait sienne cette proposition.

Dans ce cadre, il pourrait être souhaitable d'améliorer encore la précision de l'outil de suivi de l'activité du CEPS, pour pouvoir tenir compte des délais de réponse des industriels lorsqu'ils sont anormalement longs (de la même manière que les suspensions pour compléments d'information sont comptabilisées par la HAS). Mais ce raffinement des outils, qui ne peut s'envisager que dans le cadre de moyens humains adaptés, peut être envisagé dans une étape ultérieure.

✓ **Hypothèse d'un fast-track pour l'inscription de médicaments revendiquant une ASMR V**

L'accord-cadre CEPS/LEEM en cours de négociation envisage l'éventualité d'une procédure rapide (fast-track) pour les médicaments ayant une ASMR V. Dans le même esprit, l'hypothèse d'un *fast-track* pour l'étape d'évaluation par la HAS a été étudiée pour les médicaments revendiquant une ASMR V.

⁶⁷ Par exemple la multiplication des demandes d'audition a conduit à un allongement des délais de la Commission de la Transparence.

Sur les trois années 2012-2014, 482 ASMR V ont été revendiquées en inscription/extension d'indication. Environ 30% concernent des génériques et 35% des compléments de gamme. Sur ces produits, une forme de procédure rapide existe déjà puisque plus de 80% sont inscrites par procédure d'inscription simplifiée (PIS) ou questions diverses (QD). Le délai moyen de traitement⁶⁸ des ASMR V revendiquées est de 100j, versus 118 j pour les ASMR I à IV obtenues ou revendiquées ; il est de 77 jours quand il s'agit de QD (Figure 16).

Figure 15 - Procédures d'instruction des inscriptions/EI à ASMR V revendiquée (2012-2014),

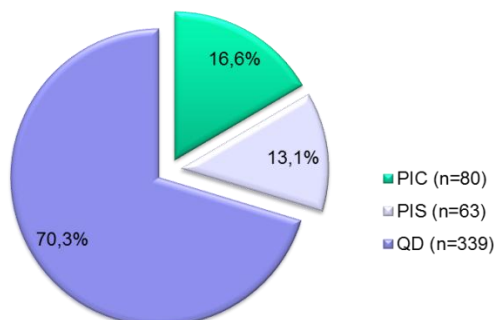
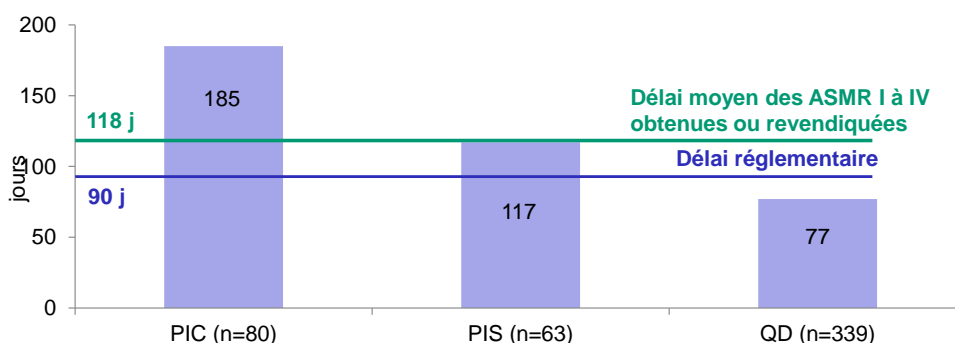


Figure 16 -Délai moyen (jours) selon la procédure d'instruction des inscriptions/EI à ASMR V revendiquées



L'hypothèse a été envisagée que des produits ayant une ASMR V revendiquée, et dont l'admission au remboursement permet en principe de faire faire des économies à la collectivité sur les coûts de traitement, puisse faire l'objet d'une évaluation très allégée par la HAS. Ceci permettrait, pour cette catégorie de produits, des délais raccourcis d'accès au marché.

Néanmoins ceci paraît difficilement praticable au vu de l'expérience des trois dernières années : en effet, sur les 482 produits concernés, 26 ont obtenu un SMR insuffisant, attribué à l'issue d'une procédure d'instruction complète. Ceci représente 5% des ASMR V revendiquées (mais en réalité le % est plus proche de 15% si l'on exclut les génériques et les compléments de gamme). De manière plus marginale, deux produits ont eu une ASMR attribuée supérieure (ASMR IV).

⁶⁸ Le délai comprend le temps écoulé entre la validation du dossier et l'envoi au CEPS

2.2 Mener un travail technique HAS – CEPS sur le contenu des avis

Les échanges assez intensifs qui ont eu lieu à l’occasion de la mission entre les évaluateurs (la HAS) et les utilisateurs de l’évaluation au sein des autorités publiques (directions ministérielles, CEPS) ont permis de mettre en évidence des difficultés d’utilisation qui tracent des pistes pour des améliorations des avis de la HAS.

Des évolutions très positives ont déjà été soulignées pour les avis de la Commission de la Transparence. Le récapitulatif des principales conclusions de l’avis en introduction fournit un premier aperçu très clair. Le CEPS a également souligné l’intérêt, pour le travail de négociation qu’il a à mener avec l’industriel, des tableaux récapitulatifs sur les comparateurs qui figurent de plus en plus souvent dans les avis.

Au-delà, comme cela a été indiqué dans la partie 3, des demandes ont été exprimées qui renvoient à plusieurs registres :

- Des explicitations sur des éléments techniques (permettant par exemple d’apprécier un paramètre intermédiaire et sa relation avec des améliorations en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie), des compléments (extensions d’indications à prévoir,..) ou une plus grande précision (sur les populations cibles par exemple) ; un complément utile serait également de renseigner la position et le vote de l’ANSM à l’EMA lors de l’obtention de l’AMM pour les procédures centralisées⁶⁹ ;
- Des formats d’avis qui pourraient être conçus par grand groupe de produits ou de pathologies, de façon à inclure un ensemble d’éléments spécifiques qui peuvent poser problème au CEPS pour bien interpréter l’avis de CT et sur lequel il est amené à s’interroger de manière récurrente (bonne utilisation des indicateurs, précautions méthodologiques,...) ;
- Des aspects qui touchent un peu plus au fond de l’avis, notamment la clarification des comparateurs, élément essentiel pour le travail du CEPS.

Un travail commun est à poursuivre, entre le CEPS et la HAS, pour définir des formats d’avis standardisés et qui comporteraient l’ensemble des items nécessaires à l’instruction par le CEPS des dossiers pour la négociation des prix.

Pour les avis de la CEESP, comme cela a été dit précédemment, il s’agit surtout d’un effort de présentation des raisonnements et des résultats pour en faciliter l’appropriation.

La HAS devrait par ailleurs être associée, en toute logique, à la définition des indicateurs pertinents lorsque la négociation avec le CEPS débouche sur un accord de partage des risques.

⁶⁹ Ceci irait dans le sens d’un décloisonnement souhaitable.

3 DEVELOPPER UN DISPOSITIF ORGANISE DE SUIVI ET D'ÉVALUATION DE L'USAGE EN VIE REELLE

Malgré les intérêts convergents des différentes institutions, la France reste très en-deçà de ce qui pourrait être fait en matière de suivi des produits de santé en vie réelle.

Il n'entraîne pas dans le champ de la mission de proposer un schéma opérationnel concret, mais **développer un outil de surveillance post-AMM pour un certain nombre de produits ou de domaines clés devrait être une priorité**. Un tel projet apparaît d'autant plus faisable que la France a, avec le SNIIRAM et le PMSI, un patrimoine de données déjà très riche, couvrant l'intégralité de la population française, retraçant ses parcours de soins ambulatoires et hospitaliers, y compris les médicaments, et pouvant fournir un premier socle de renseignements sur l'usage des produits, avec une très grande économie de moyens puisque ces informations sont déjà disponibles. Y apparier des données cliniques complémentaires recueillies en continu par les praticiens lors de l'administration ou de la prescription des médicaments n'est pas une ambition hors de portée, et nous doterait d'un outil de suivi très performant de l'usage des traitements et de données observationnelles sur leur impact.

D'autres pays y parviennent, et pas seulement ceux qui ont une longue tradition dans ce domaine comme les pays nordiques (l'Italie, la Belgique avec le premier registre TARDIS pour les anti-TNF décrit plus haut). Il existe d'ailleurs aussi des réalisations en France, à l'initiative d'acteurs publics (cohorte Hépater pour le suivi de l'hépatite C, outil « bonnes pratiques de la chimiothérapie » en Franche-Comté, cohorte généraliste Constances...) ou privés (comme le projet PRM mis en place par le laboratoire Roche et décrit dans l'Encadré 5).

Un tel projet (mise en place de registres articulant données médico-administratives et recueil de données cliniques par les praticiens⁷⁰) peut se mettre en place s'il bénéficie d'une priorité forte et si certaines conditions sont remplies :

1) une **gouvernance clairement définie** permettant de fédérer des institutions qui, bien qu'elles aient toutes intérêt à s'investir dans un outil commun, sont aujourd'hui trop cloisonnées pour le porter conjointement. Il faut aller au-delà des rapprochements qui se sont opérés dans les dernières années (ANSM – CNAMTS, CEPS-HAS) ;

2) sans doute un **partenariat public – privé** pour le financement. Les laboratoires réalisent aujourd'hui au cas par cas des études post-AMM coûteuses et qui n'aboutissent pas toujours, et des investissements mutualisés dans un outil commun aurait du sens pour les industriels comme pour la puissance publique ;

3) un **intérêt à agir de tous les acteurs**, y compris des prescripteurs, à alimenter cet outil commun.

Il est frappant de constater que même pour des médicaments bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), peu de données sont recueillies et transmises par les prescripteurs (comme le montre l'exemple du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance), alors que l'intérêt collectif de rassembler de la connaissance sur l'efficacité et de la tolérance dans ces usages hors AMM est évident.

Dans plusieurs pays (Italie, Pays-Bas, Belgique), le financement de certains médicaments coûteux est conditionné à la production des données nécessaires pour documenter leur usage, avec le double objectif de suivre le respect des recommandations et des indications et de pouvoir compiler des données

⁷⁰ Qui n'est pas exclusif d'autres démarches complémentaires : par exemple l'USPO propose que les pharmaciens d'officine puissent aussi jouer un rôle plus important qu'aujourd'hui dans la surveillance du médicament en vie réelle.

épidémiologiques utiles à la production de connaissances. Les contrats de bon usage dans les hôpitaux, les demandes préalables en médecine de ville vont dans ce sens, mais ne s'inscrivent pas dans un cadre global qui permettent de tirer tous les bénéfices d'une telle démarche.

Un tel projet devrait par ailleurs impliquer la communauté des chercheurs, avec la mise en place (prolongeant et amplifiant l'initiative prise par l'ANSM) de plateformes de recherche utilisant les bases de données pour répondre notamment aux besoins de la puissance publique et dont le financement devrait être mutualisé.

Encadré 5 - Le projet « Personalized Reimbursement Models » (PRM) du laboratoire ROCHE

Dans la perspective de nourrir la réflexion sur de nouvelles modalités de financement des produits innovants, plus spécifiquement lié à leur usage (indication, durée de traitement, association, population traitée), voire à leur performance (réponse au traitement par exemple), Roche a initié il y a plus de 2 ans un projet s'appuyant sur la collecte en vie réelle de données d'utilisation, d'associations, voire d'efficacité de certains de ses médicaments en cancérologie. Il s'agit du projet PRM (« Personalized Reimbursement Models »).

L'approche consiste à collecter, de façon automatique, et à l'initiative des établissements de soins, des données existantes dans les systèmes d'information déjà en place (comme le logiciel CHIMIO).

PRM permet en outre aux établissements de soins engagés dans cette approche d'initier une démarche d'homogénéisation et d'amélioration de la qualité des informations de leurs systèmes. Enfin, il s'agit également d'un outil de suivi de l'utilisation des médicaments après leur AMM.

La mise en œuvre de ce projet nécessite :

- Une infrastructure de collecte de données sécurisée, via un hébergeur agréé par le Ministère de la Santé, dans le respect des obligations légales qui garantissent la protection des données de santé à caractère personnel (accord CNIL préalable).
- Un engagement des centres de soin (hôpitaux, centres de lutte contre le cancer et cliniques privées) : en 2014, une phase pilote avec une quinzaine de centres a permis de valider l'approche et la faisabilité technique. A la fin de l'année 2015, plus d'une centaine de centres devrait participer au projet, permettant la collecte de données robustes et représentatives de la prise en charge des patients français.
- La définition de restitutions destinées à chacune des parties engagées dans le projet (centres, autorités, compagnies pharmaceutiques) doit être clairement définie et acceptée par tous.
- Une discussion, à chaque étape importante du projet, avec les autorités de santé et les différentes parties prenantes, afin de construire une infrastructure, un mode opératoire et un partage qui puisse être accepté par tous les acteurs, notamment institutionnels.

4 LE PRIX DES MEDICAMENTS ET FINANCEMENT DE L'INNOVATION

La Ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes a fixé à la mission quatre grands objectifs, dont le dernier est : « évaluer les différentes modalités de financement qui pourraient être mises en œuvre pour permettre une juste rémunération des industriels de santé, tout en assurant le respect des engagements pris dans le cadre de la programmation pluriannuelle des dépenses de santé. »

Sur cet aspect qui est évidemment essentiel, ce rapport trace des pistes qui pourraient être approfondies par des réflexions ultérieures, sans pour autant aller jusqu'à formuler des propositions construites. Cette limite s'explique par deux raisons essentielles :

✓ D'une part la mission s'est déroulée en parallèle à la renégociation de l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM, dont l'un des objets essentiels est précisément de définir les conditions dans lesquelles s'opéreront les négociations de prix, et notamment les liens avec les résultats de l'évaluation (garantie de prix européen, impact de l'évaluation médico-économique, procédure pour les ASMR V,...). Cette concomitance a rendu difficile l'élaboration de propositions concrètes, qui auraient dès lors été exprimées en parallèle au déroulement d'une procédure institutionnelle prévue par les textes comme devant fixer le cadre des prochaines années. C'est pourquoi ce rapport se contente d'évoquer sans les approfondir certaines pistes (par exemple sur l'usage de l'évaluation médico-économique), dont la traduction concrète sera déterminée par le résultat de la négociation en cours.

Au-delà de l'accord-cadre d'ailleurs, d'autres décisions administratives touchant au financement ont été prises pendant le déroulement de la mission (comme les critères d'inscription sur la liste en sus).

Dans ce contexte, les marges de manœuvre du groupe de travail pour élaborer des propositions sont apparues limitées, et cet aspect n'a donc pas fait l'objet d'autant de travail technique et de débat que le processus d'évaluation lui-même, qui était d'ailleurs le cœur de la mission.

✓ D'autre part, des propositions doivent être nourries par un bilan et un diagnostic de la situation actuelle, comme cela a été fait pour le processus d'évaluation. Les négociations avec les industriels étant confidentielles, ce bilan est difficile à établir et à discuter au-delà de l'enceinte du CEPS. C'est le cas y compris pour l'expérience tirée aujourd'hui des accords de performance (appelés dans d'autres pays « accords de partage des risques »), qui constituent un des leviers que certains pays actionnent dans le cadre d'une politique de « *value-based purchasing* » (achat en fonction de la valeur). On peut d'ailleurs, pour ces accords de performance, dans la mesure où il s'agit d'une forme d'évaluation en vie réelle du produit, se demander si les critères d'évaluation et les résultats ne pourraient pas être communicables, sans pour autant dévoiler les clauses financières associées.

Au demeurant, comme tous les pays nouent avec les industriels des accords confidentiels, il est aussi très difficile de se faire une idée de notre performance d'acheteur comparée à celle d'autres pays. C'est d'ailleurs une des difficultés soulignée par l'étude « *Value in Pharmaceutical Pricing* » publiée par l'OCDE en 2013 : la seule possibilité est de comparer des prix faciaux, dont on sait qu'ils ne rendent pas compte des prix réels, ce qui limite les enseignements que l'on peut tirer de comparaisons internationales sur le rapport prix / valeur.

Néanmoins, dans la perspective d'un prolongement éventuel du travail de la mission qui pourrait se dérouler après la conclusion de l'accord-cadre, des éléments de réflexion ont été rassemblés à partir d'une revue de littérature (non exhaustive) sur le financement des innovations médicamenteuses et de l'analyse de certaines expériences étrangères. Les éléments constitutifs des débats et des idées avancées sont synthétisés ci-dessous. Il faut souligner que **cette synthèse a été réalisée postérieurement à la dernière réunion du comité plénier et n'a pas été discutée par le groupe de travail.**

4.1 L'évolution du prix des médicaments

Dans la période récente des innovations thérapeutiques sont arrivées sur le marché à un rythme soutenu et tout porte à penser, compte tenu des essais en cours, que ce rythme d'innovation va se poursuivre dans un certain nombre de domaines, en oncologie, en immunologie,... Le défi auquel sont confrontés les systèmes de santé est que, si ces avancées sont bénéfiques pour les patients, les produits concernés atteignent des prix exorbitants qui n'apparaissent plus soutenables.

Car ces prix élevés ne sont pas revendiqués uniquement pour des traitements destinés à des populations cibles très étroites, et pour lesquels les coûts de développement doivent être amortis sur de faibles volumes de vente (comme les traitements des maladies orphelines ou les thérapies ciblées dans le cancer). Ils peuvent concerner des populations nombreuses, comme c'est le cas des nouveaux traitements de l'hépatite C, avec une estimation en France de plus de 230 000 patients chroniques, dont 140 000 diagnostiqués. C'est pourquoi, comme le rappelle le récent rapport de propositions de la CNAMTS⁷¹, « l'arrivée de ces traitements a provoqué une onde de choc dans tous les systèmes de santé. Pour la première fois, la question de l'accès à l'innovation médicamenteuse s'est posée non pas pour des pays en développement ou émergents, mais pour les pays les plus riches. Cette situation inédite a nourri des débats sur la légitimité des niveaux de prix demandés par les industriels, sur les marges de manœuvre des gouvernements, sur les possibilités d'agir à échelon européen... ».

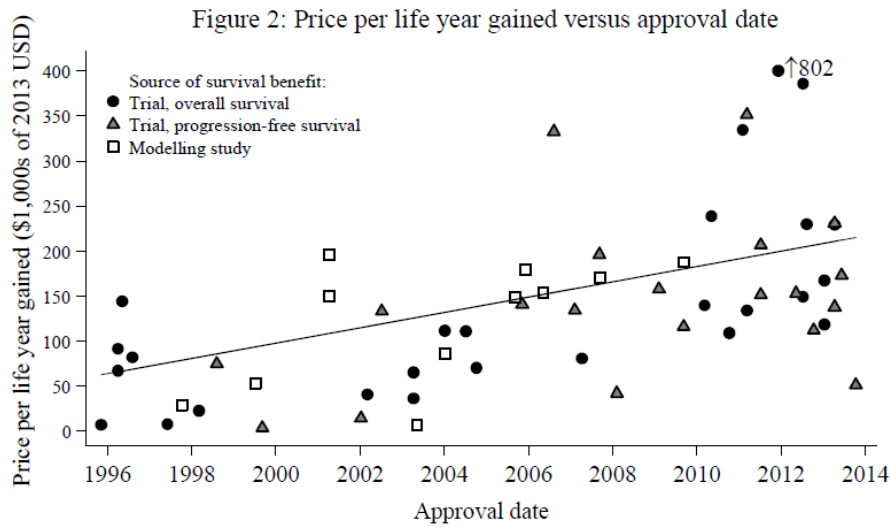
Même constat en oncologie : au-delà des thérapies ciblées, on assiste à une progression rapide des prix de l'ensemble des médicaments du cancer, pathologie qui touche également une large population (355 000 nouveaux cas en 2012 en France). Dans ce domaine, l'étude récente du National Bureau of Economic Research⁷², déjà citée plus haut, présente un résumé saisissant de cette dynamique des prix aux Etats-Unis. 58 médicaments anticancéreux approuvés aux US entre 1995 and 2013 ont été analysés, et les prix de traitement ont été rapportés au nombre d'années de vie gagnées. Sur cette période, le prix moyen par année de vie gagnée sur l'ensemble de la période, exprimé en \$ 1993 (donc en neutralisant l'inflation) a quadruplé : pour reprendre les termes utilisés par les auteurs, « les patients et leurs assureurs payaient 54 100 \$ pour une année de vie en 1995, en 2013, ils la payaient 207 000 \$ », soit une augmentation de 10% par an en valeur réelle. Et ce, sans que les auteurs puissent mettre en évidence de relation avec de moindres complications, un mode d'administration différent, ni avec une qualité méthodologique de la démonstration supérieure (le graphique ci-dessous montre par exemple que la tendance haussière s'observe quel que soit le type d'étude - Figure 17).

⁷¹ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016 (rapport sur les charges et produits).

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2016.pdf

⁷² NBER working paper series - Pricing in the market for anticancer drugs -David H. Howard, Peter B. Bach, Ernst R. Berndt, Rena M. Conti - Working Paper 20867 - <http://www.nber.org/papers/w20867>.

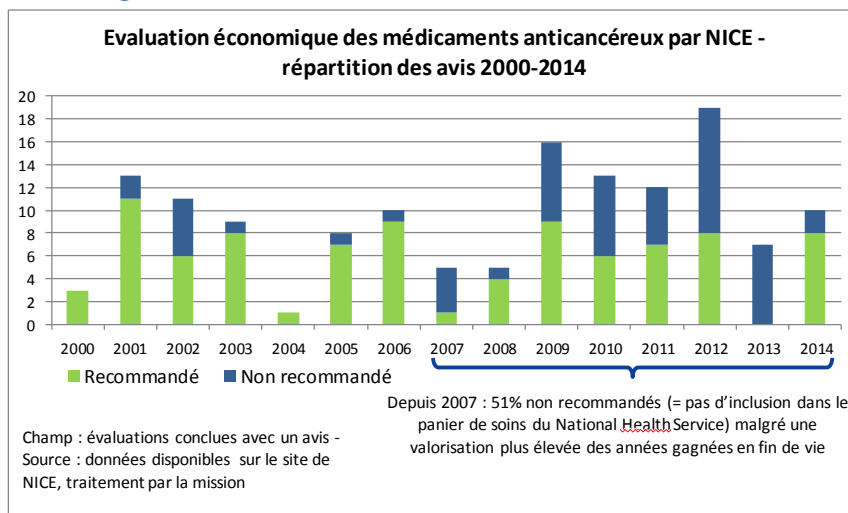
Figure 17 – Prix par année de vie gagnée, en fonction de la date d’admission au remboursement et des caractéristiques des études (essai randomisé contrôlé avec survie globale, avec survie sans progression, modélisation)



Ces prix des médicaments anticancéreux ont été dénoncés dans la revue *Blood*, en avril 2013, par une centaine d’onco-hématologues réputés, spécialistes de la leucémie myéloïde chronique, écrivant : « Comment les prix des anticancéreux sont-ils décidés ? Parmi une multitude de facteurs, le prix semble souvent suivre une formule simple : on part du prix du produit similaire le plus récemment arrivé sur le marché et on fixe le prix du nouveau dans une fourchette de 10 à 20%, en général au-dessus. »⁷³

Une telle étude n’a pas été réalisée en Europe, mais les résultats seraient probablement convergents. En témoigne d’ailleurs l’accroissement, au fil des années, de la proportion des traitements refusés par le *National Centre for Health and Care Excellence* (NICE) britannique, sur la base d’un ratio efficacité / coût jugé trop élevé – et ce alors même que le seuil acceptable a été réévalué de 30 000 £ à 50 000 £ lorsque les gains de survie concernent des personnes en fin de vie (Figure 18).

Figure 18 – Avis du NICE sur les médicaments anti-cancéreux



⁷³ “How are the prices of cancer drugs decided? Of the many complex factors involved, price often seems to follow a simple formula: start with the price for the most recent similar drug on the market and price the new one within 10-20 percent of that price (usually higher).” The Price of Drugs for Chronic Myeloid Leukemia (CML); A Reflection of the Unsustainable Prices of Cancer Drugs: From the Perspective of a Large Group of CML Experts. *Blood*, avril 2013.

Les perspectives concernant les innovations à venir, dans ce domaine du cancer comme dans d'autres, laissent à penser que ces questions vont continuer à se poser. Il n'est pas anodin que le dernier congrès mondial de cancérologie, l'ASCO, ait consacré une présentation en séance plénière au prix des nouveaux anticancéreux.

Ces prix élevés revendiqués pour les thérapies innovantes sont jugés par les autorités de remboursement d'autant plus problématiques qu'une incertitude subsiste souvent, après les essais cliniques et l'obtention de l'AMM, sur la valeur des produits :

- ✓ d'une part l'expérience montre que les résultats peuvent être différents en pratique courante de ceux observés dans les essais, pour diverses raisons : conditions d'utilisation et population rejointe différentes, observance moindre,... Une attention de plus en plus importante est logiquement attachée à cette efficacité en vie réelle, ce que les anglo-saxons appellent « *effectiveness* », par opposition à l'« *efficacy* », qui définit l'effet d'un produit dans les conditions expérimentales des essais cliniques ;
- ✓ cette incertitude est encore renforcée par l'évolution des conditions des essais cliniques : faibles populations rendant la démonstration statistique difficile (médicaments orphelins, thérapies ciblées), principe promu par l'EMA d'« *adaptive licensing* » avec un processus itératif de génération de connaissances et d'évaluation,...

4.2 Qu'est-ce qui détermine les prix ?

Pourquoi les prix des médicaments sont-ils élevés ? Plusieurs explications sont avancées⁷⁴.

- ✓ **Les prix sont élevés parce que les médicaments coûtent cher à produire.**

La justification des prix par les coûts engagés (non pas les coûts de production en routine, dont on sait qu'ils sont faibles, mais les coûts de recherche – développement) est un sujet très controversé.

Des travaux de recherche semblent effectivement montrer que le rendement de la recherche a diminué sur les dernières décennies (en termes de nombre de molécules commercialisées rapporté aux investissements de recherche). La durée très longue de ces recherches, pour des résultats qui restent aléatoires, peut conduire les investisseurs à préférer des secteurs moins risqués. L'immobilisation des capitaux pendant cette période de temps longue a un coût. Il faut également intégrer le coût des recherches non abouties : même si, dans l'exemple récent du sofosbuvir, le coût de R&D, matérialisé par le rachat d'une société de biotechnologie, apparaît très rapidement amorti, les revenus tirés de ce produit financent aussi les recherches qui n'ont pas débouché.

Mais des arguments opposés sont avancés : les estimations des coûts de recherche pour produire une molécule et l'augmentation de ces coûts sont contestés par certains auteurs⁷⁵, la rentabilité du secteur est élevée, les dépenses de marketing excèdent les dépenses de R&D, les firmes s'appuient de plus en plus sur des recherches réalisées par le secteur public pour développer leurs produits⁷⁶...

⁷⁴ On pourra se référer notamment, pour des réflexions complémentaires sur ce sujet, à : Jack Scannell. Four reasons drugs are expensive, of which two are false - an opinion. INNOGEN working paper NO. 114. Octobre 2015.

⁷⁵ Voir par exemple : Donald W Light, Joel R Lexchin. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? BMJ 2012;344.

⁷⁶ Même si, là encore, parmi les molécules identifiées par la recherche académique, seulement une sur 1000 voire sur 10 000 deviendra un médicament qui passera en phase clinique, et seulement 1 sur 10 de ces candidats médicaments deviendra un médicament commercialisé. Source : contribution d'INSERM transfert pour le groupe de travail. Juillet 2015.

✓ **Les prix sont élevés parce que la valeur de ces médicaments est élevée.**

Cette idée de lier le prix des médicaments à leur valeur (« value-based pricing ») a gagné du terrain dans la dernière décennie. Elle est à la base de l'évaluation médico-économique, qui rapproche le prix d'une valeur mesurée en années de vie ajustées selon la qualité de vie (QALYs). Elle a conduit à des formes contractuelles nouvelles entre les industriels et les assureurs ou systèmes de santé, « contrats d'accès au marché » (« *managed entry agreements* ») avec notamment des systèmes de paiement à la performance, prenant en compte les bénéfices obtenus en vie réelle. Ces contrats feront l'objet d'un développement spécifique ci-dessous, car ils sont considérés comme des leviers possibles et il est intéressant d'analyser l'expérience internationale.

Pour autant, on observe qu'à valeur constante, les prix augmentent fortement, comme le montre l'étude commentée ci-dessus sur les médicaments anticancéreux aux Etats-Unis. Et si l'on peut admettre de payer plus cher pour un traitement qui apporte des gains de santé, jusqu'où et pour quel niveau de gains ? Cette réponse n'est pas simple même dans les pays où la disposition à payer est formulée de façon plus explicite, avec des seuils de coût par QALY.

En réalité, on voit bien que malgré les efforts pour promouvoir un « value-based pricing », ce n'est pas tant la valeur qui dicte les prix actuels que la capacité qu'ont les industriels à les faire accepter aux acheteurs. C'est pourquoi, si les démarches d'évaluation peuvent certainement progresser (les agences de Health technology assessment confrontent d'ailleurs de plus en plus leurs pratiques, des recommandations sont élaborées, la communauté des chercheurs explore de nouvelles approches méthodologiques⁷⁷,...), en tout état de cause l'évaluation ne sera sans doute pas, à elle seule, en situation de résoudre la problématique des prix très élevés de certaines innovations et de la soutenabilité de ces nouveaux traitements pour les systèmes de santé.

Ceci n'empêche pas néanmoins de poursuivre les efforts faits, notamment dans les *managed entry agreements*, pour essayer de concilier l'accès des patients aux thérapies innovantes et la soutenabilité des systèmes de santé, d'améliorer la gestion de l'incertitude sur les bénéfices en vie réelle et de rechercher l'usage optimal des traitements.

✓ **Les prix sont élevés parce que le rapport de forces entre les industriels et les systèmes de santé leur permet de l'être.**

Les prix initiaux se forment aux Etats-Unis, pays dans lequel les assureurs sont multiples et où ils ne sont pas sujets à une régulation gouvernementale. Les médicaments arrivent avec ces références de prix en Europe, où les industriels sont en situation de monopole face à des acheteurs qui sont, eux, en situation de concurrence, chacun cherchant à obtenir les meilleures conditions avec des accords confidentiels qui font qu'aucune comparaison des prix réels n'est possible, et chaque pays pesant peu dans le chiffre d'affaires mondial.

A cela s'ajoute un aspect « loterie », le premier à arriver sur le marché raflant la mise, les suivants conduisant à faire baisser les prix par la mise en concurrence, mais avec des parts de marché qui restent minoritaires. Ceci n'est pas étranger à la tendance à des mises sur le marché de plus en plus précoces, ce qui n'est d'ailleurs pas nécessairement positif en termes d'évaluation du rapport bénéfice / risque.

⁷⁷ Comme par exemple l'approche « multiple criteria decision analysis » (MCDA), approche méthodologique qui cherche à dépasser l'analyse coût-efficacité en y intégrant d'autres dimensions et jugements de valeur.

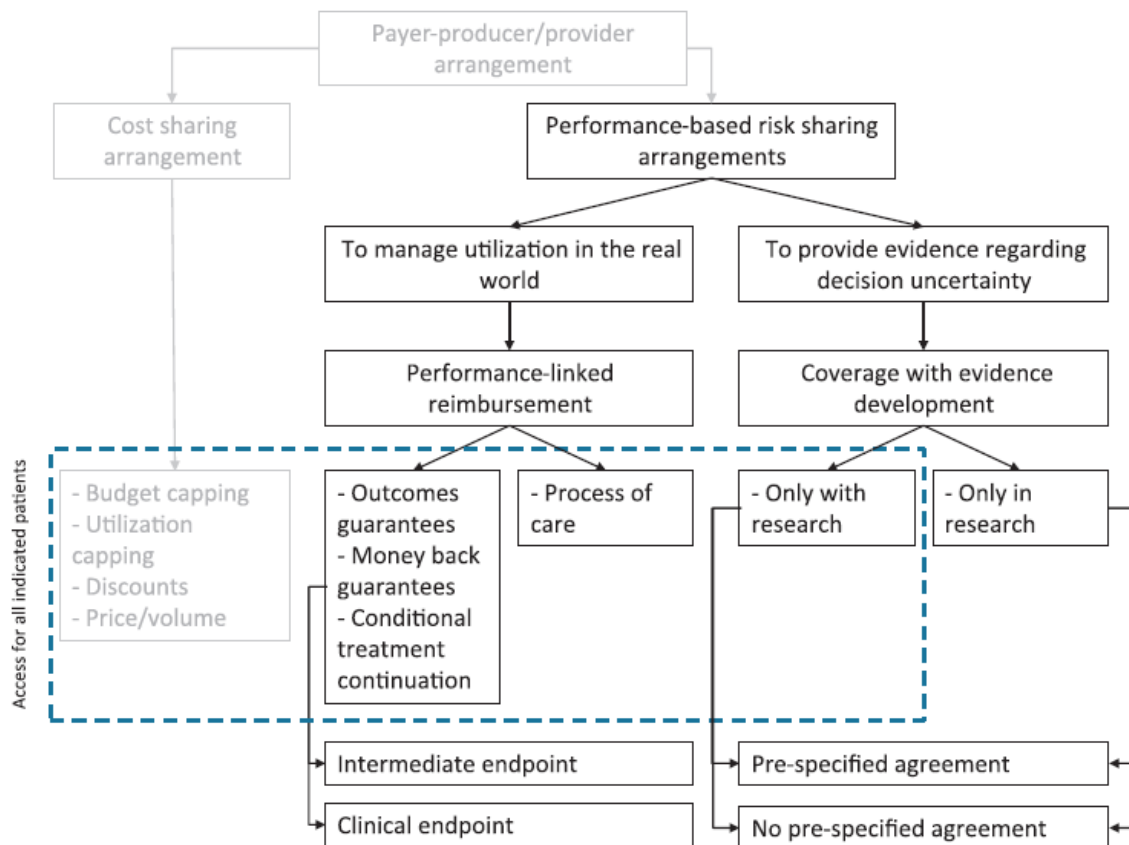
4.3 Le levier des « *managed entry agreements* » ou « contrats d'accès au marché »

Parmi les modalités envisageables, les « contrats d'accès au marché » (« *managed entry agreements* ») font l'objet d'un intérêt croissant dans un certain nombre de pays. On désigne sous ce terme des dispositifs contractuels qui encadrent l'admission au remboursement de certains médicaments, avec des objectifs divers - réduire l'impact budgétaire ou de le sécuriser (discounts, accord prix volumes,...), réduire l'incertitude sur l'efficacité et donc l'efficacité du produit (contrats de performance, poursuite de traitement conditionnée à l'efficacité observée,...), promouvoir les études d'efficacité après l'inscription au remboursement (« *coverage with evidence development* »). Les développements qui suivent présentent quelques retours d'expérience aujourd'hui disponibles sur ces outils.

4.3.1 Des dispositifs contractuels variés qui émergent depuis une dizaine d'années

Les dispositifs que les anglo-saxons désignent sous le terme de *managed entry agreements* (MEA) recouvrent un ensemble de modalités diverses, qui ont fait l'objet de nombreuses propositions de taxonomies. On y fait référence, selon les auteurs, sous l'appellation de contrats d'accès au marché, contrats de performance, contrats de partage des risques... Un groupe de travail de l'ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) a proposé la typologie suivante⁷⁸ :

⁷⁸ Louis P. Garrison et al. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements—Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value in Health* 16(2013)703 – 719. Cette typologie s'inspire notamment de celle proposée par Carlson et al. Carlson, J.J., Sullivan, S.D., Garrison, L.P., Neumann, P.J., Veenstra, D.L., 2010. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* 96 (3), 179e190.



Cette typologie opère une première distinction entre deux types de modalités :

1. des accords **purement financiers**, qui ne sont pas liés aux résultats constatés du produit en vie réelle (efficacité / tolérance), et qui ne supposent donc pas de recueil de données nouvelles après l'admission au remboursement. Ils peuvent prendre plusieurs formes : des rabais sur le prix officiel, des accords prix-volumes avec des remises se déclenchant en fonction des volumes remboursés, des doses fournies gratuitement, des plafonds de prix par traitement,...

2. des accords **qui impliquent un recueil de données post-inscription**⁷⁹, destinées à réduire l'incertitude existant en pré-inscription (cette incertitude pouvant porter sur l'efficacité, le ratio coût-efficacité, l'usage en vie réelle, l'impact budgétaire,...), les résultats constatés en vie réelle ayant un impact sur les conditions d'accès au marché. C'est à cette deuxième catégorie, impliquant une démonstration complémentaire de résultats en vie réelle, qu'on réserve en général l'appellation de «partage des risques » ou de « contrats de performance ». Au sein de ceux-ci sont distingués deux types d'accords, « payer pour voir » et « satisfait ou remboursé », c'est-à-dire :

- soit des «**admissions au remboursements conditionnées à la production de données** » (*coverage with evidence development*) -, qui ont pour objectif de permettre l'accès au médicament sous réserve d'études complémentaires en vie réelle, avec réévaluation ensuite. Selon les cas, l'admission au remboursement peut être prononcée à titre temporaire ou non, les conséquences tirées des résultats des études peuvent être définies à l'avance ou faire l'objet d'une renégociation globale. Parfois l'accès n'est autorisé que pour les patients entrant dans le cadre du programme de recherche clinique mis en place

⁷⁹ La base de données du Pharmaceutical Outcomes & Research Program de l'Université de l'Etat de Washington fait état de 300 accords de performance / partage des risques (donc avec recueil de données en vie réelle) pour l'ensemble des pays.

(c'est le cas par exemple en Angleterre lorsque NICE considère à l'issue de son évaluation que le médicament peut être utilisé « *only in research* ») ; ou bien l'accès au produit est possible pour tous les patients éligibles, mais conditionné à l'existence d'un essai ou d'une étude observationnelle incluant une fraction d'entre eux (désigné dans le schéma ci-dessous par « *only with research* »).

- soit des **modalités de remboursements liées aux résultats observés**, qui peuvent prendre des formes multiples :

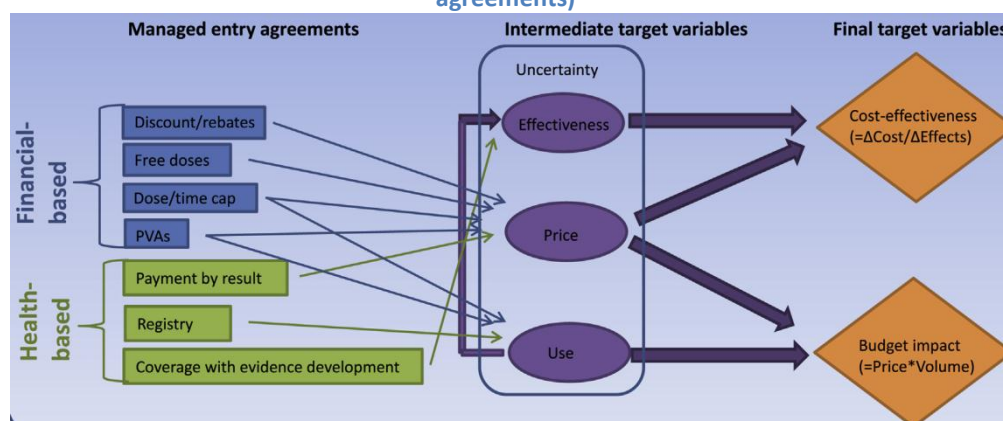
- des clauses financières liées à des résultats observés **sur une population** (exemple de l'accord entre Merck et l'assureur Cigna aux Etats-Unis en 2009, conditionnant un rabais de prix aux résultats observés sur la population assurée en termes de contrôle du diabète et d'observance, ou de l'accord passé par le NHS en 2003 avec les laboratoires commercialisant des interférons β et le glatiramère pour le traitement de la sclérose en plaques, prévoyant un remboursement par les laboratoires des sommes trop perçues si le ratio observé de coût par QALY était supérieur à 36 000 £) ;
- des dispositifs qui s'appliquent **patient par patient**. Par exemple la poursuite du traitement peut être conditionnée à des objectifs de court terme (exemple : en Italie, fourniture de trois de traitement gratuitement pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, poursuite si les objectifs intermédiaires sont atteints et dans ce cas remboursement par le système national de santé). Dans d'autres cas, le laboratoire peut s'engager à rembourser les échecs de traitement (exemples : accords conclu par Novartis avec des assureurs aux Etats-Unis et des caisses d'assurance maladie allemandes remboursant le traitement des fractures survenant chez les patientes traitées par Actonel, un traitement contre l'ostéoporose, accord entre le NHS britannique et Johnson & Johnson, prévoyant un remboursement des quatre premiers cycles de traitement du bortezomib (Velcade®) dans le traitement du myélome multiple en cas de non réponse). Il peut aussi s'engager à fournir des doses gratuites si le résultat attendu n'est pas atteint au-delà d'un certain nombre (exemple : accord Royaume-Uni-Novartis en 2008 sur Lucentis, avec fourniture gratuite au-delà de 14 injections). Certains estiment cependant que ce cas de figure des doses gratuites s'apparente plus à un simple accord financier qu'à un accord de performance.

D'autres typologies classent les *managed entry agreements* en fonction des objectifs qu'ils poursuivent, et qui peuvent être :

- maîtriser l'impact budgétaire (instruments possibles : enveloppes globales, remises, plafonnement du nombre de doses, premiers cycles de traitement gratuits,...) ;
- maîtriser l'incertitude relative à l'efficacité ou à l'efficience en vie réelle (ex admission au remboursement conditionnée à la production de données » - *coverage with evidence development*) ;
- maîtriser l'usage du produit pour optimiser sa performance (restrictions à des sous-populations, à des prescripteurs particuliers, poursuite conditionnelle du traitement,...).

En fait ces objectifs sont souvent liés entre eux : ainsi les remises ou les doses gratuites ont à la fois un impact sur le ratio coût-efficacité et sur l'impact budgétaire, de même que l'encadrement de l'usage du produit. Le graphique ci-dessous schématise ces relations (Figure 19).

Figure 19 – Objectifs intermédiaires et objectifs finaux des contrats d'accès aux marchés (managed entry agreements)⁸⁰



PVAs : price volume agreements (accords prix volume)

4.3.2 Quelques éléments de bilan à partir de l'expérience internationale

✓ Un recours à ces dispositifs plus ou moins important

Selon une étude publiée en 2013 et réalisée pour le compte de l'Union européenne sur la base d'un recueil d'information auprès des Etats membres et d'une analyse de la littérature, l'Italie, le Portugal, la Lituanie, les Pays-Bas seraient les pays qui recourent le plus à des contrats d'accès au marché, suivis par la Suède, la République tchèque, l'Angleterre et la Belgique⁸¹.

Cependant les auteurs soulignent la difficulté de ce type de recensement et les écarts parfois très importants entre ce qui est rapporté dans les publications disponibles et les réponses aux questionnaires adressés à chacun des pays. La raison en est sans doute un contenu variable donné à cette notion, ce qui a d'ailleurs été confirmé par les entretiens menés par les auteurs : ainsi les accès restreints à certaines populations sont considérés en Italie comme faisant partie des « *managed entry agreements* », alors que le Danemark ne les considère pas comme tels. On peut d'ailleurs noter que le nombre de contrats évoqué pour la France est faible, alors même que tous les types, financiers et de performance, sont inclus, ce qui paraît surprenant puisque des clauses de type « prix/volume » sont fréquemment utilisées.

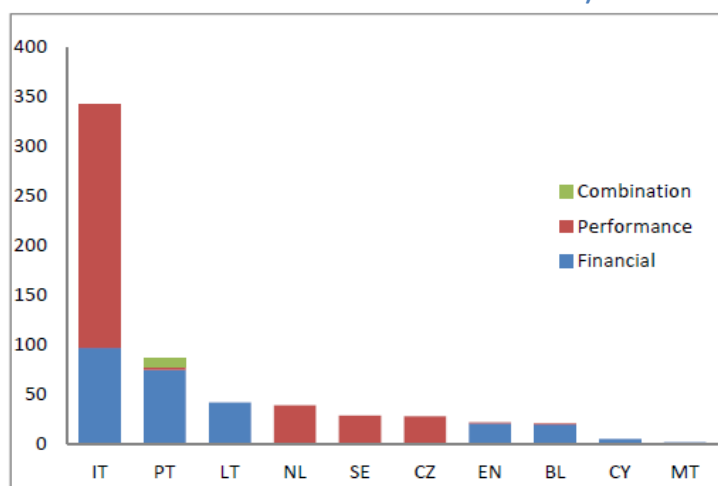
✓ Selon les pays, une prédominance des accords financiers ou des accords de performance

Hors Italie, les pays ont un modèle prioritaire : soit des accords financiers, soit des accords de performance (Figure 20). Les accords prix-volume et les remises forment l'essentiel des instruments financiers, tandis que le remboursement conditionné à la production de données, les critères d'éligibilité des patients et les registres (notamment en Italie) sont les modalités les plus fréquemment observées pour réduire l'incertitude sur la performance.

⁸⁰ Alessandra Ferrario, Panos Kanavos. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: A comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Social Science & Medicine* 124 (2015) 39-47

⁸¹ EMINET. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals: The European Experience - Final report prepared by Alessandra Ferrario and Panos Kanavos - LSE Health, London School of Economics - April 2013

Figure 20 – Répartition des contrats d'accès au marché par grande catégorie (financier, performance ou combinaison des deux).



Notes: BL: Belgium, CY: Cyprus, CZ: Czech Republic, EN: England, IT: Italy, LT: Lithuania, MT: Malta, NL: Netherlands, PT: Portugal, SE: Sweden

Toujours d'après cette étude, les anti-cancéreux et immunomodulateurs représentaient en 2012 37% des contrats d'accès au marché, les maladies du métabolisme 15% et les médicaments du système nerveux 10%.

Néanmoins les choix faits par les pays sont assez diversifiés : ainsi une étude récente portant sur les contrats conclus entre 2003 et 2012 en Belgique, en Angleterre, en Suède et aux Pays-Bas (133 contrats au total) montrait que sur les 110 produits-indications concernés, seulement 22 avaient fait l'objet d'un contrat dans plus d'un pays⁸².

Elle confirme également que les dispositifs et les objectifs affichés sont différents selon les pays. L'Angleterre fait jouer essentiellement des mécanismes de rabais et de doses gratuites, qui relèvent d'accords financiers, la Suède et les Pays-Bas des dispositifs de remboursement conditionné à la production de données (*coverage with evidence development*), la Belgique ayant recours à une combinaison.

✓ **Des remboursements conditionnés à la collecte de données en vie réelle dans plusieurs pays**

La Suède, les Pays-Bas, l'Italie ont développé tous les trois des dispositifs qui conditionnent le remboursement à une collecte de données en vie réelle.

Aux Pays-Bas, cette politique a été mise en œuvre en 2006 pour répondre aux critiques croissantes sur l'inégalité d'accès aux médicaments coûteux à l'hôpital (certains établissements pouvant les financer sur leur budget et d'autres non). Un dispositif de financement spécifique de ces médicaments à 80% (100% pour les médicaments orphelins), assorti d'une exigence de production de données sur l'efficacité en

⁸² Alessandra Ferrario, Panos Kanavos. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: A comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Social Science & Medicine* 124 (2015) 39-47

pratique clinique, a donc été mis en place. Le financement est temporaire, en principe pour une période 4 ans, à l'issue de laquelle le rapport coût-efficacité du médicament est réévalué⁸³.

En Suède, à l'issue de son évaluation d'un nouveau médicament, l'agence TLV recommande soit un remboursement inconditionnel (aucune restriction sur les indications ou critères d'éligibilité des patients), soit un non remboursement, soit un remboursement sous conditions : il peut s'agir de restrictions à certaines indications ou sous-populations (dans ce cas la décision est définitive), ou la condition peut être de recueillir des données additionnelles en vie réelle, et dans ce cas il s'agit d'un remboursement temporaire, comme aux Pays-Bas.

Ce dernier cas concerne 20 produits à fin 2012, sur un total de 29 *managed entry agreements*, les 9 autres étant des registres destinés à surveiller l'usage du produit et contrôler l'éligibilité des patients. Le type d'incertitude que ces remboursements conditionnels cherchent à lever est variable : modalités d'utilisation, ratio coût-efficacité en pratique courante, mais aussi impact à long terme sur la morbidité.

L'Italie, pays fortement utilisateur de *managed entry agreements*, selon l'étude effectuée pour le compte de l'union européenne⁸⁴, a aussi recours fréquemment à des registres qui ont à la fois une fonction de contrôle de l'éligibilité des patients (pour assurer un usage du médicament conforme aux restrictions et recommandations de l'AIFA), d'évaluation de l'utilisation en pratique clinique, de collecte de données épidémiologiques, y compris des données de sécurité, et de recueil d'informations additionnelles pour lever les incertitudes existant au moment de la primo-inscription. Fin 2011, 78 indications thérapeutiques, correspondant à 66 molécules, étaient incluses de ce dispositif de registre (dont 30 médicaments anticancéreux et 14 médicaments orphelins). 28 de ces 78 produits-indications inclus dans les registres de surveillance faisaient aussi l'objet d'accords de performance, qui sont de différents types (remise sur les premiers cycles de traitement et continuation pour les patients répondants, remboursement en tout ou partie par l'industriel d'une partie des traitements pour les patients non répondants).

✓ **Des coûts de transaction qui peuvent être élevés pour les contrats de partage des risques**

Les accords de performance (fondés sur les résultats en vie réelle), s'ils apparaissent comme une innovation intéressante, peuvent être complexes à mettre en œuvre, impliquant une charge administrative lourde pour recueillir les données nécessaires. C'est ce que met en évidence une analyse publiée en 2011⁸⁵ et s'appuyant notamment sur l'étude détaillée de cinq accords passés aux États-Unis et au Royaume-Uni entre 2003 et 2008⁸⁶. Les auteurs concluent qu'il y a de ce fait peu de cas de réussites incontestables, malgré l'intérêt porté à ce type d'approche.

Parmi les exemples analysés, le contrat passé par le NHS en 2003 avec les laboratoires commercialisant des interférons β et le glatiramère pour le traitement de la sclérose en plaques constitue un cas d'école souvent évoqué. La prise en charge des patients avait été autorisée dans le cadre d'un dispositif dont le

⁸³ Remarque : ce dispositif a semble-t-il été remplacé après 2012 par un nouveau système, sur lequel peu d'informations sont disponibles.

⁸⁴ avec cependant une vision de ce concept plus extensive que celle d'autres pays, comme on l'a signalé *supra*.

⁸⁵ Peter J. Neumann, James D. Chambers, Françoise Simon and Lisa M. Meckley. Risk-Sharing Arrangements That Link Payment For Drugs To Health Outcomes Are Proving Hard To implement. *Health Affairs* 30, n°12 (2011): 2329-2337

⁸⁶ Les contrats de performance étudiés sont les suivants : Accord Novartis / UK sur Lucentis (ranibizumab - DMLA) en 2008, Warner Chilcott/Health Alliance (US) sur Actonel (risédronate - ostéoporose) en 2008, Merck/Cigna (US) sur Januvia/Janumet (sitagliptine/sitagliptine et metformine - diabète) en 2009, Johnson & Johnson/UK sur Velcade (bortezomib - myélome multiple) en 2006, accord entre 4 industriels et le NHS (UK) sur les interférons β dans la SEP en 2003.

but était d'estimer, pour les patients traités, le ratio coût-efficacité, par comparaison avec un groupe bénéficiant des traitements préexistants. Au cas où le ratio mesuré était supérieur au seuil de 36 000 £ par QALY, les laboratoires devaient rembourser les sommes trop perçues sur la base de la différence entre le prix initial accordé et le prix permettant d'atteindre le ratio seuil. Le suivi devait durer 10 ans, avec des évaluations intermédiaires tous les deux ans. La polémique qui a entouré en 2009 la publication des résultats sur deux ans de cet accord⁸⁷ a montré les difficultés liées à la mise en œuvre de tels contrats⁸⁸ :

- ✓ l'importance de la gouvernance du dispositif d'évaluation en vie réelle de traitements et de son indépendance, pour que les résultats soient incontestables ;

- ✓ les difficultés liées aux choix méthodologiques effectués ; la contestation du protocole défini initialement montre la nécessité d'un accord complet qui engage toutes les parties prenantes sur les objectifs, la méthode, les données recueillies et le plan d'analyse ;

- ✓ la difficulté, notamment du fait de ce qui précède, à appliquer réellement l'accord : en l'occurrence, bien que l'étude intermédiaire ait été en défaveur des produits concernés, le groupe chargé d'en tirer les conclusions n'a pas recommandé de baisse de prix, au motif que la durée de suivi n'était pas suffisante et qu'il fallait des analyses complémentaires pour conclure.

Ces difficultés ont été accentuées, dans le cas de cet accord controversé, par le calendrier de réalisation et la durée très longue du suivi prévu (10 ans).

- ✓ **Une évolution vers des modalités plus simples dans certains pays**

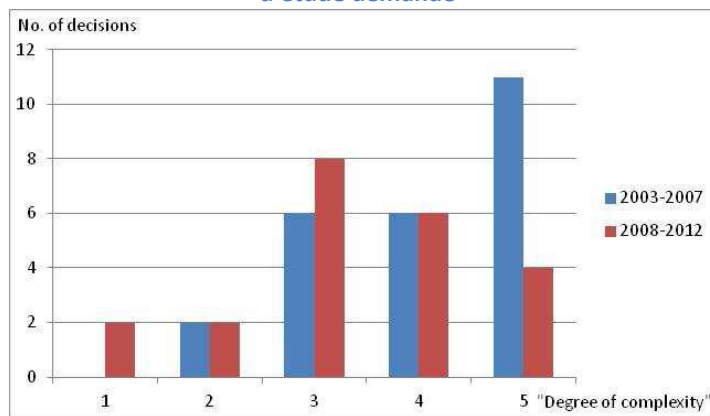
On peut noter que l'Angleterre, qui a mis en œuvre plusieurs accords de partage des risques innovants, semble avoir évolué en privilégiant des modalités plus simples : comme on l'a vu ci-dessus, les *managed entry agreements* conclus entre 2003 et 2012 sont surtout de nature financière et reposent essentiellement sur des remises et des doses gratuites.

L'étude européenne de 2013 semble montrer également qu'en Suède, le degré de complexité des études demandées aux industriels dans les décisions de remboursement conditionnel semble avoir décliné au cours du temps, avec moins d'études d'efficacité en vie réelle et plus d'études portant sur le nombre de patients, la durée de traitement, les caractéristiques des patients, ... (Figure 21).

⁸⁷ Raffery J. Costly failure of a risk sharing scheme. *BMJ* 2010;340:1282-1284., et Mc Cabe et coll. Continuing the scheme is unjustified. *BMJ* 2010; 340: 1285-1287 L'inclusion a été close en 2005, un premier rapport de synthèse a été publié en 2009 avec le détail des résultats pour les années 2005 à 2007.

⁸⁸ Les développements qui suivent concernant ce contrat sont tirés de : Gérard de Pourville. L'accès au marché remboursé pour les médicaments : les contrats de partage de risque fondés sur les résultats. Note de travail préparée à la demande du LEEM. http://www.ces-asso.org/sites/default/files/Contrats_de_partage_des_risques.pdf. Cette note développe de manière beaucoup plus détaillée que ne le fait cette synthèse les questions soulevées par la mise en œuvre des contrats de risque partagés fondés sur les résultats.

Figure 21 – Répartition des décisions de remboursement conditionnel en Suède en fonction du type d'étude demandé⁸⁹



1: number of patients, sales volume; 2: treatment duration; 3: patient characteristics; 4: effect RCT + new health economic model; 5: effect, non-interventional study

✓ Un impact difficile à cerner

L'impact de contrats d'accès au marché est difficile à évaluer, compte tenu de la confidentialité des accords et du peu de données disponibles.

Une évaluation du processus de remboursement conditionnel aux Pays-Bas pour les médicaments orphelins⁹⁰ a mis en évidence que la collecte de données en vie réelle se heurte à des difficultés, comme c'est le cas en France, avec des retards fréquents par rapport aux délais prévus, et ne conduit à aucun déremboursement même lorsque des évaluations du ratio coût-efficacité sont défavorables à l'issue de la réévaluation (l'efficience ayant finalement peu de poids au regard de la pression des patients et du corps médical).

Il serait intéressant d'investiguer de manière plus approfondie le cas de l'Italie, pays dont l'expérience de développement des recueils d'information post-AMM et des contrats de performance paraît la plus riche.

4.4 Quelques pistes à approfondir par des travaux complémentaires

L'analyse de l'expérience internationale montre que personne n'a trouvé de solutions miracles pour assurer à la fois la promotion de l'innovation, l'accès des patients aux thérapies innovantes, la soutenabilité des systèmes de santé, la gestion de l'incertitude sur les bénéfices en vie réelle, l'usage optimal des traitements...

Quelles sont les pistes que les travaux du groupe et/ou l'expérience des autres pays ont permis de dégager ?

1. Les **modalités d'accès au marché du type « managed entry agreements »**, avec leurs différentes déclinaisons, sont les modèles les plus fréquemment évoqués, et notamment le « paiement en fonction de la valeur » (*value-based pricing*). A ce stade, les enseignements de l'expérience internationale semblent montrer qu'il faut les concevoir de manière assez simple, si l'on veut éviter des coûts de transaction, une charge administrative élevée et des difficultés à en tirer des conséquences

⁸⁹ Source : EMINET. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals: The European Experience - Final report prepared by Alessandra Ferrario and Panos Kanavos - LSE Health, London School of Economics - April 2013

⁹⁰ W. Boon et al. Governance of conditional reimbursement practices in the Netherlands. Health Policy 119 (2015) 180-185

opérationnelles. De ce point de vue, les dispositifs par patient sont certainement plus praticables que des contrats prévoyant des résultats en population.

Le « paiement à la valeur » suppose une évaluation robuste et exigeante du progrès apporté par les innovations, de leur intérêt thérapeutique mais aussi de leur rapport coût-efficacité. C'est le sens des pistes d'amélioration proposées dans ce rapport que de la renforcer, y compris pour l'évaluation médico-économique, qui a vocation à être intégrée de plus en plus dans les critères de décision.

Il suppose aussi, et c'est un élément que l'analyse de l'expérience internationale renforce, une capacité à suivre l'usage et l'impact en vie réelle des médicaments. C'est une question-clé, et la proposition formulée en partie 3, mettre en place de manière volontariste un projet ambitieux dans ce domaine, apparaît d'autant plus essentielle.

2. Peu d'options alternatives sont avancées en termes de modèles de financement.

Les fonds spécifiques sont parfois évoqués comme une solution (comme par exemple le *cancer drug fund* au Royaume-Uni), mais outre le jugement nuancé qu'on peut porter sur cette initiative⁹¹, ils ne résolvent pas réellement la question de fond.

Certains auteurs⁹² envisagent des mécanismes plus innovants, mais qui restent théoriques, tels que des « Health Impact Bonds » sur le modèle des « Social Impact Bonds⁹³ » ou des prêts hypothécaires permettant aux payeurs d'étaler les paiements de façon à ce qu'ils soient alignés sur les bénéfices à attendre, notamment en termes de coûts évités, un exemple étant celui de l'hépatite C, avec un coût immédiat de traitement très élevé et des gains (réduction des hospitalisations, des greffes,...) décalés dans le temps.

Pour traiter la situation de plus en plus fréquente des médicaments ayant de multiples indications (avec des SMR et ASMR multiples), certains experts suggèrent des prix différenciés par indication, de façon à ce que les industriels soient mieux rémunérés pour les applications de leur R&D qui ont le plus de valeur⁹⁴, et dès lors aient un intérêt à promouvoir plutôt les usages les plus intéressants pour le système de santé.

⁹¹ Il s'agit d'un fonds ad hoc pour prendre en charge des médicaments anticancéreux ne satisfaisant pas aux exigences d'efficacité nécessaires pour être approuvés par NICE. On peut considérer, d'un certain point de vue, que l'existence même de ce fonds traduit l'échec du processus général d'admission au remboursement en vigueur, fondé sur le seul critère d'efficacité.

⁹² Options for the sustainable financing of innovative therapies. Document de travail de la London School of Economics and Political Science et de l'Imperial College London – Institute for global health innovation. Octobre 2015. Document non publié

⁹³ Les Social Impact Bonds, aussi connus sous les noms de « Pay for Success Bonds » ou « Social Benefits Bonds », sont des programmes permettant de lever des fonds privés afin de financer des actions sociales publiques. En d'autres termes, les SIB sont des prêts accordés par des organismes privés aux gouvernements dans le but de financer des projets sociaux. L'État rembourse les sommes investies, avec intérêt, si les objectifs fixés conjointement par l'investisseur et par l'État sont atteints. Il semblerait qu'une expérience de ce type ait eu lieu en Californie pour la prise en charge de l'asthme chez les enfants, les investisseurs étant rémunérés en fonction des hospitalisations évitées.

⁹⁴ Jorge Mestre-Ferrandiz, Adrian Towse, Renato Dellamano and Michele Pistollato. Multi-indication Pricing: Pros, Cons and Applicability to the UK. Seminar Briefing 56, Office of Health Economics. Octobre 2015
<https://www.ohe.org/publications/multi-indication-pricing-pros-cons-and-applicability-uk>

En matière de mécanismes financiers liés à la propriété intellectuelle, la réflexion internationale se développe plutôt sur la question de l'orientation de la recherche et des incitations à investir dans certains domaines. Le cas des antibiotiques est particulièrement illustratif : les industriels ont intérêt à investir s'ils espèrent rentabiliser leur recherche par un chiffre d'affaires important, mais c'est contradictoire avec l'intérêt de santé publique qui est d'utiliser le moins possible ces nouveaux produits pour ne pas développer les résistances. Comment dès lors imaginer des méthodes alternatives pour rémunérer la recherche ? Différentes formules sont étudiées (sous forme par exemple de paiement forfaitaire) pour que la rémunération de la R&D soit dissociée des volumes de vente (les anglo-saxons parlent de « *delinkage* »), mais elles apparaissent là encore relativement théoriques.

3. Si l'évaluation est un levier fondamental et le « value-based pricing » une idée séduisante, elles ne garantissent pas que les acheteurs soient effectivement en capacité d'obtenir des prix soutenables, car la formation des prix obéit à des logiques de pouvoir tout autant que de rationalité.

L'une des questions souvent soulevée est celle de la concurrence entre pays. Faire évoluer cette situation n'est pas simple, même l'initiative prise récemment par la Belgique et les Pays-Bas de coopérer dans ce domaine montre que les choses peuvent bouger.

4. Des pistes de leviers complémentaires ont été évoquées par des membres du groupe de travail et pourraient faire l'objet d'approfondissements dans le cadre de travaux ultérieurs :

- ✓ outre les outils de régulation macro-économique pour contrôler l'impact budgétaire total, peut-on envisager une régulation plus micro-économique par le biais de modes de rémunération innovants, comme des rémunérations au parcours de soin, par exemple en oncologie ? Dans ce domaine, un constat partagé émerge sur le fait que les modalités de financement actuelles, qui valorisent surtout la production de soins (actes, médicaments...), pourraient évoluer pour mieux prendre en compte l'ensemble du processus de soins ; des réflexions ont lieu dans certains pays et pourraient être développées en France (voir en Encadré 6 un exemple de modèle de paiement proposé en cancérologie) ;

- ✓ l'intérêt de modèles de prix par indication pourraient également être étudié (l'alternative étant cependant d'avoir un prix moyen pondéré selon la part des différentes indications, et de pouvoir vérifier la réalité de cette pondération en vie réelle, ce qui renvoie à nouveau à la question de la surveillance post-inscription) ;

- ✓ il serait utile d'approfondir la réflexion sur les coûts de recherche – développement et d'avoir un débat argumenté sur cette question complexe. Les associations de patients ont, dans leur contribution au groupe de travail, suggéré « d'intégrer les investissements en recherche et en développement, les aides publiques directes ou indirectes, le coût de production réel et les opérations financières éventuelles » comme un des critères entrant dans la détermination du prix des médicaments⁹⁵. Même si, comme on l'a vu, le « vrai » coût de la recherche est difficile à estimer et donne lieu à d'importantes controverses, échanger des éléments d'analyse et nourrir un débat plus éclairé sur ces questions serait un progrès.

⁹⁵ Produits de santé : accès, santé publique, prix, quelles évolutions ? Contribution inter associative pour le groupe de travail sur l'évaluation des produits de santé – Mai 2015 – voir partie suivante.

⁹⁶Encadré 6 – Nouveaux modèles de rémunération : exemple de la réforme proposée par l’American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour les soins aux patients atteints de cancer

Les réflexions menées par l’American Society of Clinical Oncology (ASCO) sur réforme des modalités de paiement des soins aux patients atteints de cancer⁹⁷ sont fondées sur un diagnostic sur les modes de paiement actuels qui, comme souvent dans l’expérience nord-américaine, ne sont pas transposables à la France. En effet aux Etats-Unis, une partie importante des revenus des cliniques d’oncologie provient du bénéfice réalisé sur les médicaments achetés aux industriels et refacturés aux assureurs (ce qui s’apparenterait à la parapharmacie en France). D’après certains auteurs, ceci représenterait près de 70% des revenus des oncologues⁹⁸. Le reste provient de la facturation des actes (consultations, injections). Ces modes de paiement accroissent donc l’incitation à prescrire et ne rémunèrent pas toute une série d’activités consommatrices de temps (développement du plan de soins, discussions des options avec le patient et sa famille, éducation thérapeutique, soutien au long cours, organisation des soins de support (psychologue, diététicienne, kinésithérapeute, assistante sociale...), gestion de la douleur, des complications, inclusion des malades dans des essais, organisation des soins palliatifs,...).

Le modèle « *Patient-Centered Oncology Payment* » (PCOP) proposé par l’ASCO poursuit deux objectifs, un financement plus flexible pour s’adapter aux besoins des patients et une responsabilisation et un engagement sur la qualité des soins délivrés. Pour cela il propose :

- des rémunérations forfaitaires additionnelles pour différentes phases du traitement : l’élaboration du plan de soins, la gestion de ces soins pendant la phase active de traitement (forfait mensuel), pendant la phase de surveillance (forfait mensuel moins élevé) et pour l’inclusion dans les essais cliniques (forfait mensuel),
- modulées selon la performance observée sur plusieurs dimensions : recours aux urgences pour les complications, conformité aux recommandations de pratique, bon usage des médicaments, organisation d’une fin de vie de qualité et conforme aux souhaits des patients,...

Si la situation française n’est pas superposable à celle des Etats-Unis, elle se caractérise aussi par des modalités de paiement qui valorisent surtout la dimension technique du soin, avec des enjeux similaires : prise en compte d’autres composantes qui concourent à la qualité de la prise en charge, transparence, incitation à cette qualité des soins. Des réflexions similaires de « bundled payments » assortis de cahiers des charges sur des engagements de qualité peuvent donc utilement être développées.

Néanmoins, il faut souligner que le modèle PCOP ne conduit pas à un changement dans le financement des traitements médicamenteux (qui viennent s’ajouter à la rémunération de l’activité des oncologues), et ne règle pas à proprement parler le problème des prix des anticancéreux, même s’il est de nature, et c’est très important, à améliorer leur bon usage.

Une réflexion complémentaire serait donc à mener sur des modèles de financement forfaitaires (financements au parcours) pouvant inclure les produits de santé. Deux situations seraient sans doute à distinguer, traitement adjuvant ou « guérison » d’une part, et métastatique d’autre part. La situation

96

97 ASCO. Patient-Centered Oncology Payment - Payment Reform to Support Higher Quality, More Affordable Cancer Care. May 2015.

http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/asco_patient-centered_oncology_payment_final_2.pdf

98 James C. Robinson, François Mergelin. Le rapport prix/valeur des médicaments d’oncologie à l’épreuve des méthodes de paiement aux Etats-Unis. Techniques Hospitalières 748 - Novembre-Décembre 2014.

« Adjuvant » (ou « guérison ») correspond à une prise en charge homogène, programmée, codifiée, standardisée qui pourrait rendre la forfaitisation plus aisée. La situation métastatique (prolongation de la vie) correspond à une prise en charge hétérogène, complexe, coûteuse (add-on, associations), variable en terme d'évolution, de stratégie et de durée de traitement, où la qualité de vie est particulièrement importante, et se prête beaucoup plus difficilement à une forfaitisation globale. Un premier niveau pourrait peut-être consister à mettre en place un forfait médicament, mais tout ceci mérite une réflexion plus approfondie, de même qu'il faut pouvoir imaginer la manière dont cette rémunération forfaitaire à une organisation de soins s'articulerait avec le prix payé aux industriels – ce point essentiel n'étant aujourd'hui pas abordé directement dans les modèles proposés, et notamment celui de l'ASCO.

**Contributions de membres du groupe de travail et réactions au
projet de rapport final (présenté au groupe de travail le 8
septembre 2015)**

1 INDUSTRIELS DU MEDICAMENT

- Courrier du LEEM en date du 13 octobre – réaction au projet de rapport présenté le 08/09/2015
- « Propositions du Leem pour moderniser la prise en charge des médicaments » Juillet 2014 – document diffusé au groupe de travail
- AFIPA (Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable) - Réaction au au projet de rapport présenté le 08/09/2015



Madame Dominique Polton
*Présidente du groupe de travail sur
l'évaluation des produits de santé*
Conseillère auprès du Directeur général
de la CNAMTS
50 avenue du Pr André Lemierre
75986 Paris Cedex 20

Paris, le 13 octobre 2015

Madame la Présidente,

Nous avons pris connaissance du projet de rapport sur la Réforme des modalités d'évaluation des médicaments (version de septembre 2015), réalisé dans le cadre de la mission qui vous a été confiée par Madame la Ministre.

Tout d'abord, je souhaite vous remercier au nom du LEEM, pour la qualité du travail de la mission et des échanges avec les représentants de notre instance.

Nous partageons les principaux constats établis dans votre rapport quant aux limites du fonctionnement du système actuel d'évaluation du médicament et à sa nécessaire évolution et souhaitons à nouveau souligner l'importance d'en renforcer la lisibilité pour les industriels du médicament. Celle-ci s'est en effet progressivement dégradée ces dernières années aussi bien sur le rôle des différentes institutions intervenant dans les processus d'accès au marché français que sur les critères utilisés pour l'admission au remboursement. Sur ce point, la décision récente d'éviction du représentant industriel de la Commission de la Transparence, nous conduit à rappeler la nécessité d'établir de nouvelles conditions d'échange avec cette Commission de la HAS afin d'assurer la lisibilité et l'équité des avis rendus pour les industriels.

Le LEEM rejoint vos éléments de diagnostic, concernant la nécessité de distinguer clairement le Service Médical Rendu, des critères d'efficacité et tolérance utilisés lors de l'évaluation de l'AMM, et de remettre la gravité de la maladie et la couverture du besoin thérapeutique au centre de la décision de prise en charge. De plus, notre analyse converge avec vos conclusions sur l'intérêt de disposer d'un critère distinct d'amélioration de la valeur thérapeutique relative qui doit être explicitée et plus prévisible que ce qu'elle n'est aujourd'hui.

L'appréciation de l'efficacité des médicaments doit aussi être modernisée en tenant compte de l'impact en conditions réelles de prescription, dont la place devrait être renforcée dans les processus d'évaluation des médicaments. Cette évolution permettrait notamment de mettre en place des approches de remboursement temporaire ou conditionnel pour des médicaments innovants et favoriser ainsi l'accès pour des patients dont le besoin médical est particulièrement important. A ce titre, le LEEM réaffirme son attachement à un accès précoce à l'innovation, tel qu'il existe au travers des dispositifs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation.

S'agissant des délais des procédures d'évaluation, le LEEM est favorable à la mise en place de procédures rapides, y compris pour les médicaments susceptibles d'apporter des économies à court terme pour l'assurance maladie, et souligne la nécessité de poursuivre les efforts engagés par la HAS comme par le CEPS pour optimiser les procédures tout au long de l'évaluation des médicaments. Ceci constitue un facteur essentiel d'attractivité de la France pour les entreprises du médicament, alors que le CSIS se réunira début 2016 sur ces thématiques de soutien à l'attractivité. Un renforcement des moyens attribués à la HAS et au CEPS à cet effet est probablement nécessaire.

Le LEEM est favorable à une évaluation médico-économique contribuant, parmi d'autres critères, à éclairer la détermination du juste prix du médicament au cours du temps sur la base de données constatées en conditions réelles de prescription, donc à distance raisonnable de la primo-inscription. De ce point de vue le LEEM approuve la recommandation de la mission « de ne pas en faire un critère binaire d'inclusion dans le panier de soins sur la base d'un seuil prédéterminé ».

Concernant l'utilisation de la valeur d'efficience dans la détermination du prix, le LEEM récuse l'instauration d'un seuil au profit d'une approche multi-référentielle comprenant notamment la référence historique recommandée par la mission et réaffirme l'importance de maintenir la garantie de prix européen pour les médicaments dont le caractère innovant a été reconnu par la Commission de la Transparence.

Nous partageons par ailleurs l'analyse et les recommandations de la mission concernant l'amélioration de la lisibilité des avis d'efficience, l'intérêt de compléter l'évaluation par une analyse d'impact budgétaire et la nécessité d'une meilleure coordination en amont entre la Commission de la Transparence et la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique de la HAS.

Enfin, conscients de la nécessité de prolonger cette réflexion, au-delà des modalités d'évaluation, autour d'une réflexion plus large sur de nouvelles approches de prise en charge et de financement des médicaments, le LEEM souhaite continuer à être force de proposition sur les développements de votre mission.

Je vous prie de croire, Madame la Présidente, à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Patrick ERRARD
Président



PJ : Position du LEEM pour moderniser la prise en charge du médicament

Propositions du Leem pour moderniser la prise en charge des médicaments

1. Pourquoi une réforme urgente s'impose

L'environnement institutionnel et le contexte médical sont en évolution rapide

Les grands principes qui gouvernent l'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement par l'assurance maladie sont relativement anciens.

Or, le contexte médical et scientifique s'est profondément modifié en quelques années et des évolutions majeures sont en cours, avec un fort impact sur les stratégies thérapeutiques et les modalités d'évaluation :

- les classes de médicaments destinés à des populations importantes comportent quasiment toutes des génériques
- les nouveaux médicaments sont de plus en plus fréquemment des produits de niche, visant des populations beaucoup plus restreintes (médecine ciblée),
- la médecine personnalisée est une réalité depuis plusieurs années, or l'évaluation conjointe du test compagnon n'est toujours pas résolue
- dans de plus en plus de pathologies, le progrès thérapeutique réside dans l'association de plusieurs molécules, afin d'agir sur plusieurs voies simultanément
- les dossiers d'AMM sont évalués au niveau européen par l'EMA avec un EPAR (European Public Assessment Report) détaillé et de plus en plus comparatif
- Le développement clinique a considérablement évolué : l'AMM n'est plus un aboutissement, les études post-AMM deviennent des éléments clé de l'évaluation et de la définition des stratégies thérapeutiques
- Les méthodologies des essais cliniques se diversifient
- De nouvelles formes d'innovation sont apparues, sous le statut de médicament : thérapies géniques et thérapies cellulaires, ARN interférents... L'arrivée de ces médicaments de thérapie innovante (MTI) entraînera de grands bouleversements de la prise en charge des patients, mais aussi de l'évaluation : comment comparer un geste médical ou chirurgical unique qui remplace un traitement à vie ?

- les futures solutions de santé seront de plus en plus multi-technologiques, associant médicaments, dispositifs médicaux, actes, télésanté... Comment évaluer l'apport du médicament au sein d'une solution globale de santé ? Comment évaluer l'innovation organisationnelle au sein de parcours de soins de plus en plus opposables aux acteurs ?

Les règles de l'admission à la prise en charge deviennent incompréhensibles

Le principe fondateur de 1945, qui voulait que tout produit efficace soit remboursé, a longtemps été en vigueur. Seule la gravité de la pathologie déterminait lequel des deux taux de remboursement (65 et 53%) s'appliquait.

La création par un décret de 1980 de la Commission de la Transparence et de la note d'ASMR pour évaluer l'apport du nouveau médicament n'avait que l'objectif de cadrer la détermination des prix, selon un principe toujours en vigueur : pour être remboursé, le médicament doit apporter soit une ASMR, soit une économie⁹⁹. Ce critère est donc par nature comparatif et destiné à la fixation du prix (L 162-16-4 du CSS).

Afin de faciliter le toilettage de la liste des médicaments remboursables, pour en sortir les produits anciens obsolètes et les pathologies peu graves, le décret d'octobre 1999 a créé la notion de SMR. Ce « nettoyage » est désormais effectué. Le SMR est un critère composite, théoriquement destiné à déterminer si le nouveau médicament peut être pris en charge dans l'indication et à quel taux.

Le niveau de SMR décidé par la Commission de la Transparence détermine donc en pratique qui va financer le médicament : l'assurance maladie, les assurances complémentaires ou le malade.

SMR et ASMR ont donc à l'origine des finalités bien différentes. Mais depuis quelques années s'instaure une confusion de plus en plus grande entre évaluation de l'AMM et de la Transparence, ainsi qu'entre les notions de SMR et d'ASMR :

- La Commission de la Transparence a introduit la notion de « quantité d'effet », et revient en fait sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque des AMM européennes obtenues dans le cadre d'une procédure centralisée ou décentralisée auprès de l'EMA. Il y a donc redondance et confusion des rôles. La Commission de la Transparence refait peu ou prou le travail de l'EMA.
- Le déremboursement de certains médicaments pour des motifs de pharmacovigilance ou de sécurité sanitaire a accentué la confusion entre les objectifs et les critères de l'AMM et ceux du remboursement. Quels sont les rôles respectifs des institutions (EMA/ANSM et CT/HAS) ?
- La détermination du SMR devient de plus en plus comparative et la Commission de la Transparence introduit des niveaux de SMR différents au sein de mêmes classes pharmacologiques, ce qui revient à une répartition différente du financement entre AMO et AMC. Pourquoi les complémentaires devraient-elles payer différemment selon l'évaluation faite sur un dossier clinique ? Pourquoi le patient devrait-il payer un reste à charge plus important si le médicament qui lui est prescrit a été jugé insuffisamment efficace ? Ne pas bénéficier d'un traitement très efficace, et devoir payer soi-même son médicament, c'est une double peine qui est bien loin de l'esprit de solidarité qui sous-tend la création de l'assurance maladie...
- Cette évolution entraîne des incohérences dans la prise en charge des maladies puisque des médicaments appartenant à la même classe thérapeutique peuvent se voir remboursés à des taux différents.

⁹⁹ Code de la sécurité sociale. - Article R163-5

Exemple du Combodart (dutastéride/tamsulosine) : un SMR faible a été décerné à une association de deux produits de SMR modérés, alors que l'utilisation de l'association fixe est recommandée après 6 mois d'utilisation des deux médicaments pris séparément. Où est la logique de faire alors payer le malade ?

- Les niveaux de SMR peuvent varier entre les indications d'un même produit, ce qui n'a pas d'impact sur le taux de remboursement, unique, mais devient incompréhensible pour le malade.
- L'octroi de SMR faibles ou modérés à des pathologies en ALD ajoute à la confusion.

Exemple d'Afinitor (évérolimus) : cet inhibiteur sélectif de mTOR a un SMR faible dans le cancer du sein avancé et important dans les tumeurs endocrines d'origine pancréatique et dans le cancer du rein alors qu'il est pris en charge à 100% au titre de l'ALD dont bénéficient tous les patients auxquels Afinitor est prescrit.

Exemple du Votrient (pazopanib) : cet inhibiteur de tyrosine kinase a un SMR faible dans le cancer du rein métastatique, et important dans le sarcome des tissus mous, alors qu'il est pris en charge à 100% au titre de l'ALD dont bénéficient tous les patients auxquels Votrient est prescrit.

- Certains hôpitaux utilisent la note d'ASMR pour déterminer s'ils référencent un produit, alors que c'est le rôle du niveau de SMR : par exemple refus du référencement des produits ayant obtenu une ASMR V versus comparateur, alors même que leur comparateur est référencé. Les HCL refusent tous les médicaments avec une ASMR V, alors même que ces produits pourraient permettre des économies s'ils étaient intégrés aux appels d'offre !
- L'admission sur la liste en sus dépend parfois de la note d'ASMR, dont ce n'est pas l'objectif.

Exemple de Yondelis (trabectedin) : dans le traitement des sarcomes, ce médicament n'a pas été inscrit sur la liste en sus malgré un SMR important et malgré l'absence d'alternative, à cause d'une ASMR V, octroyée en raison de la méthodologie de l'étude ayant permis d'obtenir l'AMM européenne dans une maladie très rare (AMM délivrée « sous circonstances exceptionnelles »)

Exemple de Jevtana (cabazitaxel) : dossier déposé en avril 2011 pour une inscription sur la liste en sus en juillet 2013, soit plus de deux ans de délais d'accès au marché pour une ASMR de niveau III en oncologie (cancer de la prostate).

Le déblocage du dossier s'est fait au niveau politique avec une forte médiatisation dans les presses écrites et audiovisuelles du blocage du Conseil de l'hospitalisation, malgré cette ASMR III.

De plus, nous déplorons que l'utilisation de la note d'ASMR soit à sens unique, utilisée pour bloquer les dossiers, mais non pour faciliter un avis favorable en cas d'ASMR reconnue. Le conseil de l'hospitalisation et le ministère de la santé

ont en effet mis en doute le niveau d'ASMR de Jevtana, alors que les règles d'inscription sur la liste en sus établies par le ministère de la santé auraient dû donner lieu à une inscription sur la liste en sus sans frein.

Au gré des modifications de la réglementation et des pratiques des commissions concernées, le système est devenu totalement illisible pour les entreprises, incompréhensible pour les professionnels de santé comme pour les citoyens. Il n'apporte pas non plus aux décideurs publics tous les éléments nécessaires à une décision transparente et éclairée pour gérer efficacement le panier de soins remboursables.

Désormais, les contraintes financières appellent des réformes structurelles, notamment dans la définition du panier de soins remboursables. Or la complexité des critères de prise en charge et la confusion qui règne dans leur application rendent très difficile une évolution du dispositif, et notamment la recherche d'économies en rationalisant les stratégies thérapeutiques ou en définissant des parcours de soins adaptés à la gravité de la pathologie.

Les délais d'accès aux innovations deviennent préoccupants

Les délais d'accès aux innovations se sont allongés considérablement, particulièrement depuis 2012. Le délai maximal de 180 jours fixé par la directive européenne n'a été respecté que pour deux médicaments depuis 2009 ! Même pour les produits qui ont bénéficié d'une procédure prioritaire de la FDA, car considérés comme indispensables, le délai de 180 jours n'est jamais respecté, loin s'en faut : le délai médian de 2009 à mi-2014 est de 360 jours. (cf en annexe l'étude du Leem)

Le rapport d'activité du CEPS pour 2012 fait état d'un délai moyen de 298 jours pour les médicaments non génériques. C'est la conséquence de la complexité du dispositif, mais aussi des évolutions scientifiques et médicales que nous avons soulignées : dans certains cas, la Commission de la Transparence ne sait pas évaluer des produits très innovants selon des critères qui ne sont plus adaptés.

Les errements dans les attributions des niveaux de SMR ont des conséquences très négatives sur les entreprises, mais sont aussi une source de perte de chance pour les patients, qui n'ont pas accès aux traitements pendant les allers et retours devant la commission :

Exemple de l'Atripla : trithérapie du VIH, qui a fait l'objet d'un SMR insuffisant puis obtenu enfin un SMR important après un an. Les patients séropositifs français ont ainsi subi une année de perte de chance par rapport à leurs voisins européens.

Exemple de Prolia : 1^{ère} biothérapie dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, AMM de mai 2010, premier avis de SMR insuffisant en novembre 2010, puis SMR important en 2011, ASMR IV en novembre 2011 et prise en charge en France en octobre 2013.

Exemple de Votrient : AMM de juin 2010 (cancer du rein métastatique), et prise en charge en France en novembre 2013.

Dans certains cas, la Commission ne revient pas sur son avis malgré les évaluations favorables dans d'autres pays européens, privant ainsi les malades français de l'accès à certaines alternatives particulièrement innovantes :

Exemple de ChondroCelect : 1^{er} produit de thérapie cellulaire, avec SMR insuffisant en 2010 renouvelé en 2013 alors qu'il est pris en charge pour un nombre ciblé de patients dans tous les grands pays européens.

Exemple de Xiapex : 1^{er} traitement médicamenteux de la maladie de Dupuytren avec SMR insuffisant en 2012 alors qu'il apporte une alternative à la chirurgie et qu'il est pris en charge dans tous les grands pays européens.

Exemple de Amyvid : 1^{er} produit radiopharmaceutique visant à estimer la densité des plaques séniles de B-Amyloïde dans le cerveau de patient en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer, SMR insuffisant malgré l'intérêt apporté par le produit dans la connaissance de la maladie d'Alzheimer.

Le dispositif des ATU, conçu pour permettre un accès très rapide des patients aux innovations, a fait l'objet de restrictions et ne permet plus de résoudre toutes les difficultés.

Des produits innovants n'ont pas fait l'objet d'ATU de cohorte ces 4 dernières années dans plusieurs maladies graves, comme le cancer de la prostate et de la thyroïde, le mélanome, la maladie de Cushing et la sclérose en plaque très évolutive.

Dans ce contexte, le Leem souhaite apporter des éléments d'analyse et proposer une réforme d'ensemble du système français, afin de moderniser les critères d'appréciation de l'accès au remboursement et du prix, dans le respect des principes communautaires (« critères objectifs et vérifiables », donc lisibles et prédictibles) et de permettre l'accès rapide des patients aux thérapies innovantes.

Les propositions du Leem s'articulent autour des principes suivants :

- Conditionner le remboursement à la gravité de la maladie
- Renforcer la proposition des stratégies thérapeutiques par la Commission de la Transparence
- Fonder l'évaluation de la valeur ajoutée sur l'intérêt global du médicament pour le patient, et non sur le seul rapport bénéfice/risque
- Permettre un accès immédiat et contrôlé, dès l'AMM, en ville et à l'hôpital, avec une phase pilote pour les patients en impasse thérapeutique
- Développer les études et l'évaluation post-AMM
- Construire une évaluation transparente de qualité, avec de réelles procédures contradictoires

Ces propositions appellent une clarification préalable du rôle des institutions et des objectifs de chaque étape, afin de simplifier les procédures d'évaluation.

2. Clarifier les rôles des institutions et simplifier les procédures d'évaluations

Les différentes étapes du parcours de mise sur le marché et d'admission au remboursement d'un nouveau médicament ont des objectifs bien distincts, qui doivent être compréhensibles pour les citoyens comme pour les entreprises.

L'évaluation en vue de l'AMM, au niveau de l'ANSM et/ou de l'EMA, devient comparative :

L'AMM, nationale et/ou européenne, est délivrée en fonction de la qualité pharmaceutique et du rapport bénéfice/risque jugé comme favorable. Les éléments d'évaluation de l'avis du CHMP sont détaillés dans l'EPAR.

Il faut éviter la confusion avec l'évaluation de la Commission de la Transparence, pour ne pas avoir une évaluation différente du bénéfice/risque à partir des mêmes données cliniques. Or décerner un SMR insuffisant, présenté malheureusement souvent comme synonyme d'inefficacité, revient à remettre en cause l'évaluation favorable de l'AMM.

Les deux commissions de la HAS (Commission de la Transparence et CEESP) fournissent en parallèle des éléments d'évaluation médicaux et médico-économiques pour éclairer les prises de décisions :

La Commission de la Transparence ne prend pas de décision mais rend un avis qui permet d'éclairer les pouvoirs publics pour décider des conditions de la prise en charge des médicaments :

- Ce médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale, à l'hôpital et/ou en Ville ?
- Si oui, à quel taux ? C'est à dire avec quelle répartition entre les différents payeurs ?
- A qui : population cible et place dans la stratégie thérapeutique, ce qui n'a pas nécessairement de lien avec le taux de remboursement. Un médicament peut avoir une place limitée dans la stratégie thérapeutique, donc une petite population cible, mais un taux de remboursement élevé si la pathologie le justifie (en ALD notamment)
- La détermination du prix par le CEPS, en fonction, entre autre, de l'apport du nouveau médicament par rapport à l'existant, résumé par la note d'ASMR.

Avec le développement des études post-AMM, l'importance de la première évaluation de la Commission de la Transparence diminue, les notes décernées doivent pouvoir être conditionnelles, c'est-à-dire revues en fonction des nouvelles données.

L'avis éventuel de la CEESP portant sur l'efficacité n'est émis que pour les innovations et, serait plus pertinent en réinscription. Les analyses de données théoriques n'étant pas d'une grande aide pour le décideur, les avis de primo-inscription ne semblent donc pas d'une grande utilité pour le CEPS.

Ceci suppose une coordination entre CT, CEESP et CEPS pour aboutir à une demande d'étude post-AMM cohérente, débouchant sur une évaluation de l'efficacité après 3 à 5 ans.

De multiples lieux de décisions :

Ces évaluations sont destinées aux différents acteurs de la décision :

- Le CEPS qui détermine le prix, éventuellement les volumes et des restrictions d'utilisation
- Le Directeur général de l'UNCAM qui fixe le taux de prise en charge,
- Le Conseil de l'hospitalisation qui donne des recommandations pour l'inscription sur la liste hors T2A, c'est-à-dire de l'accès au médicament pour tous les patients. En cas de refus, l'accès aux médicaments coûteux est aléatoire selon les établissements, ce qui est difficilement acceptable dans notre système solidaire.
- Le Ministre chargé de la Santé qui décide *in fine* de la prise en charge par la solidarité nationale.

Pour donner un peu de lisibilité à ce millefeuille, nous proposons de simplifier les procédures et de clarifier les critères et les éléments de chaque étape décisionnelle.

3. Remettre la gravité de la maladie au centre de la décision de prise en charge

Les difficultés liées au système SMR/ASMR ont donné lieu à de longues réflexions, qui ont notamment débouché sur la proposition d'un critère unique d'ITR qui a permis de clarifier la méthode actuelle d'évaluation de la Commission de la Transparence.

Néanmoins, il nous semble que ce n'est pas d'un critère unique que viendra la lisibilité, mais de critères simples permettant de répondre à chacune des questions posées par la prise de décisions par les pouvoirs publics, questions qui se posent indépendamment les unes des autres. Un critère unique risque de n'être jamais adapté à toutes les situations et d'être si complexe qu'il ne sera pas compréhensible en dehors des cercles d'experts.

L'objectif de la prise en charge par la solidarité nationale est un objectif de justice sociale et d'équité d'accès aux soins. Nous proposons donc de remettre le patient au centre du processus de décision de prise en charge et de considérer la gravité de la pathologie comme critère principal de remboursement par l'assurance maladie.

Ainsi, le système pourrait être considérablement simplifié, avec des listes de catégories de pathologies, selon le modèle déjà existant pour les ALD :

- pathologie grave et chronique : 100%
- pathologie grave non chronique (infections...) ou chronique moins sévères (hypertension, asthme...), risque de santé publique (vaccins, addictions...) : 65%
- pathologie sans caractère de gravité (allergies,...) : 30 % voire 0 % c'est à dire une prise en charge progressive par les assurances complémentaires ou prise en charge ciblée par l'assurance maladie pour certaines catégories de patients ou d'assurés sociaux dans le cadre des protocoles ALD, pédiatrie, CMU,...

Un taux à 0% autoriserait un remboursement dans le cadre des protocoles ALD seulement, et permettrait le développement de parcours de soins pharmaceutiques : des produits reconnus comme ayant un bénéfice/risque favorable pourraient être conseillés par le pharmacien dans des pathologies adaptées, selon des parcours à définir par la HAS.

Le ministère de la santé définirait ce cadre sur proposition du Collège de la HAS, en fonction de la gravité de la pathologie et de la couverture du besoin thérapeutique, et selon les priorités de santé publique définies par la DGS.

Pour fixer la liste des pathologies prises en charge et leur taux, la gravité de la pathologie pourrait en effet être complétée par la prise en compte :

- de la couverture du besoin thérapeutique (existence ou non d'alternatives thérapeutiques)
- des priorités de Santé Publique (vaccins, plans nationaux sur le cancer ou l'Alzheimer...) déterminées par la DGS
- de priorités sociales : contraception, addictions...

Tous les médicaments répondant à une maladie dont le niveau de gravité est considéré comme remboursable seraient ainsi vus par le CEPS pour la négociation du prix, prenant en compte notamment des éléments fournis par la Commission de la Transparence (valeur thérapeutique ajoutée et place dans la stratégie thérapeutique...)

Ce dispositif, centré sur le malade remboursé selon ses besoins, permettrait d'évoluer vers la prise en charge de parcours de soins où chacun des acteurs serait davantage responsabilisé.

Il permettrait d'orienter certains médicaments efficaces et bien tolérés vers la médication officinale lorsque la pathologie peut en relever : pour les médicaments destinés à traiter des pathologies sans caractère de gravité (taux 0% ou 30%), ils pourraient être pris en charge par des assurances complémentaires dans le cadre de parcours de soins pharmaceutiques.

En effet, ce n'est pas la quantité d'effet d'un produit ou la méthodologie des essais cliniques qui permet de proposer un traitement en automédication, mais le caractère bénin des symptômes. La Commission de la Transparence, dans le cadre de son rôle de définition des stratégies thérapeutiques, pourrait utilement déterminer les maladies bénignes qui peuvent être traitées par des médicaments offrant une grande sécurité et proposer une liste de questions simples que la pharmacien pourrait poser afin de sécuriser la délivrance des produits ou de renvoyer vers le médecin traitant (absence de chronicité, de signes de gravité...)

Remettre la gravité au cœur de la décision de prise en charge permettrait d'avoir un critère discriminant pour l'entrée dans le panier de soins remboursables, sans avoir à remettre en cause l'évaluation du bénéfice/risque réalisée pour l'AMM, en cohérence avec les priorités de santé publique et la définition des parcours de soins.

La mise en œuvre d'une telle réforme serait simple, le niveau de gravité remplaçant le SMR. Dans la majorité des classes thérapeutiques, il existe un taux de remboursement historique, déjà acté, notamment pour les ALD qui représentent la majeure partie des dépenses de soins. Lorsqu'une innovation permet le traitement d'une pathologie jusqu'alors sans solution thérapeutique, la Commission de la Transparence en analysera la gravité pour proposer un niveau de remboursement.

Les incohérences dans les taux de remboursement étant le plus souvent dans des pathologies en ALD, la simplification proposée n'entraîne pas de surcoût pour l'assurance maladie.

C'est le cas par exemple des Gliptines, dont le niveau de SMR varie, pour les indications remboursables, entre faible et important, alors que le traitement s'adresse à des patients diabétiques dont bon nombre sont en ALD, donc de fait tous pris en charge à 100% quel que soit le niveau de SMR octroyé.

A l'inverse, une telle réforme facilitera le développement de parcours de soins pharmaceutiques, avec un potentiel d'économies pour l'assurance maladie très important.

A côté de l'analyse de la gravité de la pathologie, **le calcul de la population cible et la description de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique** resteraient bien entendu à déterminer par la Commission de la Transparence.

4. Renforcer le rôle de la Commission de la Transparence dans la définition des stratégies thérapeutiques.

En grande partie, les difficultés actuelles dans la prise en charge des médicaments proviennent de l'association au sein de la définition du SMR¹⁰⁰ de 5 critères dont les objectifs sont différents et dont le poids dans l'appréciation globale varie au fil des années :

- l'efficacité et les effets indésirables : évalués pour l'AMM et détaillés dans l'EPAR
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles : cette évaluation a pris une importance majeure au fur et à mesure de l'enrichissement, voire de la complexification des possibilités de traitement des pathologies

¹⁰⁰ Article R 163-3 du CSS, issu du décret d'octobre 1999.

- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné : l'élément majeur de la décision de prise en charge, que nous proposons donc d'isoler
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux : ce critère purement informatif ne sert pas à la décision de prise en charge
- son intérêt pour la santé publique : ce critère ajouté en 1999 pour permettre le déremboursement de produits obsolètes n'est plus discriminant et n'a de fait aucune utilité pour l'admission au remboursement depuis plusieurs années

Il nous semble que la définition de la place dans la stratégie thérapeutique est une mission majeure de la Commission de la Transparence, qui possède la capacité d'analyse globale des options thérapeutiques, alors que l'AMM se concentre sur l'évaluation produit par produit.

Or cette définition est aujourd'hui confondue avec celle du SMR, peu valorisée et peu utilisée, alors que les deux notions sont bien distinctes : un médicament peut avoir une place très réduite dans la stratégie thérapeutique, en dernière ligne ou pour une population restreinte de patients, tout en ayant un SMR important.

Remettre la définition des stratégies thérapeutiques au cœur des missions de la Commission de la Transparence lui permettrait de faire des recommandations en termes de parcours de soins, en cohérence avec la Stratégie Nationale de Santé : recommander par exemple un parcours de soins hospitalier et/ou ambulatoire, proposer un parcours de soins pharmaceutiques et en définir les conditions. La Commission jouerait ainsi un rôle actif dans la définition du panier de soins pris en charge et dans les recommandations de prescription. En cas d'évolution notable d'une stratégie thérapeutique, il appartiendra à la Commission de réévaluer la ou les classes de médicaments concernées.

5. Moderniser l'appréciation de l'efficacité comparative

La mise en place d'indicateurs séquentiels quantitatifs ou semi quantitatifs, voire d'algorithmes ne nous semble pas répondre aux besoins de lisibilité et de reproductibilité des évaluations. En effet, l'évaluation gardera toujours une part subjective importante, du fait des caractéristiques propres de chaque couple produit/maladie, ce qui nécessite et justifie les débats d'experts que conduit la Commission de la Transparence. En outre, l'évaluation de solutions thérapeutiques très nouvelles comme les Médicaments de thérapies Innovantes (MTI) ne pourra être réalisée selon un algorithme défini pour les médicaments classiques.

Or, un nouveau dispositif d'évaluation, nécessairement mis en place pour plusieurs années, doit s'appliquer à tous les médicaments et être assez souple pour permettre une adaptation aux innovations. De plus, tout changement implique la gestion de la coexistence du stock de produits précédemment évalués, notamment afin d'éviter une distorsion de concurrence au sein d'une même classe de produits.

Pour la prédictibilité, les industriels souhaitent que l'évaluation de la **valeur thérapeutique ajoutée (VTA)** s'appuie sur celle de bénéfice-risque réalisée par l'AMM et sur les guidelines européennes concernant l'évaluation de l'efficacité relative (EunetHTA). La méthodologie des études, la pertinence clinique des résultats et les choix des comparateurs devraient être également évalués à la lumière des évaluations européennes.

La prise en compte des besoins des patients est également un point important qui permet de souligner que l'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée ne doit pas être fondée que sur le simple rapport bénéfice-risque du médicament. Elle est la résultante de plusieurs paramètres qui définissent l'intérêt thérapeutique du médicament pour le patient, notamment l'acceptabilité, l'observance, la qualité de vie et encore l'originalité du produit, le nombre d'alternatives thérapeutiques et l'impact potentiel sur la santé publique.

Pour les solutions globales de santé, ou les cocktails de médicaments déterminés individuellement pour chaque patient, c'est la place dans la stratégie thérapeutique qui doit guider l'évaluation.

La VTA résultant de cette évaluation pourrait être cotée sur 5 niveaux, comme les niveaux actuels d'ASMR.

Dans le cadre des AMM conditionnelles notamment, cette VTA pourrait être donnée conditionnellement dans l'attente des résultats des études cliniques en cours. Les évaluations post-inscription permettront de faire évoluer le niveau de VTA, au vu des résultats en vie réelle.

Dans ce cadre, et plus généralement lorsque des données complémentaires sont attendues à la réinscription, **la Commission de la Transparence pourrait jouer un rôle majeur dans la définition des plans d'études post-inscription, ainsi que dans la validation des résultats en vie réelle et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.**

6. Simplifier et accélérer l'accès aux médicaments

La complexité des procédures administratives de prise en charge des médicaments et les mesures législatives récentes sur les ATU compromettent l'accès rapide à l'innovation pour les patients (+ de 200 jours entre le dépôt du dossier de transparence et la publication au JO et + de 4 mois pour l'obtention d'une ATU de cohorte, d'après les chiffres OSCARS).

Pourtant, l'AMM européenne devrait constituer une validation suffisante des preuves cliniques qui garantissent le rapport bénéfice/risque positif des nouveaux médicaments.

Un nouveau schéma d'accès au remboursement, facultatif et fondé sur cette reconnaissance initiale, est proposé, sans préjudice des droits des autorités en matière d'inscription et de fixation des prix, mais donnant un signal fort aux entreprises d'innovation.

Les principes fondamentaux de la réglementation actuelle seraient maintenus : la Commission de la Transparence demeurerait en charge de l'évaluation médico-scientifique, la CEESP de l'évaluation médico-économique, la HAS élaborerait les recommandations de bonne pratique clinique, et le CEPS resterait maître du contrôle administratif des prix et de la politique conventionnelle.

Le nouveau schéma d'accès au remboursement serait facultatif et reposerait sur les étapes suivantes :

1. Dès obtention de l'AMM (ou dès l'avis positif du CHMP), l'entreprise (sur une base de volontariat dans un premier temps) notifie au ministère de la santé les éléments suivants, auxquels celui-ci peut s'opposer sous un délai de 30 jours, à l'issue duquel son avis favorable est réputé acquis (et les arrêtés correspondants publiés), sans préjudice des négociations ultérieures à venir. L'entreprise peut dès lors commercialiser le médicament :
 - Principe d'inclusion dans le champ du remboursement, pour les indications portant sur des domaines pathologiques préalablement précisés par les autorités (modalités : loi SNS)
 - Taux de remboursement correspondant, cohérent avec celui des comparateurs
 - Proposition de Valeur Thérapeutique Ajoutée (VTA), qui sera soumise à la HAS-CT
 - Prix qui sera soumis au CEPS
 - Volumes de vente à 1 an
 - Plan de développement post-AMM

2. Pendant les 30 jours suivants ce dépôt, et sans procéder à une évaluation, les autorités peuvent s'opposer aux éléments déposés, notamment s'ils ne sont pas complets, auquel cas la procédure de droit commun antérieure s'appliquerait.
3. En contrepartie de cet accès rapide, l'entreprise s'engagerait à :
 - Déposer un prix respectant la cohérence européenne en cas de valeur thérapeutique ajoutée revendiquée ; à défaut de VTA revendiquée, un coût inférieur aux alternatives sera obligatoire (conformément au code de la Sécurité Sociale)
 - Déposer des volumes respectant les données épidémiologiques publiées (HAS-CT)
 - Rétrocéder de façon rétroactive les écarts éventuellement constatés entre les éléments déposés et les éléments négociés *in fine* en termes de prix et de volumes, assurant ainsi la totale neutralité financière pour l'assurance maladie.
 - De même que les prix, les volumes servant de base à la régularisation au terme de la négociation de primo inscription devront s'inscrire dans la cohérence européenne des 4 pays comparables.
4. L'évaluation par la Commission de la Transparence, puis la négociation économique avec le CEPS seraient effectuées conformément aux délais en vigueur (directive 89/105/EEC) soit 90 jours pour la HAS-CT et 90 jours pour le CEPS. La régularisation des éléments économiques serait mise en œuvre de plein droit par le CEPS et figurerait dans les avenants conventionnels correspondants.

En cas de non conclusion de l'avenant conventionnel, la faculté déjà donnée au CEPS de publier un prix par arrêté serait mise en œuvre au-delà d'un délai de 60 jours à compter de l'envoi de la proposition du CEPS à l'entreprise. La HAS procéderait également, le cas échéant, à la validation du plan de développement post AMM qui lorsqu'il nécessitera la mise en place d'études post inscription, pourra être intégré à l'avenant conventionnel.
5. Une réévaluation triennale serait mise en œuvre, à l'occasion de laquelle l'évaluation de l'efficacité en vie réelle serait effectuée. L'évaluation des conditions de l'efficacité ne serait plus effectuée à l'occasion de la primo-inscription.

L'intérêt majeur est celui de la simplification des procédures avec des délais d'accès au marché réduits au minimum. Les patients auraient un accès quasi immédiat aux médicaments innovants, ayant une VTA démontrée. Pour les autres, le prix étant par définition inférieur au comparateur, c'est l'assurance maladie qui bénéficierait plus rapidement des économies apportées.

Les dossiers de médicaments pour lesquels l'entreprise ne revendique pas de VTA, la stratégie thérapeutique étant donc inchangée, et pour lesquels la population cible est déjà définie (identique à celle de leurs comparateurs), n'auraient pas besoin d'être évalués par la Commission de la Transparence. **Sa charge de travail serait ainsi considérablement allégée, lui permettant de se consacrer aux dossiers innovants et à la définition des stratégies thérapeutiques et des parcours de soins.**

Dans une première phase pilote, une expérimentation du nouveau dispositif pourrait être faite sur les patients en impasse thérapeutique.

Dès obtention de l'AMM, l'entreprise adresserait une saisine à la HAS pour identifier les alternatives thérapeutiques remboursées et demander à bénéficier du dispositif, avec réponse de la HAS sous 15 jours.

Par exemple, pourraient être concernées des molécules en développement avec des mécanismes totalement nouveaux dans l'hypercholestérolémie résistante/intolérante aux statines (PCSK9), la migraine chronique après échappement à tous les traitements, le psoriasis ... Ces pathologies ne pourront pas bénéficier d'ATU mais les nouveaux médicaments sont attendus par des patients en échappement de tous les autres traitements.

7. Développer une évaluation post-AMM fiable et transparente

Les industriels demandent aux autorités publiques d'évaluation de la prise en charge de mettre en œuvre des procédures d'évaluation fiables en termes de données probantes de l'intérêt thérapeutique et impartiales vis-à-vis des intérêts économiques, transparentes vis-à-vis de toutes les parties prenantes. Ainsi, les conclusions du Conseil européen sur l'innovation dans le secteur du Dispositif Médical (2011) s'appuyant sur les mots « fiabilité, transparence, prévisibilité » pourraient aussi s'appliquer au médicament.

L'évaluation du progrès réellement apporté par un nouveau médicament ne peut être pleinement réalisée qu'après un temps d'utilisation en pratique et en fonction des résultats attendus des essais post AMM. Les données en vie réelle devraient être le critère principal de la réévaluation des médicaments.

Nous proposons donc que la Commission de la Transparence joue un rôle central dans l'évaluation post-AMM, avec la mission de validation du plan de développement, assorti d'une fonction de conseil aux entreprises en la matière.

Ce sera le plus souvent à 5 ans et dans certains cas après trois ans, pour laisser au médicament le temps de trouver sa place et pour avoir le recul nécessaire pour répondre aux questions que le dossier d'AMM a laissées ouvertes.

Le plan post AMM pourrait le cas échéant comporter une étude spécifique ainsi que des modèles/projet d'analyse de l'efficacité en vie réelle.

Un bilan de l'activité de la CEESP ne pourra être fait qu'après quelques années de fonctionnement, elle n'est donc pas incluse dans ces propositions de réformes.

8. Renforcer la qualité et la transparence des évaluations

L'évaluation par la Commission de la Transparence reste une étape clé pour l'entreprise comme pour les patients. Afin d'améliorer la qualité et la transparence des travaux, plusieurs voies sont possibles :

- Une écoute renforcée de la part de la HAS en amont, avec des rendez-vous institutionnalisés avant le dépôt des dossiers et avant les auditions.
- Une évaluation plus transparente est plébiscitée, avec des débats et des auditions (en présence des experts initiaux) filmés ou sténotypés, accessibles sur le site de la HAS, après publication de l'avis, ou avant, sur demande des industriels, pour préparer les auditions.
- Les industriels sont prêts à publier leurs notes d'intérêt thérapeutique avec les avis de la HAS.

- Des rapports d'activités annuels exhaustifs seraient utiles pour permettre un contrôle régulier, par les institutions, de l'égalité de traitement entre les produits et les aires thérapeutiques; une véritable jurisprudence se mettant ainsi en place.
- Le retour à une véritable expertise, irréalisable aujourd'hui en raison de la gestion actuelle des conflits d'intérêt, est nécessaire. Si les débats avec les experts sont publics (télévisés ou sténotypés) de même que les déclarations d'intérêt, et si les différents courants d'opinion d'une spécialité sont respectés, il nous semble que les experts choisis pourraient répondre aux exigences suivantes :
 - o Avoir une pratique clinique régulière, adaptée au médicament étudié (ville ou hôpital ou les deux). Cette pratique correspondant à la pathologie et pas seulement à la spécialité concernée
 - o Avoir une pratique des essais cliniques
 - o Appartenir, pour les maladies rares, à des centres de compétence ou de référence
 - o Dans le cas très particulier des vaccins, la présence d'un membre du CTV paraît indispensable pour assurer la coordination entre les deux instances
- Si la Commission de la Transparence doit faire une place aux associations de patients, ce à quoi nous sommes favorables, elle doit aussi rester équitable : soit en maintenant tous les membres non votants, y compris le Leem, soit en supprimant tous les membres non votants et notamment les représentants des 3 caisses d'assurance maladie.

9. Une réforme cohérente et maîtrisée

La réforme d'ensemble que nous proposons permettra de clarifier les responsabilités et les critères utilisés à chaque étape du parcours d'évaluation du médicament. Ce nouveau cheminement sera simplifié, compréhensible par tous les acteurs et adaptable aux évolutions de la médecine. Il concentrera l'activité de la Commission de la Transparence sur les questions les plus pertinentes et facilitera le respect des délais.

La gestion du panier de soins sera grandement facilitée, les prix et les volumes toujours sous la maîtrise du CEPS. Un éventuel surcoût lié à la prise en charge plus rapide des innovations sera compensé par le remboursement aussi accéléré des produits les moins coûteux, entraînant donc des économies, ainsi que par la possibilité de développer l'automédication et les parcours de soins pharmaceutiques.

ANNEXE

Note du COPPEM sur l'accès des patients aux médicaments

Les membres du Comité des parties prenantes des entreprises du médicament (COPPEM) ont analysé les positions prises par le Bureau du LEEM sur l'accès des patients aux médicaments. Par la présente note, ils souhaitent y adjoindre plusieurs éléments essentiels à la poursuite du dialogue établi au sein de ce comité. Cette note s'inscrit ainsi dans le triple rôle joué par le COPPEM : l'anticipation des risques par son analyse en amont, l'aide à la décision par ses contributions aux thèmes qui lui sont soumis et l'action conjointe par des positionnements ou des productions concertées avec le LEEM.

Concrètement, les observations et demandes du COPPEM porte sur les trois aspects suivants :

L'accès immédiat et contrôlé dès l'AMM en ville et à l'hôpital pour les patients en impasse thérapeutique

Constat

Depuis de nombreuses années, les malades et leurs associations souhaitent un accès rapide et facilité aux médicaments, surtout pour les pathologies les plus lourdes. Or la demande d'AMM européenne apparaît insuffisante car elle ne répondra pas aux prescriptions hors-AMM pour les cas les plus graves. En effet, l'AMM européenne obtenue par une firme garantit un rapport bénéfice / risque favorable pour une indication précise. Une procédure nationale permettrait un accès plus rapide pour les malades ayant une pathologie hors de cette indication et qui n'aurait aucune autre alternative thérapeutique ou serait en échec thérapeutique. Le LEEM souhaite que cette procédure soit seulement facultative et sur saisine de la HAS par les industriels.

Exemple : 2 associations de patients, la FNAIR et Renaloo, ont écrit à la ministre pour le refus de prise en charge du belatacept, un nouveau médicament antirejet qui permettrait d'allonger de deux ans en moyenne la durée de vie des reins greffés, le tout en évitant la plupart des effets secondaires des traitements actuels. Renaloo et la FNAIR demandent de revenir sur cette décision, qui prive les patients d'une réelle innovation.

Cette molécule est pourtant prise en charge en Allemagne, Suède, Suisse, Etats Unis, etc., car c'est un réel espoir pour les personnes greffées du rein, pour une greffe qui marche mieux et plus longtemps (deux ans de plus en moyenne sachant qu'une greffe de rein a une durée limitée, 13 ans (médiane) et que la personne ensuite est contrainte de reprendre de lourdes séances de dialyse dans l'attente d'une éventuelle greffe). Le recours à ce traitement permettrait sur cette durée une économie de plus de 70 000 euros par patient. Le belatacept étant administré sous la forme d'une seule perfusion d'environ 30 minutes, une fois par mois, en hôpital de jour, sa prise en charge nécessiterait son inscription sur « la liste en sus », qui s'est à ce jour heurtée à un refus des autorités de santé françaises.

Attentes du COPPEM

- La mise à disposition des médicaments venant d'obtenir l'AMM européenne doit s'étendre à toutes les pathologies sans traitement (comme les maladies rares) ou en échec thérapeutique hors-AMM (par exemple en pédiatrie).
- La procédure d'AMM européenne devant permettre une mise à disposition du médicament pour les patients en échec ou sans traitement doit être systématique et obligatoire
- L'HAS doit pouvoir être saisie par les patients et les associations qui les représentent.

ANNEXE

La qualité et la transparence de procédures d'évaluation des médicaments incluant de réelles procédures contradictoires

Constat

Pour les parties prenantes, cette évaluation doit tenir compte du besoin thérapeutique et de la qualité de vie des patients, et plus particulièrement des enfants qui ne bénéficient pas de médicaments adaptés ni de procédures tenant compte de leur physiologie. Les nouveaux critères d'évaluation doivent intégrer par exemple l'évolution des prises en charge des patients dans ce qu'on appelle aujourd'hui les parcours de santé vers les réseaux et le domicile, l'âge, mais aussi les rejets dans l'eau, l'impact environnemental. La prise en compte de la qualité de vie des malades, l'impact éventuel des traitements sur cette qualité de vie des malades doit être intégrée à l'appréciation du service médical rendu.

1 - Les évolutions des prises en charge favorisant très tôt les retours à domicile imposent que les formes galéniques s'adaptent à ces nouvelles façons de soigner. Dans les procédures d'évaluation, les besoins et l'évolution des systèmes doivent être des indicateurs reconnus.

2 - Un tiers des patients douloureux chroniques traités par un opioïde fort modifie ou arrête son traitement à cause de la constipation opio-induite, diminuant ainsi pour 86% d'entre eux leur qualité de vie⁽¹⁾. Cette constipation pouvant engendrer jusqu'à 15% d'hospitalisation⁽²⁾.

L'association d'un opioïde fort et d'un antagoniste de ses récepteurs diminue la constipation opio-induite. L'impact de cette association sur la qualité de vie des patients n'a pas été reconnu.

(1) Bell T.J. Pain Med 2009; 10(1): 35-42.

(2) Abramowitz L et Al. Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study. J Med Econ. 2013 Dec;16(12):1423-33

Les situations des inter-pathologies et des interactions médicamenteuses doivent être clairement posées et associées à l'évaluation. Le vieillissement de la population et l'augmentation des maladies chroniques liées ou non à l'âge imposent aujourd'hui des études scientifiques précises et systématiques dans ces domaines. Les résultats de ces études accessibles et explicités permettent aux professions de santé et aux malades de prendre des décisions thérapeutiques concertées et en toute confiance.

Attentes du COPPEM

Pour ce faire, la participation des patients et de leurs associations à toutes les étapes de l'évaluation concourra à la qualité et à la transparence de cette évaluation dont l'objectif reste du mieux traiter. De manière systématique la place des patients en amont et pendant tout le processus d'évaluation doit être renforcée dans les différentes institutions qui en ont la charge. La valeur ajoutée se traduira dans tous les domaines : utilité, sécurité et facilité d'emploi, transmission de l'information, qualité de vie, effets indésirables etc.

D'autre part, les parties prenantes souhaitent la transparence des débats et expertises dans les processus d'évaluation. Le niveau de transparence vis-à-vis de la société civile doit être considérablement amélioré tant de la part des institutionnels que de celle des industriels du médicament : par exemple l'enregistrement des commissions devrait être accessible et les dossiers des industriels rendus publique.

En outre, les résultats des études cliniques, processus essentiel de l'évaluation, sont encore difficilement accessibles et incomplètes alors même que les parties prenantes n'ont cessé au cours de ces dernières années de réclamer cette mise à disposition. L'implication des institutions et des industriels dans la diffusion de ces informations doit faire l'objet d'une concertation pour rendre lisibles les résultats

ANNEXE

positifs et négatifs obtenus avec la participation de malades tenus à l'écart d'informations obtenus grâce à leur adhésion à un programme expérimental.

Dans les cas de rupture de stock et d'arrêt de commercialisation qui nuisent à la continuité des traitements, les membres du Coppem incitent les entreprises du médicament à donner une information prévisionnelle et immédiate, claire et fiable qui permette aux patients notamment via leurs associations, aux médecins et aux pharmaciens de construire une autre démarche thérapeutique.

Le remboursement attaché à la maladie et une valeur ajoutée basée sur l'utilité globale du médicament pour le patient

Les évolutions du système de santé imposent des arbitrages entre les nécessités de viabilité économique du dispositif et les enjeux sanitaires, individuels et collectifs. Ces choix sont éminemment politiques et auront un impact sur la santé publique et les droits fondamentaux qui s'y attachent, sur la fixation du prix des médicaments, sur les niveaux de remboursement, etc. La tarification des médicaments en lien avec la gravité de la maladie qu'ils soignent risque de porter préjudice à la solidarité nationale qui permettait une mutualisation des frais de santé. Chaque malade ne vivant pas dans le même contexte social, la maladie n'a pas le même impact économique ni le même retentissement social voir sociétal.

Le passage d'un remboursement individualisé risque de construire un système de santé individualiste créant encore plus d'exclusion. Les prescriptions ne seront plus dictées que par la meilleure efficacité pour le malade mais aussi par le taux de remboursement.

Attentes du COPPEM

La prise en compte de l'évaluation médico-économique est essentielle, mais elle doit tenir compte de l'équilibre entre les besoins multifactoriels des malades, les avancées thérapeutiques et les contraintes économiques. A chacun son expertise : depuis plusieurs années les malades portent aussi leurs observations et leurs demandes sur leur pathologie et leur traitement. Ils se sont formés et, informés, ils doivent avoir leur place dans la chaîne du médicament. La présence des représentants de malades dans les différentes étapes du processus d'évaluation médico-économique permettra de rationaliser les prix fixés, mais aussi de compléter cette analyse strictement médico économique pour intégrer d'autres dimensions comme la qualité de vie, l'utilité en regard de l'efficacité et du bénéfice médical, etc.

Les groupes de travail de l'ANSM et les commissions de la HAS ne contiennent pas systématiquement des représentants de malades ou d'usagers de la santé comme précédemment. Au contraire de la précédente organisation de l'ANSM en termes de coopération avec les associations de patients et d'usagers, qui permettait une co-construction commune à un grand nombre d'associations et à l'agence sur des thématiques choisies ensemble (réduction du risque, information du patient...) et permettant des actions précises (amélioration de la lisibilité de la notice, auto-déclaration des effets indésirables...) la nouvelle structure a tendance à disperser des « patients représentants témoins » dans la structure de l'agence. Ceci est dommageable au travail en perspective patient, et peut amener à réduire le rôle des patients à celui d'une « surveillance » de travaux qui, faits pour eux, ne le seraient pas avec eux.

En conclusion, les membres du COPPEM tiennent à souligner la convergence de la plupart de leurs points de vue avec les propositions du bureau du LEEM sur l'accès des patients aux médicaments. Néanmoins, dans leur rôle d'analyse, de proposition et de co-construction de solutions d'intérêt général,

ANNEXE

les membres du COPPEM souhaitent que soient pris en compte les éléments complémentaires exposés ci-dessus :

- Parce qu'ils reflètent les demandes des utilisateurs de médicaments et de dispositifs médicaux,
- Pour qu'ils deviennent des enjeux stratégiques des tous les acteurs du secteur.

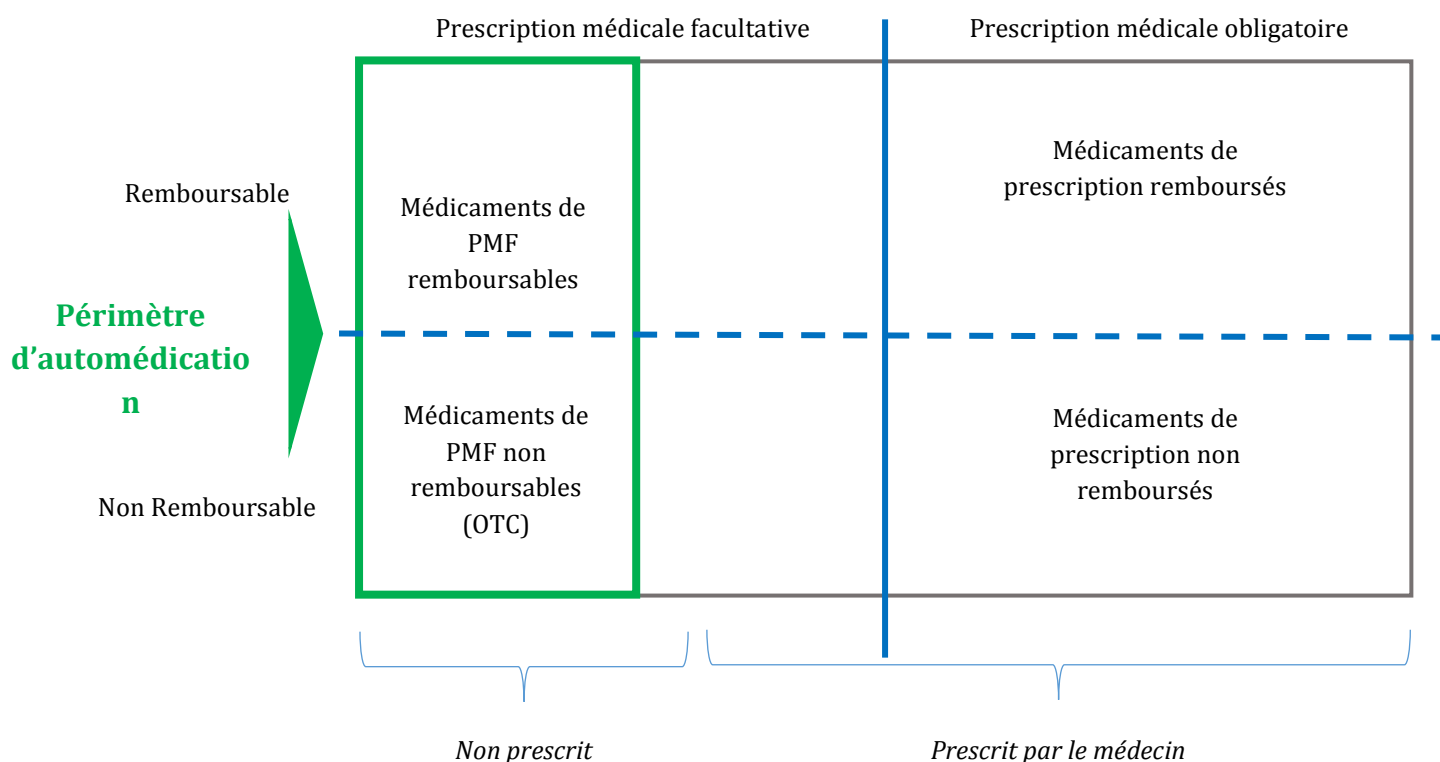
Réaction au pré-rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments

Le pré-rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments est un travail de grande qualité, rendant très bien compte de la situation actuelle et proposant des scénarii intéressants en termes d'évolution du processus.

Toutefois, l'Afipa, Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication Responsable, a souhaité réagir à certains points intégrés au pré-rapport.

Avant toute chose, il est nécessaire de rappeler ce qu'est l'automédication.

L'automédication responsable consiste pour les patients à soigner certaines maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées¹⁰¹. Les médicaments d'automédication ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) ; ils ont un rapport bénéfice/risque favorable, au même titre que les médicaments de prescription. Ils sont donc régis par les mêmes règles de sécurité, de suivi et de dispensation¹⁰².



¹⁰¹ Organisation Mondiale de la santé, 2000

¹⁰² Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, www.sante.gouv.fr/automedication.html

83% des Français achètent directement des médicaments sans ordonnance en pharmacie¹⁰³. En France un médicament vendu sur sept est un médicament d'automédication, une proportion bien inférieure à celle d'autres pays européens comme l'Allemagne (un médicament sur deux), le Royaume-Uni (un médicament sur deux) ou bien la Belgique (un médicament sur trois)¹⁰⁴.

Un médicament peut-être vendu en automédication s'il répond à quelques règles précises, édictées par l'Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative (PMF) validé par l'ANSM¹⁰⁵ :

- choix de substances actives adapté, avec un rapport efficacité/sécurité satisfaisant pour ce type d'utilisation ;
- indications relevant d'une prise en charge par le patient limitées aux situations où l'absence d'avis médical ne fait courir aucun risque (ni du fait d'un éventuel retard de diagnostic ni du fait d'un éventuel retard de traitement) ;
- conditionnement adapté à la posologie et à la durée prévue du traitement ;
- information au patient lui permettant de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre leur mode d'utilisation (la posologie et le mode d'administration doivent pouvoir être expliqués en termes simples), et de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin.

Par définition, le médicament de PMF peut être obtenu par le patient sans ordonnance. Le médicament d'automédication est un médicament de PMF non remboursable. Le pharmacien d'officine exerce son rôle de conseil lors de la délivrance.

A la lecture du pré-rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments, plusieurs points ont attiré notre attention :

1. « Les médicaments qui n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique n'ont pas vocation à être remboursés et se retrouvent, de fait, classés en SMRi » (p.25 du pré-rapport).

Nous avons rappelé précédemment la définition de l'automédication ainsi que la part qu'elle occupe dans notre système de santé. D'autres pays ont choisi d'intégrer l'automédication dans la stratégie thérapeutique, comme c'est le cas du Japon. Bien éloigné du réflexe « tout médecin » pratiqué dans notre pays, l'automédication doit devenir la première étape du parcours de soin. En effet, il faut considérer le pharmacien comme le professionnel de santé chargé d'évaluer la suite du parcours du patient : il doit pouvoir conseiller directement le patient en cas de pathologies bénignes, l'orienter vers le médecin voire les urgences si la pathologie le nécessite.

Cette première étape permettra à terme :

- de mieux éduquer le patient, autonome et responsable
- de dégager du temps pour le médecin, trop fortement sollicités pour des pathologies bénignes au détriment des pathologies plus graves. Ainsi, l'Afipa a démontré que si 10% des actes en automédication venaient à disparaître, les médecins devraient travailler 5h45 de plus par semaine¹⁰⁶,

¹⁰³ Afipa – TNS Sofres, *L'automédication en France*, octobre 2011

¹⁰⁴ Afipa – Celtipharm, *3^{ème} Observatoire européen sur l'automédication*, juin 2015

¹⁰⁵ ANSM, *Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative*, 2005

¹⁰⁶ Afipa – Celtipharm, *Etude de l'impact économique du développement de l'automédication*, mai 2012

- et par ricochet de désengorger les urgences.

Il est donc stigmatisant pour les médicaments d'automédication de considérer qu'ils n'ont pas leur place dans la stratégie thérapeutique parce qu'ils ne sont pas remboursés.

Par ailleurs, il faut rappeler que parmi les médicaments disponibles sans ordonnance, 59.1% disposaient d'un SMR important et seulement 6.5% d'un SMR insuffisant¹⁰⁷.

Le déremboursement ne signe donc pas la valeur du médicament. Toute communication contraire ou qui laisse le doute sur ce point est une communication négative et mensongère quant à la qualité des médicaments disponibles sans ordonnance. Ainsi, toute modification des taux de remboursement sans une communication intelligente sur d'éventuels déremboursements aura un impact très négatif sur l'ensemble des acteurs du secteur.

Enfin, la mise en avant du remboursement comme signe de qualité d'un médicament s'oppose à la première évaluation du rapport bénéfice/risque à laquelle doit répondre tout médicament : il s'agit de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'ANSM. Si un médicament n'est pas jugé adapté à l'usage par le patient dans les conditions pour lesquelles il est prévu, ce n'est en aucun cas sur son taux de remboursement qu'il faut agir, mais bien sur la révision de son AMM.

2. « La gravité de la pathologie qui apparaissait comme un critère déterminant au début des années 2000, apparaît aujourd'hui jouer un rôle secondaire » (p.16 du pré-rapport).

L'objectif du rapport, et cela est rappelé, n'est pas de définir la vision politique des gouvernements en terme de prise en charge. Toutefois, il nous paraît très étonnant que les réflexions actuelles se concentrent uniquement sur l'évaluation des médicaments, c'est-à-dire, des molécules. Il n'y a pas actuellement de réelle stratégie en termes de prise en charge.

Or, nous soutenons qu'une évolution et un maintien de notre système global de santé ne peut exister que par une mise à plat de la notion de prise en charge dont la clef d'entrée doit être la pathologie.

Ainsi, les pathologies que l'on peut juger graves ou récurrentes doivent faire l'objet d'une prise en charge collective. Les médicaments qui sont utilisés dans le cadre de ces pathologies doivent être remboursés. S'ils n'ont pas leur place dans la stratégie thérapeutique, alors ils doivent être retirés du marché ou avoir un prix très faible, permettant ainsi à certaines catégories de population d'y avoir accès.

Dans le même temps, les pathologies bénignes doivent faire l'objet d'une prise en charge individuelle. La liste des pathologies bénignes existe dans l'Avis aux Fabricants susnommé. Voici quelques exemples : verrues vulgaires, traitement de l'irritation de l'œil (lavage oculaire), constipation occasionnelle de l'adulte, mal de gorge aigu, toux sèches, mycoses vulvo-vaginales... Toutes les molécules qui permettent de traiter ces maladies ne doivent plus être prises en charge par la collectivité.

Cette clarification doit être le point de départ d'une réforme globale. Il est nécessaire de redonner à la pathologie l'importance qu'elle a eue par le passé dans notre pays ou qu'elle a dans la définition des listes de produits remboursés comme c'est le cas en Allemagne ou en Angleterre. Sans cette entrée par la pathologie et la remise à plat du système d'évaluation sur cette base, il ne sera pas possible de maintenir notre système de santé solidaire.

¹⁰⁷ Afipa – Celtipharm, *Analyse des sorties consommateurs des produits d'automédication en fonction du niveau de SMR*, avril 2013

Certaines questions pourront survenir quant à l'impact sur le reste à charge des individus. Il faut noter qu'aujourd'hui les Français dépensent par an en moyenne 32 euros en automédication¹⁰⁸, soit un peu moins de 2.70 euros par mois. Dans le même temps, les allemands dépensent 79.9 euros par an soit 6.65 euros par mois.

La proposition que nous faisons en termes de clarification de la prise en charge des pathologies aura a priori un impact sur la prise en charge individuelle. Toutefois, certains médicaments qui aujourd'hui ne font plus l'objet d'une prise en charge collective pourront à nouveau être remboursés, si la pathologie qu'ils traitent est définie comme devant être prise en charge par la collectivité. Ainsi, avec cette classification, l'arthrose, qui ne fait pas partie des pathologies d'automédication, sera considérée comme devant être prise en charge. Les anti-arthrosiques à base de glucosamine qui ont été récemment déremboursés seront à nouveau pris en charge par la collectivité.

L'Afipa est par ailleurs sensible aux difficultés économiques que peuvent rencontrer certaines parties de la population. Une réflexion a donc été menée afin de définir les modalités d'accès à l'automédication pour les personnes bénéficiaires de la CMU-C ou de l'ACS.

En conclusion, le pré-rapport est conforme aux objectifs qui ont été fixés avant sa rédaction.

Toutefois, nous regrettons que le remboursement continue à être érigé en justification ultime auprès du patient, niant ainsi la place que les médicaments d'automédication ont – et auront de plus en plus au regard de l'évolution des autres pays- dans la stratégie thérapeutique.

Enfin, et bien que cela n'ait pas été dans les objectifs fixés, la rédaction de ce rapport nous semblait particulièrement opportune pour réfléchir aux fondements même de notre système de prise en charge. Il est temps qu'une clarification dans la prise en charge des pathologies soit mise en œuvre afin de permettre à notre système de santé de perdurer.

¹⁰⁸ Afipa – Celtipharm, 3^{ème} *Observatoire européen sur l'automédication*, juin 2015

2 ASSOCIATIONS DE PATIENTS

- Position commune du CISS - Les voies et moyens d'une réforme des modalités d'évaluation des produits de santé et de financement des innovations de rupture – septembre 2015
- La politique du médicament - Position commune du CISS - Avril 2015 – document diffusé au groupe de travail
- Produits de santé : accès, santé publique, prix, quelles évolutions ? Contribution inter associative pour le groupe de travail sur l'évaluation des produits de santé - 20 mai 2015



LES VOIES ET MOYENS D'UNE REFORME DES MODALITES D'EVALUATION DES PRODUITS DE SANTE ET DE FINANCEMENT DES INNOVATIONS DE RUPTURE

(Position commune – Septembre 2015)

Avec l'affaire du Solvadi, pour lequel le laboratoire américain Gilead a finalement négocié en France un prix facial de 41 000 euros, chacun a bien compris les risques d'effondrement de notre système d'assurance maladie solidaire. Avec deux ou trois médicaments à l'impact supérieur à 1 milliard d'euros, l'édifice s'écroule.

Pourtant, nos pouvoirs publics ont exclu toute mesure d'autorité comme la fixation unilatérale du prix ou la soumission du médicament au mécanisme de la licence d'office qui aurait permis d'en produire une version générique sans attendre la fin du monopole de protection par le brevet.

Cependant, inquiète des conséquences que pourraient avoir l'arrivée de nouveaux traitements de plus en plus coûteux pour soigner le cancer ou d'autres maladies plus rares, la ministre en charge de la santé a, en mars dernier, chargé Madame Dominique Polton, conseillère auprès du directeur général de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), d'une mission pour « proposer les voies et moyens d'une réforme des modalités d'évaluation des produits de santé et de financement des innovations de rupture ».

Pour mener à bien ses travaux, Dominique Polton a réuni un groupe de travail et consulté, au-delà des administrations et organismes publics concernés, l'ensemble des acteurs impliqués, industriels, organismes complémentaires et représentants des usagers du système de santé, dont le CISS.

C'est dans le cadre de sa contribution aux scénarios du pré-rapport de cette mission que trouve sa place la présente position commune aux associations membres du CISS.

1. Le Collectif interassociatif sur la santé partage les principaux éléments de diagnostic posés par le pré-rapport.

- **Le rapport donne clairement à voir le rapprochement des critères d'évaluation contribuant à fixer le prix d'un médicament (SMR) et son prix (ASMR)**

Devenu comparatif dans la pratique, le SMR tend à se confondre avec l'ASMR. Cette évolution conduit la HAS, chargé d'évaluer ces deux indicateurs, à en proposer la fusion pour retenir un indicateur unique.

- **Le rapport rappelle que le SMR et l'ASMR sont attribués par indication, ce qui conduit pour beaucoup de produits, à des SMR et ASMR multiples, sans toutefois que les médicaments concernés n'affichent plusieurs taux de remboursement.**

Dans les faits, ces évaluations, indication par indication, ne donnent pas lieu à la fixation de taux différenciés alors même qu'il est établi qu'un même médicament ne présente pas le même intérêt selon les cas de figures.

- **Le rapport montre qu'une part importante de médicaments théoriquement remboursés à 15%, 30% et 65% sont en fait pris en charge à 100%, au titre de l'ALD.**

Ainsi, 27%, 15% et 46% des médicaments théoriquement remboursés à 15%, 30% et 65% sont, respectivement, pris en charge à 100%.

- **Il a utilement été rappelé, au cours de la concertation, que le taux de remboursement à 15%, créée en avril 2010, n'avait pas vocation à perdurer.**

La vignette orange devait en effet permettre de faire glisser progressivement certains médicaments vers le déremboursement total. Elle a finalement été dévoyée dans la mesure où certains médicaments ont d'emblée été remboursés à 15%.

- **Le rapport, proposant d'étudier la possibilité de mieux encadrer la prescription, fait le constat de nombreux mésusages de la part des prescripteurs.**

Ces mésusages sont notamment dus aux extensions d'indications successives (et à l'association de différents niveaux de SMR pour un médicament donné) et à la difficulté des prescripteurs à s'approprier les précautions d'emploi de la Commission de la transparence.

2. Soucieux de contribuer aux échanges en vue du rapport final, le Collectif interassociatif fait valoir huit remarques.

21. Le CISS regrette l'absence de propositions concrètes quant à la fixation du prix des médicaments.

Le débat autour des critères d'évaluation, incluant l'ASMR, influencera peu la politique de prix du médicament dans la mesure où l'ASMR n'est qu'un des quatre critères retenus par le CEPS pour négocier avec les laboratoires.

Pour déterminer le prix d'un médicament le code de santé publique prévoit que le CEPS doit normalement¹⁰⁹ prendre en compte quatre critères :

- l'amélioration du service médical rendu;
- les prix des médicaments similaires déjà en vente;
- les volumes de ventes prévues ou constatés;

¹⁰⁹ Nous écrivons « normalement » car chacun sait que d'autres critères s'y ajoutent. Au sein même de l'accord-cadre entre l'Etat et le CEPS, notamment. Mais il faut aussi y ajouter des considérations « non écrites » : politiques, industrielles, sauvegarde de l'emploi, aménagement du territoire.

- les conditions prévisibles et réelles d'utilisation.

La part de l'ASMR dans la négociation du prix n'est pas renseignée, pas plus que celle des autres critères.

Dans ses propositions d'amendement au projet de loi de modernisation de notre système de santé, le CISS demande que soit également pris en compte l'ensemble des coûts objectivés de recherche, de développement et de commercialisation pour concourir à la fixation du prix du médicament. A ce stade de la discussion parlementaire, ce critère additionnel n'a, hélas, ni été repris par le gouvernement, ni été retenu par les parlementaires, alors même que la prise en compte des investissements réalisés au profit de la R&D permettraient d'aboutir à des prix plus cohérents.

Ciblant les propositions sur le seul critère de l'ASMR, à l'exclusion des autres, le rapport renonce à l'approche globale de la politique du médicament. Et force est de constater que les enjeux de la politique des prix se discutent parallèlement à cette mission, notamment dans le cadre de la renégociation en cours de la convention entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les industriels du médicament, regroupés au sein du LEEM. Ces négociations, évidemment déterminantes pour l'accès de tous aux thérapies innovantes, se tiennent dans le plus grand secret au sein d'un cercle fermé de décideurs qui exclut non seulement les représentants des usagers mais aussi toute forme de transparence à l'égard de la mission pilotée par Dominique Polton qui souligne d'ailleurs dans son rapport que « *cette concomitance a rendu difficile l'élaboration de propositions concrètes* ».

Notons également que des travaux sont actuellement en cours au sein du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé. Ce lieu d'échanges entre pouvoirs publics, industriels, professionnels de santé et chercheurs, a pour objectif d'améliorer l'articulation entre les enjeux de santé publique et les enjeux industriels. Plus spécifiquement, les actions menées dans ce cadre doivent permettre d'accroître l'attractivité de la France pour la recherche, et faciliter l'accès des patients à l'innovation et à la médecine personnalisée. Là encore, les questions liées au financement de l'innovation dans le domaine du médicament seront sans doute abordées sans rapport avec la mission.

Enfin, il paraît essentiel d'engager une réflexion autour de la fixation du prix des produits de santé en tenant compte des enjeux internationaux débattus dans le cadre des discussions, engagées depuis 2013, sur le traité transatlantique, entre les Etats-Unis et l'Europe (TTIP). Ce projet d'accord commercial, qui prévoit la création d'une zone de libre-échange transatlantique pourrait induire une harmonisation progressive des réglementations et de la reconnaissance mutuelle des règles et normes en vigueur. L'opacité des négociations fait craindre une harmonisation vers le bas des normes sociales, sanitaires et environnementales existantes, ainsi que des règlements affectant le commerce. De fait, de nombreux secteurs seraient touchés par cet accord et les normes et réglementations remises en cause pourraient concerner le marché du médicament.

22. Le CISS regrette que l'hypothèse du critère unique d'évaluation (se substituant au SMR et à l'ASMR) n'ait pas fait l'objet d'une modélisation technique.

Depuis plusieurs années, la HAS souhaite faire consigner l'index thérapeutique relatif, ou ITR (tentative avortée dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2013). En effet, la HAS suggère la suppression du SMR – dont dépend le remboursement du médicament – et l'évolution de l'ASMR – sur laquelle se fonde son prix – pour se diriger vers un unique indicateur. La notion d'Index Thérapeutique n'est pas nouvelle, elle renvoie surtout à la recherche du meilleur rapport bénéfice/risque ou efficacité/tolérance du produit. L'index est aussi déclaré Relatif : il a pour but d'évaluer (par la Commission de la Transparence) l'intérêt clinique d'un nouveau médicament par rapport aux médicaments déjà existants. Cinq niveaux seraient déterminés : un ITR de niveau « inférieur » équivaldrait à un « non remboursement », un ITR « identique » autoriserait un remboursement mais à un prix inférieur à celui du comparateur. Enfin, un médicament possédant un ITR « supérieur » pourrait obtenir un prix égal ou supérieur selon le degré d'amélioration apportée.

Selon l'IGAS (rapport de 2013), la démarche ITR doit encore être affinée pour devenir « moins rigide ». Elle doit pouvoir s'appliquer à tous les médicaments, ce qui n'est pas le cas ; elle doit s'enrichir de

critères que pour l'heure elle n'intègre pas clairement, en particulier la place dans la stratégie thérapeutique et la qualité de vie.

La mission recommande l'évolution vers, non pas l'ITR dont les défauts ont été rappelés, mais vers un indicateur unique appelé « Valeur Thérapeutique Relative » dont il n'est rien dit de sa conception.

Comment élaborer un critère d'évaluation unique purgé des défauts de l'ITR, permettant de décider à la fois de la valeur ajoutée d'un médicament et de son taux de remboursement ? La mission conclut que de nouveaux travaux sont nécessaires mais sans pouvoir démontrer la faisabilité de cette entreprise.

23. Le principe de remboursement « limité à une population circonscrite, pour laquelle le médicament présente une réelle utilité » doit être retenu. Mais la proposition d'un dispositif opérationnel reste à construire

Nombre de médicaments théoriquement remboursés à 15% et 30% sont, de l'avis même des prescripteurs, nécessaires et essentiels pour de nombreuses personnes. En effet, les essais cliniques sur lesquels se basent les évaluations, sont dans l'incapacité de refléter la très grande complexité des situations individuelles (multipathologies, intolérances individuelles, etc.). Un médicament moins efficace qu'un autre pour la grande majorité des patients doit absolument pouvoir être disponible pour des sous-populations spécifiques.

D'ailleurs, ces médicaments sont, ce qui est une bonne chose, remboursés à 100% pour les personnes en ALD à qui ils sont prescrits à ce titre.

La réévaluation proposée (dans les trois scénarios) conduisant à dérembourser purement et simplement des dizaines de médicaments, pourraient avoir un impact significatif sur le reste-à-charge des personnes en ALD, mais aussi sur celui d'autres patients à qui sont utilement prescrits ces médicaments. Cela pourrait entraîner des arrêts de traitement et creuser les inégalités d'accès aux soins.

Conscient du risque que représentent ces scénarios, le rapport propose des correctifs, inspirés notamment du modèle belge, pour adapter les niveaux de prise en charge en fonction des spécificités liées à certaines sous-populations de malades.

Cette hypothèse responsabiliserait fortement les prescripteurs et ferait éventuellement reposer le poids administratif d'un système d'accord préalable sur l'Assurance maladie, aux risques d'alourdir l'acte de prescription et les procédures de remboursement alors même que ce rapport s'est fixé pour objectif de simplifier et de rendre plus lisibles la politique du médicament.

Pour autant, le principe de « remboursement limité à une population circonscrite pour laquelle le médicament présente une réelle utilité » est essentiel. Les situations visées ainsi que les modalités de mise en œuvre doivent être détaillées.

24. Le CISS soutient la proposition de création d'un mécanisme de remboursement temporaire

Afin d'éviter une perte de chance pour les patients, tout particulièrement lorsqu'il n'existe aucune alternative appropriée, l'accès le plus précoce aux médicaments est essentiel. Les données cliniques sur la base desquelles l'AMM est donnée, valident un bénéfice risque positif. Dans certains cas elles peuvent cependant être insuffisantes pour évaluer correctement les valeurs thérapeutiques et économiques de ces médicaments.

L'incertitude qui en résulte peut inciter à des exigences de prix démesurées et à des décisions inadaptées.

Plutôt que de retarder l'accès au remboursement de ces nouveaux traitements dans l'attente de données complémentaires souvent longues à obtenir, l'instauration d'un nouveau mécanisme de remboursement temporaire, pourrait être vertueux.

Le fonctionnement d'un tel mécanisme devrait cependant être public et totalement transparent. L'accès temporaire au remboursement devrait être clairement motivé, les données complémentaires

nécessaires précisées sans ambiguïtés ainsi que les délais prévus pour valider ou invalider la décision initiale.

25. Le CISS regrette que le thème du reste-à-charge ne soit pas abordé alors même que les questions d'accès aux traitements sont à l'origine de la mission.

Les inquiétudes autour de la problématique du reste-à-charge sont partagées par différents acteurs qui, notons-le, ne poursuivent pas tous les mêmes objectifs.

A titre d'exemple, le ministère des finances et des comptes publics préconisait en avril dernier², une réforme du remboursement des affections de longue durée : fin de la prise en charge à 100% et régulation de la dépense publique et du reste-à-charge à partir de paramètres à définir (montant du plafond de reste à charge, niveau d'une éventuelle franchise, valeurs des tickets modérateurs). Selon la direction générale du Trésor, « la prise en charge de la dépense de santé par l'assurance maladie obligatoire à partir de critères économiques rétablirait ainsi l'équité entre les malades, indépendamment de leur pathologie, tout en leur évitant des restes-à-charges trop élevés ».

² Trésor- Eco n° 145, avril 2015, *Quel avenir pour le dispositif de prise en charge des affections de longue durée (ALD) ?*

Sans garantie de plafonnement du reste-à-charge des usagers ni modalités opérationnelles de remboursement dérogatoire, le CISS est défavorable à toute mesure dont les conséquences directes consisteraient à dérembourser massivement des dizaines de médicaments aujourd'hui pris en charge à 15% et 30%.

26. Il y a danger à sortir massivement des médicaments de la mécanique des prix administrés.

A ce jour, seuls les médicaments remboursés affichent des taux administrés, négociés au niveau du CEPS. En outre, les taux de TVA sont variables selon que le médicament est remboursable ou non (2,1% pour les médicaments remboursables contre 10% pour les médicaments non remboursables). Il est ainsi remarquable d'observer la fréquente flambée des prix des médicaments au moment de leur déremboursement, les laboratoires essayant de compenser une perte de l'effet volume (car les médicaments déremboursés sont moins prescrits) sur l'effet prix (maintien des marges grâce à l'augmentation des prix).

En l'absence de régulation des prix des médicaments déremboursés, ne serait-ce qu'à titre provisoire, l'augmentation de leurs prix des médicaments aggraverait d'autant la problématique du reste-à-charge évoquée plus haut.

27. Le CISS regrette l'absence de propositions relatives à la représentation des usagers au sein des instances impliquées dans la fixation du prix du médicament.

Les associations représentatives des usagers du système de santé doivent être associées aux travaux du CEPS. La perspective, susceptible de se concrétiser, d'un accord-cadre et d'une charte entre le CEPS et les associations représentant les usagers reste éloignée du droit général de la représentation prévu par l'article L. 1114-1 du code de la santé publique. Cette représentation « conventionnelle » répond insuffisamment à la nécessité démocratique qui suppose que les intérêts des usagers soient aussi défendus dans les négociations conduites avec les industriels.

La dimension démocratique des enjeux traités au CEPS doit être prise en compte comme elle l'a été s'agissant de la Commission de la Transparence de la HAS.

28. Il est regrettable que les dispositifs médicaux ne soient pas traités dans le rapport.

Missionnée pour proposer, notamment, des options d'évaluation des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix des produits de santé, comprenant les médicaments et les dispositifs médicaux, Dominique Polton fait l'impasse sur les seconds. Ce parti pris est discutable.

En 2013, 13,4 milliards d'euros ont été consacrés à l'achat ou à la location de dispositifs médicaux remboursables, dont 5,8 milliards remboursés par l'assurance maladie. Les complémentaires et les ménages ont financé 7,6 milliards d'euros de reste à charge, plus de la moitié de ces dépenses, sans que l'on puisse chiffrer précisément leur part respective.

L'intervention des complémentaires ne parvient pas à remédier à certaines situations, notamment pour les personnes en situation de handicap.

En ambulatoire, la dépense de l'assurance maladie au titre des dispositifs médicaux est passée de 1,9 milliard d'euros en 2000 à 5 milliards en 2012, soit une progression de 109% en euros constants. Cette croissance résulte en partie du traitement à domicile de pathologies chroniques, de maladies graves, de situations de handicap. Toutefois, l'IGAS en 2010, la Cour des comptes en 2014, relèvent que les facteurs de progression de la dépense ambulatoire comme les économies réalisées grâce à l'ambulatoire sont insuffisamment documentés et mesurés.

Le dynamisme de ce poste de dépense doit d'autant plus alerter les pouvoirs publics que les restant à charge pour les patients peuvent être considérables. Il est nécessaire qu'une réflexion soit engagée sur les prix des dispositifs médicaux dans une perspective d'égalité d'accès aux soins, notamment optiques, dentaires, auditifs et d'aide à la mobilité.

* *
*

En conclusion, le CISS salue la qualité de ce rapport fort bien documenté et remercie Dominique Polton pour son écoute attentive de l'ensemble des parties impliquées dans la concertation.

Les conclusions, portant principalement sur l'évolution des critères d'évaluation SMR et ASMR ainsi que sur la question du maintien, ou non, de taux de remboursement différenciés, ne militent pas dans le sens d'une réforme de la politique du médicament que nous souhaitons plus ambitieuse compte tenu des enjeux liés à l'arrivée imminente de nouvelles thérapies coûteuses.

Si les critères dont la HAS fait usage pour évaluer le SMR et l'ASMR méritent en effet que soient envisagées leur clarification, voire leur fusion, l'objectif de la mission avait une toute autre portée puisqu'il s'agissait notamment d'entrevoir « *les différentes modalités de financements qui pourraient être mises en oeuvre pour permettre une juste rémunération des industriels de santé, tout en assurant le respect des engagements pris dans le cadre de la programmation pluriannuelle des dépenses de santé* » et, le cas échéant, d'éclairer le Législateur en période de PLFSS.

Si la mission conduite par Dominique Polton n'occulte pas le contexte, elle n'a pas pu en tirer parti, faute d'avoir accès aux éléments de négociations. Cet empêchement réduit considérablement la portée des conclusions sur les modalités de fixation du prix, pourtant au cœur des problèmes de soutenabilité économique et d'accès aux soins innovants et notamment aux anticancéreux « innovants » dont il conviendra toutefois de mesurer le rapport bénéfices/risques en vie réelle.

Une fois de plus, le CISS a le sentiment amer que les sujets les plus sensibles échappent au débat multipartite.



LA POLITIQUE DU MEDICAMENT

(Position commune - Avril 2015)

Transparence et participation citoyenne doivent s'appliquer, dans le domaine du médicament comme pour les autres questions de santé. Il ne s'agit donc pas seulement de garantir un haut niveau d'information des usagers mais de les impliquer dans les processus de décision, au titre de ce qu'il est convenu d'appeler, depuis 2002, la démocratie sanitaire. C'est un impératif social et politique dans notre pays.

Cet impératif est renforcé par la place économique qu'occupe le médicament dans les comptes de l'Assurance maladie comme dans le budget des ménages, sans parler de ses répercussions sur les modes de vie des personnes concernées. Elles sont plus de 15 millions, soit un quart de la population française, à avoir recours quotidiennement à un médicament au moins.

D'ailleurs, le marché français du médicament dépasse 26,8 milliards d'euros¹¹⁰. Pour l'année 2013, ce ne sont pas moins de 2 800 substances actives différentes qui ont été commercialisées. Cette même année, 3,1 milliards de boîtes de médicaments ont été vendues, soit 48 boîtes par français.

Au sein de ce marché, celui des médicaments génériques a fortement progressé. En 2013, il représente désormais, en valeur, 15,5% du marché, et plus de 30% en quantité. Plus de 3 spécialités remboursables sur 10 sont des génériques¹¹¹.

Mais, le médicament, ce n'est pas qu'un marché. Ce sont aussi des millions de personnes utilisatrices de molécules dont l'usage ou le mésusage peuvent être sources de risques sanitaires, individuels ou systémiques. Sur les 15 millions de malades chroniques, à la fin de l'année 2013, 9,7 millions de patients bénéficiaient du régime des affections de longue durée (ALD). On déplore 355 000 nouveaux cas estimés de cancer en 2012 en France métropolitaine¹¹². Les cas de poly-pathologies augmentent également, notamment sous l'effet du vieillissement de la population.

Au surplus, la consommation de ces produits opère dans un contexte marqué par de nombreux déterminants : histoire individuelle du patient, contexte social, éducation à la santé, par exemple. C'est pourquoi nous considérons que le médicament justifie une approche éthique exceptionnelle, forte, et évolutive en fonction des enjeux de santé publique auxquels nous sommes confrontés.

La politique du médicament doit aussi tenir compte de la défiance qu'inspirent, particulièrement dans notre pays, les autorités sanitaires : seule 1 personne sur 2 a confiance dans ces autorités. Ce qui explique une part des renoncements aux traitements qui sont évalués en France à 7 % en 2013¹¹³. Cependant, les conditions du remboursement des médicaments expliquent aussi une importante partie de ces renoncements.

En effet, les chiffres du renoncement à l'achat de médicament résultent aussi du niveau de prise en charge par l'Assurance maladie obligatoire qui a ajusté au fil de l'eau le « panier de soins remboursables » et révisé les taux de remboursement, au sein d'une Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) dont les représentants des usagers sont d'ailleurs absents¹¹⁴. La politique de remboursement du médicament est d'ailleurs devenue illisible pour les patients qui, le plus souvent, apprennent le

¹¹⁰ Prix fabricant.

¹¹¹ Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, juin 2014, Agence nationale de sécurité du médicament.

¹¹² Selon des chiffres publiés par l'Institut national du cancer.

¹¹³ Baromètre Santé & Société - Europ Assistance / CSA, 2013, 7ème vague du baromètre, 15 octobre 2013.

¹¹⁴ Curieusement, alors qu'ils sont représentés au conseil de la CNAMTS.

déremboursement du médicament au comptoir de l'officine, sans même bien comprendre le lien entre ces déremboursements et le service médical rendu (SMR).

Dans ce même registre de restriction de la prise en charge des médicaments, le décret du 3 février 2015¹¹⁵ vient quand à lui restreindre l'accès aux médicaments à faible SMR pour les seuls étrangers en situation irrégulière¹¹⁶, ces médicaments étant alors exclus de tout remboursement.

Au renoncement subi pour des raisons économiques vient s'ajouter le renoncement induit par la politique publique d'accès aux nouvelles molécules dont l'année 2014 a offert une illustration particulièrement ravageuse avec le sofosbuvir¹¹⁷. Faute de ressources publiques suffisantes pour diffuser un nouveau traitement particulièrement efficace contre l'hépatite C, seuls les patients ayant atteint un certain stade de fibrose ont été admis au bénéfice du traitement. Pourtant, en termes de santé publique, l'accès du plus grand nombre à ce traitement est essentiel afin d'enrayer durablement l'épidémie et les nouvelles contaminations... mais il faudrait pour cela que qu'il soit accessible à un prix raisonnable pour la collectivité.

Enfin, comme dans de nombreuses autres industries, le marché du médicament est largement mondialisé. Non sans risque pour la sécurité des médicaments, même si, et heureusement d'ailleurs, les exigences de traçabilité n'ont jamais été aussi fortes que depuis le déport de la fabrication dans des pays émergents, où il est plus difficile d'auditer la qualité des processus.

Depuis longtemps maintenant, 1995 très exactement, la France est le premier pays producteur de médicaments de l'Union européenne. Néanmoins, aujourd'hui, 80% des principes actifs utilisés pour fabriquer les médicaments fabriqués en Europe proviennent de Chine ou d'Inde¹¹⁸.

C'est en prenant en compte tous ces éléments de contexte que le CISS a élaboré la présente position commune.

1. La révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'Assurance maladie

La France recourt à **deux notions distinctes** pour évaluer les produits de santé : **le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR)**, dont les contours et la procédure forment aujourd'hui un ensemble que l'on peut qualifier de complexe. Pour ne pas dire obscur.

Évalué par la Commission de la transparence (CT) de la Haute autorité de santé, l'ASMR, qui constitue aussi un indicateur pour la fixation du prix du médicament remboursable, correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis : ASMR I, majeure ; ASMR II, importante ; ASMR III, modérée ; ASMR IV, mineure ; ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ». Un médicament d'ASMR V ne peut être admis au remboursement que s'il produit une économie dans le coût du traitement.

En dehors du cas de la réévaluation quinquennale obligatoire, la Commission de la transparence ne procède à un nouveau contrôle de l'ASMR qu'en cas de modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Et encore, n'y est-elle pas tenue.

Quant au Service Médical Rendu (SMR), c'est une mesure de l'efficacité et de l'utilité des médicaments vendus en France. Il est lui aussi évalué par la Commission de la transparence.

¹¹⁵ Décret n° 2015-120 du 3 février 2015 relatif à la prise en charge des frais de santé par l'aide médicale de l'Etat.

¹¹⁶ Et achever toute perspective de compréhension du dit SMR : pour un même médicament à faible SMR, le remboursement de l'assurance maladie est de 100 % pour un bénéficiaire de la CMU, de 15 % pour les assurés sociaux en général, et de ... 0 % pour les bénéficiaires de l'Aide médicale d'Etat !

¹¹⁷ Commercialisé par le laboratoire Gilead sous le nom de Sovaldi.

¹¹⁸ En 2012, l'Académie de médecine alertait sur « une dispersion planétaire » et « une dissémination des chaînes de production et de distribution », Avis du 14 février 2012.

Cette évaluation prend en compte plusieurs éléments :

- la gravité de la maladie pour laquelle le médicament est indiqué,
- son efficacité pour prévenir ou soigner cette maladie,
- son intérêt pour la santé publique,
- ses effets indésirables.

Cet ensemble de réponses est comparé aux effets positifs et indésirables d'autres thérapies ou médicaments indiqués pour la même maladie. Selon les résultats de cette comparaison, le médicament est :

- soit non remboursé par la Sécurité sociale et les complémentaires,
- soit plus ou moins remboursé.

C'est ainsi que, dans une période donnée, ce sont les médicaments les plus performants qui bénéficient du meilleur taux de prise en charge.

Le Service médical rendu (SMR) d'un médicament est revu régulièrement, notamment lorsque de nouveaux médicaments apparaissent. Certains produits peuvent ainsi être déremboursés du fait de l'existence d'autres médicaments jugés plus efficaces pour soigner la même pathologie.

Les principaux constats opérés par les associations membres du CISS sont les suivants :

- Les critères SMR/ASMR sont peu lisibles et parfois difficiles à distinguer. La compréhension par les prescripteurs eux-mêmes n'est pas garantie. D'ailleurs, l'attribution de SMR différents à des médicaments destinés à traiter une même pathologie est rarement perçue par les prescripteurs comme une incitation à prescrire l'un prioritairement par rapport à l'autre. Le système d'évaluation est manifestement conçu pour les agences plutôt que pour les prescripteurs, et encore moins pour le bénéficiaire final des traitements.
- Le SMR est aujourd'hui devenu un indicateur comparatif ce qui n'était pas son ambition initiale. En outre, le mécanisme d'établissement de l'ASMR peut intégrer certaines considérations du SMR, de sorte que la frontière entre SMR et ASMR est de plus en plus ténue.
- Le SMR peut être difficile à interpréter ou être compris très différemment selon qu'on se place du point de vue du laboratoire, des autorités, des caisses d'assurance maladie, des prescripteurs, des dispensateurs ou des patients, et même par rapport à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament.
- ASMR et SMR ne valorisent pas suffisamment les réelles innovations thérapeutiques.
- Les réévaluations de l'ASMR ne sont pas assez régulières. De sorte que le prix d'un médicament à ASMR V, introduit avec un prix inférieur aux autres médicaments de la même classe thérapeutique pour être pris en charge par l'Assurance maladie, devient avec le temps plus élevé que les autres du fait de leur générique progressive.

Les propositions associatives :

11. La règle selon laquelle un médicament d'ASMR V ne peut être admis au remboursement que s'il produit une économie dans le coût du traitement ne doit pas s'appliquer uniquement au moment de l'introduction sur le marché : elle doit s'appliquer en permanence et avec la réactivité qui convient. Les évolutions des prix des comparateurs doivent se traduire par une baisse analogue du médicament qui n'apporte pas d'amélioration.
12. Plus globalement, il est souhaitable de rendre les critères d'évaluation plus compréhensibles, en particulier pour les prescripteurs et pour les patients. Pour cela, il est proposé la mise à disposition de

deux outils, fondés sur les mêmes critères, mais dont la présentation serait d'une part destinée aux professionnels de santé et aux patients, et d'autre part aux institutions chargées de cette évaluation.

13. Il est indispensable d'exposer en toute transparence, et de façon compréhensible pour tous, les critères qui fondent les évaluations. Au delà de la transparence des liens d'intérêts et de l'absence de conflit d'intérêts dans une décision donnée, c'est la fin de l'entre-soi médico-administratif qui est attendu, en permettant notamment aux associations de désigner des représentants dans les procédures d'évaluation conduisant à la fixation d'un prix.

Cette nécessaire transparence est aisée à comprendre si l'on admet que dès la mise en route d'un protocole de recherche en fonction d'une indication, et en particulier en phase III, il est assez simple de prédire le type de SMR et/ou d'ASMR, spécialement pour les grandes classes de médicaments (statines, antidépresseurs...) et qu'à l'intérieur d'un protocole il existe de nombreux critères qui peuvent influencer les résultats dans un sens favorable au promoteur de la recherche (biais dans les critères d'inclusion, nombre de participants à l'essai, durée de l'étude, calculs statistiques, etc).

2. La prise en charge des médicaments à faible SMR (actuellement remboursés à 15%)

En 1977, un taux de remboursement dit « faible » a été créé. Il était de 40 %, alors que les taux dits « forts » étaient à l'époque de 70 % et 100 %. Quinze ans après, en 1993, les taux de 40 % et 70 % sont devenus respectivement 35 % et 65 %. Au début de l'année 2010, dans l'objectif de diminuer les dépenses de l'assurance maladie obligatoire, les pouvoirs publics ont prévu une baisse du taux de remboursement par la Sécurité sociale, passant de 35 % à 15 %, pour les spécialités pharmaceutiques dont le SMR est établi comme « faible » par la Commission de la transparence. Ce taux de remboursement de 15 % vise à recentrer les dépenses de médicaments prises en charge par l'Assurance maladie vers les spécialités reconnues comme présentant un meilleur service médical rendu.

Les principaux constats opérés par les associations membres du CISS sont les suivants :

- Les différents taux de remboursement fixés par l'assurance maladie obligatoire, dans le cadre d'une fourchette définie par le pouvoir réglementaire, sont sources de confusion, tant chez les prescripteurs qui peuvent hésiter à prescrire un médicament faiblement remboursé nonobstant son intérêt et son utilité, que chez les usagers qui peuvent être incités à renoncer à l'achat de tels médicaments dont l'efficacité est mise en cause par le faible niveau de SMR et pour lequel ils auront en outre un reste-à-charge à payer.
- Les révisions de taux de remboursement conduisent à un transfert des coûts vers les patients, directement ou *via* leur cotisation à une assurance complémentaire amenée à prendre en charge le ticket modérateur sur ces médicaments.
- Des reports de prescriptions vers des médicaments également ou mieux remboursés, mais avec une balance bénéfices-risques moins favorable, sont également pressentis.

Les propositions associatives :

21. Le CISS propose une « remise à plat » des médicaments remboursables, sur la base d'un critère simplifié afin d'améliorer d'abord l'accès de l'ensemble de la population à des soins de qualité et d'exclure ensuite du remboursement les médicaments dépourvus d'intérêt thérapeutique démontré¹¹⁹.

¹¹⁹ Est-il d'ailleurs raisonnable d'engager la solidarité nationale sur de tels produits, même sur des taux de remboursement faibles ?

22. Dans le même temps, il est proposé de définir une procédure de fixation des prix des produits de santé non remboursables par l'assurance maladie obligatoire.

Car il est inacceptable qu'un déremboursement entraîne l'augmentation des prix d'un traitement en raison de la liberté de prix qu'il permet, et cela pour deux raisons :

- la nature même des médicaments, quels qu'ils soient, justifie un prix réglementé afin de limiter la concurrence sur le prix de vente au public et de favoriser l'égalité d'accès aux soins ;
- le taux de remboursement d'un médicament par l'Assurance maladie est sensé définir le niveau d'engagement de la solidarité nationale selon le service médical rendu et non agir sur le prix qui lui, dépend d'autres critères.

23. Avant tout déremboursement, il convient d'étudier l'impact potentiel de ce déremboursement en termes de report de prescription.

3. La fixation du prix du médicament

L'article L. 162-17-2-2 du code de la sécurité sociale prévoit que le prix des médicaments est fixé par le Comité économique des produits de santé dans le cadre de conventions en fonction d'une série de critères. Cependant, il ne prévoit pas de critère tiré du coût réel du produit soumis à son examen en vue de fixer son prix. Ainsi, récemment, un prix considérable (41 000 € la cure) a été accordé à un médicament, le sofosbuvir, alors que les experts établissent que le coût de la recherche, du développement, de la fabrication et de la promotion de ce produit ne dépasse pas quelques centaines d'euros. La fixation d'un prix à un tel niveau a choqué de nombreux acteurs associatifs qui font observer que de nombreux efforts en faveur de la recherche et du développement sont consentis par les pouvoirs publics par l'appel à l'impôt : investissement d'avenir, construction de clusters, coordination de la recherche publique avec Aviesan, crédit d'impôt-recherche. Ces acteurs estiment que de tels niveaux d'investissement publics doivent aussi trouver leur traduction dans une certaine modération des prix.

Pour de nombreux observateurs, ces aides à l'investissement devraient avant tout servir des objectifs de santé publique, définis par l'Etat, et non ceux des firmes dont la stratégie commerciale se construit à partir d'un marché solvabilisé par la solidarité nationale. A rebours, les « niche-busters » qui incarnent la nouvelle rentabilité des firmes pharmaceutiques mises à mal par la fin des « block-busters » en raison de l'expiration des brevets, traduisent un nouvel arbitrage en faveur de l'industrie, sans relation aucune avec la construction d'une politique publique de santé.

Les principaux constats opérés par les associations membres du CISS sont les suivants :

Pour juguler l'inflation des prix qui ne semble pas trouver de limites, un mode alternatif de fixation des prix suscite de l'intérêt : le contrat de performance. Dans une telle hypothèse, le prix du médicament est gagé par le nombre de guérisons/améliorations apportées par le traitement.

Néanmoins, en dépit des mécanismes conventionnels ou légaux de régulation des dépenses *a posteriori* (clause de sauvegarde « L »), un prix facial élevé peut influencer les stratégies thérapeutiques des prescripteurs et les administrations hospitalières dans le sens d'une restriction, à plus forte raison lorsque les recommandations médicales ne sont pas stabilisées.

Mais d'autres thèses sont soutenues pour, notamment, utiliser davantage les flexibilités existantes dans le droit des brevets. Ainsi pour Gaëlle Krikorian, sociologue, intervenant récemment lors d'un débat public¹²⁰, le concept de brevetabilité conçu pour permettre au chercheur de s'autofinancer est aujourd'hui utilisé « comme un moyen de s'approprier le vivant et de limiter la concurrence ». Elle ajoutait : « Si les prix des médicaments sont devenus trop élevés pour pouvoir être couverts par le système de santé dans les

¹²⁰ Conférence débat à l'occasion de la remise de la Pilule d'Or 2015 de la revue Prescrire.

pays les plus riches du monde, c'est que le modèle économique est à revoir. Les modalités de financement de la recherche médicale et l'état du contrat social avec l'industrie pharmaceutique doivent être réexaminés. Une réduction ponctuelle du prix d'un médicament n'est ni satisfaisante ni suffisante. »

Par ailleurs, dans l'Union européenne, l'organisation des systèmes de santé nationaux, comprenant la fixation des prix ou de remboursement des produits de santé, relève de la compétence des États membres. Il n'existe pas de cadre de négociation commun des prix des médicaments pour les États membres. Ainsi, les États membres se précipitent pour être dans les premiers à négocier avec une firme : en échange de remises conséquentes tenues secrètes, ils peuvent alors être amenés à accepter de payer un prix "officiel" élevé qui permettra à la firme de tirer les prix vers le haut dans les autres États membres.

En outre, comme le fait remarquer la CNAMTS dans son document « Charges et Produits » pour 2014, l'équivalence des traitements au sein de la classe des statines pose plus globalement le sujet de la cohérence des prix, en rapport avec le service médical rendu. D'autres pays, confrontés à la même situation, ont fait le choix d'un tarif unique pour la classe, par exemple l'Allemagne qui a fixé un tarif de remboursement pour les statines. Ce système doit être adapté au contexte français de fixation des prix du médicament et ne doit pas conduire à un reste à charge pour le patient.

Il faut encore relever que le droit français prévoit deux outils de régulation du prix du médicament : la fixation unilatérale du prix par le Comité économique des produits de santé, d'une part ; et la déclaration d'une licence d'office que prévoit le Code de la propriété intellectuelle, d'autre part.

Certains pays européens ont déjà eu recours aux licences d'office pour de nombreux médicaments permettant de faire chuter considérablement les prix et contribuer ainsi à la lutte contre les inégalités de santé. La France, de son côté, ne les a quasiment jamais mises en œuvre.

En tout état de cause, le CISS, de son côté, revendique le droit d'être partie aux négociations débouchant sur la fixation des prix des médicaments. A cet égard, le droit des usagers du système de santé ne comporte pas d'exception de représentation, au contraire l'article L. 1114-1, même s'il ne crée pas une obligation, n'en constitue pas moins une « ardente obligation ».

Les propositions associatives :

31. Il est proposé de compléter les critères de fixation des prix du médicament qui figurent au code de la sécurité sociale afin que le Comité économique des produits de santé puisse tenir compte des investissements réels au titre de la Recherche et Développement. Plus globalement, les liens distendus entre le coût de développement d'un médicament et son prix finalement arrêté doivent être resserrés pour valoriser dans de justes proportions l'innovation.
32. Il conviendrait par ailleurs d'arrêter un prix unique au sein d'une même classe thérapeutique à effets et à bénéfices/risques équivalents en recourant de manière plus systématique à l'article 13 bis de l'accord-cadre du CEPS/LEEM du 5 décembre 2012 sur la cohérence des prix au sein d'une même classe dans un objectif d'économies.
33. Les États membres de l'Union européenne doivent pouvoir disposer d'un pouvoir « collectif » de négociation face aux firmes. La France gagnerait à prendre une initiative politique pour organiser une négociation commune, à l'instar de l'offensive qu'elle a elle-même initié le 20 juin dernier au sein de l'Union européenne pour tenter d'obtenir de l'industrie pharmaceutique une baisse du prix de certains nouveaux médicaments. Notons que cette « initiative commune » a reçu le soutien de 14 partenaires européens de la France, dont l'Allemagne, et de la Commission européenne le 20 juin 2014, dans le cadre de l'« affaire du sofosbuvir ». Ce prix est jugé « extrêmement élevé et insoutenable pour les budgets de santé », relèvent les 15 coalisés dans une déclaration commune. Ils soulignent en outre les

risques d'exclusion de « milliers de patients et de nouvelles contaminations pourtant évitables ». C'était la première fois qu'une telle coalition se formait.

34. Par ailleurs, compte tenu de l'impact du prix sur les conditions de l'accès aux soins des usagers, les associations agréées pour défendre leurs intérêts doivent être impliquées dans la gouvernance de l'instance chargée de fixer le prix du médicament.
35. Les avis du CEPS doivent par ailleurs être publics et les voies de recours précisées à tous afin que les personnes se prévalant d'un intérêt à agir puissent être en capacité d'exercer leurs droits.
36. Dans la perspective d'un élargissement du CEPS à des représentants des usagers, il conviendrait de définir avec précisions le champ de ce qui relève du secret professionnel.

4. La politique du générique

Le retrait de la France par rapport aux autres pays comparables quant à la pénétration des médicaments génériques attire l'attention de tous les acteurs du système de santé. Ainsi, le pourcentage en volume des génériques dans le marché des médicaments non protégés est-il aujourd'hui en France d'un peu plus de 50% alors qu'il dépasse les 70% au Royaume-Uni et en Allemagne et atteint 80 à 90% au Canada et aux Etats-Unis.

Afin de contribuer au déploiement du médicament générique en France, l'Assurance maladie réserve la possibilité de tiers-payant aux seuls patients acceptant la substitution par le médicament générique, à l'exception des cas où le médicament serait « non substituable » ou dont la marge thérapeutique est trop étroite.

Au final, l'intérêt de l'opinion pour le générique repose essentiellement sur des ressorts financiers plutôt que sur une confiance éclairée par un raisonnement de santé publique ou de politique publique de santé. A l'égard des prescripteurs, elle révèle un renoncement de la puissance publique à induire le recours au générique par les prescripteurs eux-mêmes.

Un nouveau plan national d'actions de promotion des médicaments génériques a été élaboré par le département ministériel. Il comporte sept objectifs :

- Renforcer la prescription et l'utilisation des médicaments génériques à l'hôpital et dans les transitions hôpital/ville.
- Renforcer la prescription et l'utilisation des médicaments génériques en EHPAD, en lien avec le plan national d'action pour une politique du médicament adaptée aux besoins des personnes âgées.
- Renforcer la prescription et l'utilisation des médicaments génériques en ville.
- Mettre en œuvre une communication, une information et une formation adaptées pour renforcer la confiance des patients et des prescripteurs.
- Encourager les efforts, dissuader les entraves.
- Développer et rendre attractifs la réalisation des essais et la production de médicaments en France pour accroître la confiance et capitaliser sur un domaine d'excellence.
- Thèmes permanents : politique de prix et évolution du répertoire.

Les principaux constats opérés par les associations membres du CISS sont les suivants :

L'obligation de la prescription en DCI instituée par la loi de décembre 2011 n'est, à ce jour, pas encore appliquée mais la parution récente d'un décret (le 14 novembre 2014) devrait modifier effectivement les pratiques.

Cette modalité devait pourtant permettre de faciliter la délivrance de médicaments génériques aux patients qui, aujourd'hui, repose principalement sur l'acte de substitution engageant la responsabilité du pharmacien.

Les principaux freins au développement du générique en France se situant au niveau de la prescription médicale, ils pourraient être en partie levés avec la généralisation des prescriptions en DCI. Ces freins trouvent toutefois leurs origines dans d'autres « réflexes prescriptifs », orientés tantôt vers les médicaments princeps « non substituables », tantôt vers les médicaments innovants hors répertoire générique. Dominique Giorgi, président du CEPS l'évoque lui-même dans le rapport d'activité 2013 du CEPS, lorsqu'il indique que les prescriptions françaises sont, plus que les autres, tournées « vers des médicaments nouveaux, au détriment des médicaments plus anciens et moins coûteux, mais pas forcément moins efficaces ».

Les propositions des associations :

41. Afin de développer la diffusion du médicament générique en France, à laquelle le CISS est favorable, il est proposé d'agir prioritairement sur les prescriptions médicales établies en ville :

- en veillant au respect de l'obligation de prescrire en DCI,
- en faisant évoluer les logiciels d'aide à la prescription mis à la disposition des médecins pour les sensibiliser à l'existence de « me too » notamment,
- en améliorant la qualité de l'entretien médical lors de l'introduction de médicaments génériques dans la prescription afin d'accompagner les usagers dans leurs traitements au long cours.

42. Par ailleurs, à l'hôpital, plusieurs pistes sont proposées :

- agir sur les critères d'achats hospitaliers pour encadrer les pratiques tarifaires (et du système de remises),
- suivre l'évolution des taux de prescription des médicaments génériques par les praticiens hospitaliers,
- contractualiser, pour certaines molécules, des objectifs de prescriptions dans le répertoire du générique avec les médecins hospitaliers.

43. La mise en place d'un observatoire du médicament générique.

Cet observatoire devrait comporter des représentants d'usagers, afin de porter une attention particulière aux dysfonctionnements du dispositif « tiers-payant contre générique » et suivre les écarts de prescriptions faisant freins au développement du générique en France.

5. L'efficacité de la prescription médicamenteuse

Supérieure de 41 % à la moyenne européenne, la prescription d'antibiotiques en France est « préoccupante », selon un rapport de l'Organisation de coopération et de développement (OCDE) publié récemment¹²¹.

La prescription d'antidépresseurs fait également l'objet de nombreux questionnements. Dans son rapport « Charges et Produits » pour 2015, la CNAMTS déplorait qu'« ils ne soient pas toujours prescrits de façon efficiente du fait d'un diagnostic et/ou d'un suivi insuffisant. La question de la pertinence de la prescription est encore accentuée par les débats sur l'efficacité dans la prise en charge des dépressions légères et modérées. Des publications semblent en effet montrer que pour les dépressions les moins sévères, ces médicaments ne font pas mieux que le placebo. Au Royaume-Uni, le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recommande d'ailleurs en première intention des thérapies non médicamenteuses pour le traitement des formes légères et modérées. Ces guidelines (2009) sont toutefois plus récentes que les dernières recommandations françaises (2002). »

Par ailleurs, comme rappelé plus haut, on constate que la « popularité » de certains médicaments de marque est telle qu'elle « déforme » la prescription médicale. Ce fut longtemps le cas du Crestor® qui, malgré son intérêt thérapeutique contesté, est le 3ème médicament le plus coûteux pour l'assurance maladie, avec 342,8 M€ de remboursement en 2013.

¹²¹ Panorama de la santé : Europe 2014, rapport de l'OCDE (en anglais).

Les principaux constats opérés par les associations membres du CISS sont les suivants :

L'analyse de prescription médicale donne des résultats qui laissent à penser que plusieurs éléments influencent le choix des stratégies thérapeutiques :

- le manque de temps des médecins peut conduire à ce qu'un choix se porte plus facilement sur une thérapie chimique plutôt qu'un accompagnement qui supposerait la conduite et le suivi d'actions plus complexes à mettre en place (activités sportive, hygiène alimentaire, suivi du sommeil, des conditions de travail, stimulation neurologique, etc.) ;
- le manque de connaissances en pharmacologie des prescripteurs qui méconnaissent parfois les risques de leurs prescriptions (accoutumance, effets indésirables, iatrogénie, etc.) ;
- le tropisme pour les block-busters et les médicaments plus ou moins innovants qui a conduit la CNAMTS à soumettre à autorisation, depuis le 1er novembre 2014, les prescriptions de 3 médicaments utilisés pour faire baisser le cholestérol : Crestor (rosuvastatine), Inegy (simvastatine et ezetimibe) et Ezetrol (ezetimibe). Cependant, cette mesure ne concernera que les initiations de traitement. En outre, si l'autorisation n'est pas donnée, le médicament pourra tout de même être délivré, mais il ne sera pas remboursé, le patient devra exposer les dépens : le médecin étant tenu d'inscrire la mention « non remboursable » sur l'ordonnance. L'objectif est bien de décourager en amont la prescription de ces molécules, et d'en privilégier d'autres, plus efficaces et moins chères.

Les propositions des associations :

51. Sensibiliser et informer la population générale sur les risques liés à l'usage inapproprié des médicaments psychotropes.
52. Optimiser les parcours de soins des personnes atteintes de pathologies chroniques, et notamment les personnes suivies pour dépression, troubles anxieux ou maladies psychiatriques afin d'élargir leur prise en charge à des options extra-médicamenteuses. La question de l'accompagnement au delà de la prescription est primordiale pour garantir le succès de la stratégie de traitement, identifier les inadaptations et tenter la sortie du « tout médicament ».
53. Développer le système de l'entente préalable lorsque des prescriptions problématiques sont observées.

6. La sécurité des médicaments et des prescriptions médicales

Le scandale du Mediator aurait-il pu être évité si les données du SNIIRAM avaient été mieux exploitées ?

Incontestablement, l'ouverture maîtrisée des données anonymes permettrait de mieux connaître le taux d'efficacité d'un médicament, de réaliser des études prospectives sur un traitement anticancéreux par exemple et éventuellement d'éviter les catastrophes sanitaires.

Concernant l'affaire du Mediator, les données obtenues grâce à la bataille menée par le collectif Initiative Transparence Santé (ITS) lui ont permis d'observer que les « pouvoirs publics étaient au courant des dérives de prescription dont le médicament de Servier était l'objet, à savoir qu'il était prescrit dans environ 80 % des cas hors de ses indications officielles. [...] Un suivi plus strict des prescriptions accompagné d'une action auprès des médecins prescripteurs aurait, selon nous, permis d'éviter un grand nombre de morts », affirme l'association sur son site. Mais l'accès aux informations aboutissant à ce constat a dû être forcé : ITS a saisi la Commission d'accès aux documents administratifs (Cada), dont l'avis favorable a été nécessaire pour contraindre la CNAMTS à communiquer ces données.

En outre, l'accès aux données n'est pas la seule voie à privilégier pour renforcer la pharmacovigilance aujourd'hui difficile à conduire du fait de l'hyper mondialisation de l'industrie du médicament.

Rappelons que 80% des principes actifs utilisés pour fabriquer les médicaments vendus en Europe proviennent de Chine ou d'Inde. Comment garantir la fiabilité et la traçabilité des matières premières dans un tel contexte ?

Les principaux constats opérés par les associations membres du CISS sont les suivants :

Alors que la sécurité des produits de santé a été renforcée depuis le scandale du Mediator, restent à évaluer les pertes de chance d'éviter des mésusages, situations iatrogénènes ou interactives et autres erreurs de prescriptions dues à la rétention des informations dont dispose l'Assurance maladie, mais également l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Le projet de loi de santé tente de répondre aux attentes de la société civile mais le modèle d'accès aux données qu'il envisage est regardé comme encore trop complexe pour des acteurs associatifs.

Dans le même objectif de transparence, l'information des usagers sur les produits actifs qui leur sont prescrits, doit être améliorée.

Les propositions des associations :

61. L'accès aux données du SNIIRAM, en particulier, doit être réformé afin de permettre aux acteurs ayant capacité à agir de disposer de données sécurisées et anonymisées afin de contribuer notamment à la veille sanitaire et pharmaceutique.
62. Mieux informer les usagers sur les processus qualité et sécurité ainsi que sur la traçabilité des matières premières entrant dans le processus de fabrication des médicaments.
63. Renforcer les moyens dédiés à la coordination avec les agences étrangères en charge du contrôle et de la sécurité du médicament.

Produits de santé : accès, santé publique, prix, quelles évolutions ?



Contribution inter associative Pour le groupe de travail sur l'évaluation des produits de santé

20 mai 2015

Le prix des produits de santé, en particulier celui des médicaments dits « innovants », est un enjeu tout autant pour les associations représentant les malades et les usagers que pour les organisations qui luttent contre les inégalités de santé. Collectivement, un prix élevé pose la question de l'accès aux dispositifs et traitements nécessaires. Ce qui renvoie au droit pour toutes et tous d'être en bonne santé dans le cadre d'un effort national garantissant l'accès aux traitements via l'assurance maladie. D'un point de vue individuel, le recours à des médicaments et dispositifs médicaux à prix élevés fait peser sur la personne une lourde pression. Cette pression correspond pour certains à une forme de responsabilité. Pour les usagers, elle peut davantage engendrer un sentiment de culpabilité financière. Les médecins, en tant que prescripteurs, sont confrontés à un environnement leur imposant des contraintes budgétaires croissantes. Celles-ci sont susceptibles de limiter leur liberté de prescription. Enfin, entre des traitements innovants de plus en plus chers, le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de personnes vivant avec des maladies chroniques, les prix des produits de santé deviennent un défi pour le système de santé dans son ensemble.

Les débats récents sur la fixation du prix d'un médicament hautement efficace contre l'hépatite C ont agi comme révélateurs des défauts du système. Ils ont permis de démontrer l'urgence à concevoir et mettre en oeuvre des réformes structurelles autour d'impératifs clairs :

- Accès aux traitements pour toutes et tous ;
- Evaluation des produits de santé et en particulier de ce qui constitue ou pas un traitement innovant;
- Renforcement de la transparence de l'ensemble du système médico-pharmaceutique et des relations entre l'industrie et les institutions publiques ;
- Renforcement du contrôle démocratique et citoyen du processus de la fixation des prix ;
- Représentation et participation des usagers du système de santé et des organisations oeuvrant contre les inégalités de santé dans le processus de fixation des prix ;
- Nécessaires débats sur la recherche, la propriété intellectuelle, les monopoles et les modalités de rémunération de l'innovation thérapeutique ;
- Soutenabilité du système de santé français.

Ces impératifs doivent, aujourd'hui, guider nos réflexions pour faire évoluer non seulement le processus de fixation des prix des médicaments, mais aussi plus largement le développement des nouvelles molécules, de la recherche jusqu'à leur mise à disposition des malades.

Dans la lettre d'orientation du ministre de l'Economie et des Finances, du ministre des Affaires sociales et de la Santé et du ministre du Redressement productif, du 2 avril 2013, les objectifs assignés au comité économique des produits de santé (CEPS) étaient clairement fixés :



Ministère de l'Economie et des Finances
Ministères des Affaires sociales et de la Santé
Ministère du Redressement productif

Paris le 2 – AVR. 2013

Monsieur le Président,

La politique économique des produits de santé du Gouvernement s'organise autour des objectifs suivants :

- garantie d'un accès effectif pour tous à des soins de qualité
- promotion du bon usage du médicament et efficacité de la dépense
- valorisation des innovations sources de progrès thérapeutique,
- transparence du processus de fixation des prix et cohérence des décisions
- respect des objectifs annuels d'évolution des dépenses d'assurance maladie.
- soutien, conformément au Pacte national pour la compétitivité, la croissance et l'emploi, au dynamisme des industries de santé, qui sont un secteur d'avenir prioritaire, et au développement de l'emploi.

Vous veillerez à fixer les prix et à animer la politique conventionnelle dans le respect de ces objectifs.

L'essentiel de ces orientations sont en adéquation avec les demandes des associations représentant les malades et usagers et des associations impliquées dans la lutte contre les inégalités de santé.

Il s'agit pour nous, dans la suite de ce document, d'énumérer les réformes qu'il convient d'engager dès cette année afin de permettre l'accès de toutes et tous à l'innovation thérapeutique. Nos propositions couvrent un spectre large : le renforcement du contrôle démocratique du processus de fixation des prix, l'amélioration de la transparence (liens d'intérêt entre administration et industrie, conventions passées par l'Etat avec les firmes pharmaceutiques), l'introduction de nouveaux critères pour évaluer le juste coût d'un traitement pour la solidarité nationale, la mobilisation des mesures permettant à l'Etat de faire baisser les prix, les alternatives aux brevets pour rémunérer l'innovation thérapeutique.

Produits de santé : systématiser la démocratie sanitaire, renforcer la démocratie représentative

Les débats sur la mise à disposition des malades du nouveau traitement contre l'hépatite C ont montré que l'évaluation des produits de santé et le processus de fixation de leurs prix s'écartaient des différentes formes de concertation ou de contrôle démocratique, que cela soit par les représentants des malades et des usagers ou par le pouvoir politique. Nos propositions visent à renforcer ce contrôle démocratique.

Le comité économique des produits de santé (CEPS) est l'interlocuteur qui, pour l'administration, négocie avec l'industrie. Dans son rapport d'activité 2013, il se définit comme un « *Lieu d'échange et de découverte entre administrations et entreprises* » qui permet « *de prendre et tenir des engagements réciproques durables.* »

« Du côté de l'Etat, il s'agissait, et il s'agit encore de donner aux entreprises un interlocuteur unique, disposant de la capacité de décider, décidant de manière suffisamment prévisible – c'est-à-dire s'appuyant sur une doctrine et des critères clairs, et offrant certaines garanties de visibilité sur un voire deux exercices annuels ». Les règles que le CEPS applique sont constitutives « d'un environnement administratif favorable aux industries de santé en France et répondant à l'évolution des besoins des patients mais également des établissements de santé. »

- **Donner un poids aux représentants des usagers et aux organisations oeuvrant contre les inégalités de santé**

La négociation sur le prix du nouveau traitement contre l'hépatite C a montré que les objectifs que l'Etat a lui-même fixés au CEPS sont aujourd'hui mis à mal. Il apparaît en effet que le prix de 41 000 euros pour trois mois de traitement ne tient pas compte des besoins des patients. A ce prix, ils ne pourront pas tous effectivement bénéficier du traitement, alors que leur profil et leur état de santé pourrait le justifier. Or, les représentants des usagers et des organisations luttant contre les inégalités de santé sont absolument absents de quasiment toutes les étapes du processus. C'est l'une des difficultés de la situation actuelle.

Certes, le projet de loi santé y répond partiellement avec deux mesures bienvenues :

- L'une relative à un accord-cadre entre, d'une part, les associations représentant les usagers et les organisations luttant contre les inégalités de santé et, d'autre part, le CEPS. Cet accord cadre vise à « favoriser la concertation et les échanges d'informations concernant la fixation, dans le domaine de compétence du comité, des prix et des tarifs des produits de santé remboursables par la solidarité nationale. ». Cette mesure instaure également un droit d'audition systématique de ces représentants par le CEPS, ainsi qu'un comité d'interface.
- L'autre permettant un droit d'alerte auprès de la HAS avec des réponses publiques.

Pourtant, ces mesures sont insuffisantes. Le CEPS est probablement l'unique organisme en France, qui fait des choix portant sur autant d'argent engagé par la collectivité nationale avec autant de conséquences concrètes pour les personnes malades sans que leurs représentants puissent donner véritablement leurs avis.

Ces mesures répondent donc partiellement à l'absence de démocratie sanitaire dans un secteur déterminant du système de santé. Néanmoins, elles maintiennent en périphérie du processus décisionnel les associations de représentants des usagers et de lutte contre les inégalités de santé. Leur participation reste marginale dans la négociation.

Aussi, **nous demandons au gouvernement d'introduire, dans le projet de loi santé, une disposition prévoyant que les associations représentant les usagers et les organisations luttant contre les inégalités de santé aient un accès effectif aux documents présentés dans le cadre du processus de fixation des prix et aux projets de conventions entre les laboratoires pharmaceutiques et le CEPS.**

- **Instaurer un contrôle du processus de fixation des prix des médicaments par les parlementaires**

Si le projet de loi santé renforce partiellement la démocratie sanitaire dans le processus de fixation du prix des médicaments et produits de santé, il n'en est rien pour le contrôle démocratique par les parlementaires. Dans la mesure où le médicament représente près de 15% des dépenses de l'assurance maladie, nous estimons que l'Etat doit faire preuve de transparence et s'engager devant la

représentation nationale. Dès lors, il convient de trouver une place aux parlementaires dans les négociations des prix des produits de santé.

De plus, l'Etat doit s'assurer que les enjeux des négociations soient portés à la connaissance des parlementaires et discutés. Là encore, les débats sur le nouveau traitement contre l'hépatite C ont montré les manques en la matière, notamment lors des discussions sur la LFSS 2015. Ainsi, remettre le rapport d'activité du CEPS aux parlementaires va dans le bon sens, mais ne saurait suffire : il doit alimenter le débat dans le cadre des collectifs budgétaires. Cette exigence de démocratie est aussi exprimée par les premiers intéressés, comme l'ont démontré les débats sur le projet de loi santé.

*« Pour améliorer la transparence, on envisage de faire entrer les associations de patients dans les instances de la HAS et du CEPS : je m'étonne que nous oublions l'institution qui, constitutionnellement, est chargée de contrôler l'exécutif, le fonctionnement de l'État, à savoir le Parlement ! Nous nous oublions nous-mêmes ! Je crois que nous devrions réfléchir davantage à cette dimension »*¹²² Gérard Bapt, 10 Avril 2015, Assemblée nationale.

Nous demandons donc au gouvernement d'introduire dans le projet de loi de santé des mesures permettant aux parlementaires d'exercer un véritable contrôle du processus de fixation des prix des médicaments.

Conflits d'intérêt, recherches, déterminants du prix, l'impératif de transparence

Depuis quelques années, la conduite de la vie publique évolue largement vers des objectifs de simplification et de transparence, il doit en être de même en ce qui concerne les produits de santé. Nous sommes actuellement face à des procédures complexes, des confusions entre service médical rendu (SMR) et amélioration du service médical rendu (ASMR), des informations non publiques sur les conventions signées entre les industriels et le CEPS, sans parler du prix facial et des marges arrières.

- **Renforcer les dispositions législatives relatives aux liens d'intérêts**

La transparence doit d'abord être garantie par des dispositions législatives sur les liens d'intérêts et les relations entre institutions publiques, ou leurs représentants, et les industriels. Force est de constater que les dispositions prévues par la loi sur le médicament de 2011 ne sont pas suffisantes, comme l'ont mis en évidence de récents articles de Médiapart : « *les gendarmes du médicament faisaient affaires avec les labos* »¹²³, et « *Mélange des genres dans le médicament : le cas François Lhoste* »¹²⁴.

Pour limiter les conflits d'intérêts, différents amendements ont été proposés dans le cadre des travaux à l'Assemblée nationale sur le projet de loi santé. C'est finalement celui du Gouvernement qui a été adopté, et de nombreuses voix se sont exprimées pour aller plus loin.

¹²² <http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr/2014-2015/20150210.asp>

¹²³ <http://www.mediapart.fr/journal/france/240315/les-gendarmes-du-medicament-faisaient-affaire-avec-leslaboratoires>

¹²⁴ <http://www.mediapart.fr/journal/france/040415/melange-des-genres-dans-le-medicament-le-cas-francoislhoste>

Doit-on compléter les mesures législatives relatives aux liens d'intérêts dans le cadre du projet de loi santé examiné en septembre au Sénat ? C'est une question qu'il conviendra de débattre dans nos travaux.

- **Rendre publiques les décisions et les conventions du CEPS**

La transparence doit aussi passer par une information publique sur les conventions passées entre l'industrie et le CEPS. Les articles de Médiapart précités montrent que les échanges entre les membres des instances décisionnelles sur les produits de santé (HAS, CEPS...) et l'industrie pharmaceutique peuvent notamment influencer la rédaction des dossiers de demande de fixation d'un prix en vue de l'obtention d'une convention favorable aux industriels.

Rendre publiques, en tout ou partie, les demandes adressées au CEPS et les décisions prises permettrait de les soumettre à des expertises extérieures et de limiter les conflits d'intérêts. Le caractère confidentiel de ces conventions est resté inchangé à l'issue de l'examen du projet de loi santé à l'Assemblée nationale, en dépit des mobilisations associatives.

Nos travaux devront permettre de déterminer les conditions dans lesquelles la confidentialité des conventions et décisions pourra être levée et d'amender en conséquence le projet de loi santé en vue de son examen au Sénat.

- **Informé sur les vrais prix**

La transparence passe également par le partage de l'information sur les différences entre prix facial et prix réel en détaillant les dispositifs de remises discutés et mis en place (taux L, clauses et remises spécifiques, dispositifs alternatifs de conventions, contrats de performance...). A cette fin, il est proposé de définir ce qui relève du secret professionnel partagé entre associations et CEPS. Cette définition pourra se faire, par exemple, lors de la négociation de l'accord-cadre entre associations et

CEPS. Cet accord devra prévoir que soient portés à la connaissance des associations les avis du CEPS et les remises accordées, ainsi que les voies de recours potentielles dès lors qu'il y aurait intérêt à agir. **Le gouvernement doit en conséquence amender le projet de loi santé pour préciser le contenu de l'accord-cadre entre associations et CEPS.**

- **Donner accès aux données permettant d'évaluer les coûts réels de recherche et développement des nouvelles molécules**

La transparence, c'est enfin donner accès aux données des industriels qui permettent d'évaluer le coût véritable de la recherche et du développement d'un traitement.

En amont de la décision sur la fixation du prix d'un nouveau médicament, tant les décideurs que le public dans son ensemble doivent avoir accès à un certain nombre d'informations et de données. Ces données doivent permettre l'évaluation objective du prix d'un nouveau produit au regard de l'intérêt qu'il présente pour les malades et des investissements qui ont été nécessaires pour le mettre sur le marché. Il s'agit des coûts de la recherche, y compris les investissements publics sous toutes leurs formes dans cette recherche. Il s'agit aussi des résultats de tous les essais cliniques, qui permettront de

faciliter la construction de contre-expertises face aux analyses souvent faussées rendues par l'industrie, comme souligné très récemment par l'Organisation mondiale de la santé¹²⁵.

Par ailleurs, en cohérence avec ce qui est exposé plus haut, il est indispensable que l'Etat impose deux dispositions :

- Une première mesure concerne l'Etat directement en requérant de ses services et agences la fourniture de toutes les informations qui peuvent être utiles lors de la fixation du prix d'un médicament. Il s'agit notamment des informations relatives aux financements publics à la recherche liés au développement de ce produit (subventions, bourses et autres soutiens), les crédits d'impôt dont a bénéficié l'industriel, les avantages en nature dans le cadre de tel ou tel partenariat public-privé.
- Une seconde disposition vise les industriels. Ils doivent être tenus, lors de la soumission d'un dossier en vue de la fixation du prix d'un produit, de fournir les informations suivantes : coût individuel des essais cliniques concernant le produit en question, ainsi que le nombre de participants à chacun de ces essais, coût total détaillé de la recherche et du développement payé par l'industriel, coûts de recherche et développement des éventuels acteurs publics ou privés qui ont contribué au développement du médicament avant lui, dépenses de rachat de brevets ou de firmes, de paiement de licences liées à l'acquisition et à l'exploitation par l'industriel de ce médicament, coût de production du médicament, coût de marketing lié à la promotion de ce produit.

C'est une véritable révolution dans la transparence des données financières et de recherches cliniques que nous demandons au gouvernement d'opérer en donnant au public et à ses services l'accès à des informations indispensables à la fixation des prix des médicaments. **Le projet de loi santé doit intégrer des premières mesures relatives aux données nécessaires au CEPS et ses partenaires pour négocier les prix.**

Vers une évolution des critères de fixation des prix des médicaments

Les récents débats sur la transparence et sur la mise à disposition des malades du nouveau traitement contre l'hépatite C ont montré que les critères de fixation des prix des médicaments étaient aujourd'hui à réviser et à compléter afin d'aller vers un prix plus juste.

L'article L 162-16-4 du code de sécurité sociale précise que « *La fixation de ce prix [du médicament] tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu [ASMR] apportée par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.* ». La convention-cadre entre le CEPS et le LEEM (qui représente les entreprises du médicament) précise par ailleurs qu'il convient de se rapprocher des conditions de commercialisation prévues dans les grands États européens.

Ces critères légaux ont montré des limites.

¹²⁵ Voir le communiqué de l'OMS: <http://www.who.int/ictrp/results/reporting/en/#> ainsi que l'article Reuters du 14 avril 2015: <http://www.reuters.com/article/2015/04/14/us-pharmaceuticals-whoidUSKBN0N51R820150414>

D'abord, sur les notions de SMR et ASMR, de nombreux acteurs du secteur critiquent un système hautement complexe, source de confusions et d'incompréhensions. **Il conviendrait donc d'élaborer collectivement un indice plus adapté avec une grille de critères précis, prévisibles et appropriables, y compris par les prescripteurs, mais aussi par les usagers du système de santé.**

Ensuite, les associations signataires de cette contribution, dans le cadre des travaux sur le projet de loi santé à l'Assemblée Nationale, ont suggéré de faire évoluer les autres critères. Elles proposent notamment **d'intégrer les investissements en recherche et développement, les aides publiques directes ou indirectes, le coût de production réel et les opérations financières éventuelles.**

Ces propositions visent à mieux faire correspondre les prix des médicaments à ce que leur mise au point et leur développement ont véritablement coûté aux industriels qui les commercialisent. Elles restent pertinentes dans le cadre de nos travaux et devraient être rediscutées au Sénat pendant les débats sur le projet de loi santé.

Amendement proposé dans le cadre de la loi santé

Au premier alinéa de l'article L162-16-4 du code de la sécurité sociale, après les mots « conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament », est ajoutée la phrase suivante: « Elle tient également compte d'informations transmises par l'entreprise exploitant le médicament au comité, concernant les montants consacrés au financement d'opération de recherche liée au produit de santé, les montants effectifs consacrés au développement et notamment les montants affectés au financement d'essais cliniques cités lors de l'enregistrement du produit, les crédits d'impôt, les bourses et autres financements publics dont les industriels ont bénéficié en lien avec ces activités de recherche et de développement, les éventuels achats de brevets liés au produit de santé, le coût d'opérations d'acquisition ou de spéculation éventuellement liées à l'acquisition de brevets, les coûts de production du produit de santé. »

Exposé des motifs

Les articles L. 162-16 et L. 162-17 du code de la sécurité sociale prévoient que le prix des médicaments soit fixé par le Comité économique des produits de santé dans le cadre de conventions avec les entreprises du médicament, en fonction d'une série de critères. La fixation du prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apporté par le médicament, le cas

échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

Cependant, ne figure pas parmi ces critères un certain nombre d'éléments pourtant nécessaires à l'évaluation du prix octroyé tels que : les montants réels affectés par l'entreprise exploitante du médicament qui soumet un nouveau produit, à la recherche liée à ce produit, les montants effectifs consacrés au développement et notamment les montants affectés au financement d'essais cliniques concernant ce produit, les crédits d'impôt dont l'entreprise a bénéficié, les éventuels achats de brevets, le coût d'opération d'acquisition ou de spéculation pour l'acquisition de brevet, les coûts de production. Il n'est pas non plus tenu compte de critères tirés du coût réel du produit.

Ainsi, récemment, un prix considérable (41 000 euros la cure de 12 semaines) a été accordé à un médicament, le Sofosbuvir, alors que les experts établissent que le coût de fabrication de ce produit ne

dépasse pas quelques centaines d'euros, et qu'une bonne part de la recherche fondamentale s'appuie sur des travaux financés par l'argent public ou par ailleurs déjà amortis. Il faut certes en assurer le développement (phases d'essais cliniques) mais cela ne saurait correspondre aux dizaines de milliards de dollars déjà engrangés par le laboratoire. Un traitement contre le cancer comme Kadcyra® revient à plus de 200 000 euros par patient et par an, alors qu'il ne s'agit pas d'un traitement contre une maladie rare.

Afin de procéder à une évaluation la plus globale possible, en conformité avec les investissements effectifs et de veiller à la soutenabilité du prix fixé pour le système de santé, il est donc proposé de compléter les critères de fixation des prix du médicament prévus au code de la sécurité sociale ainsi que de permettre au Comité économique des produits de santé d'en tenir compte.

Enfin, dans la mesure où les conditions de commercialisation (prix et remises) établies en France dépendent des celles accordées dans d'autres Etats européens, **l'institutionnalisation d'une coopération lors de la négociation avec l'industrie, voire d'une négociation commune à l'échelle européenne, est aujourd'hui nécessaire.** La France a fait une proposition allant dans ce sens au sujet de la négociation sur le prix du nouveau traitement contre l'hépatite C. Une demande claire et précise en faveur d'un modèle de coopération devrait être réitérée au niveau du Conseil européen et soumise à la Commission européenne.

L'Etat doit recourir aux dispositions légales en vigueur pour faire baisser les prix

Une évolution des critères de fixation des prix des médicaments semble d'autant plus nécessaire que le système actuel accorde des rémunérations jusqu'alors inégalées qui ont des conséquences sur les recommandations de prescriptions. On constate aujourd'hui l'émergence d'une logique de rationnement des traitements qui occasionne une perte de chance pour les malades et ne permet pas d'envisager la mise en place de politiques de santé publiques adaptées. On constate d'ailleurs une divergence entre les recommandations de prise en charge des malades définies par les experts et celles que l'Etat fixe au travers de textes réglementaires. Dans ce contexte, réviser les critères de fixation des prix ne suffira pas toujours. Il convient donc que l'Etat se donne les moyens d'utiliser les dispositions lui permettant de lui-même fixer le prix des médicaments dans certains contextes. Ces constats ne peuvent être écartés de la réflexion de notre groupe de travail.

- **Prix élevés et conséquences pour la santé des personnes et la santé publique : une logique de tri des malades**

L'exemple du nouveau traitement contre l'hépatite C souligne l'urgence de réfléchir aux risques de «sélection des patients ». La logique de tri apparaît dans les textes réglementaires qui fixent les critères médicaux d'accès au traitement et dans les pratiques de prescription.

Des critères d'accès aux traitements ont été établis par un groupe d'experts. Ils prennent en compte aussi bien les situations médicales que la prévalence dans certaines populations pour définir les patients devant bénéficier immédiatement du nouveau traitement¹²⁶. Or on note une différence entre les critères retenus par les experts et ceux arrêtés par les autorités sanitaires, en particulier sur les deux aspects suivants :

¹²⁶ Rapport d'experts sur la « prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C », dit rapport Dhumeaux.

- en ce qui concerne la fixation du stade d'évolution de la maladie (fibrose hépatique) qui permet l'accès au traitement : le stade retenu par les textes réglementaires publiés par le ministère de la santé est plus grave que celui recommandé par les experts.
- en ce qui concerne les populations à prévalence élevée dans lesquels les risques de transmission sont importants, en particulier les détenus et les usagers de drogue : le rapport d'experts, contrairement aux autorités sanitaires, recommande de mettre ces personnes sous traitement indépendamment de tout critère d'évolution de leur maladie.

Nous considérons que la décision de l'Etat de ne pas traiter les détenus et les usagers de drogues et de limiter l'indication à un stade de fibrose hépatique avancé constitue une forme de tri des malades et une perte de chance pour ceux-ci et la société motivée par le prix prohibitif du traitement.

Par ailleurs, le prix prohibitif du nouveau traitement contre l'hépatite C peut créer des résistances à sa prescription de la part des administrations hospitalières. Il peut, également, entraîner une autolimitation de la part des médecins, auxquels les médecins de contrôle de la CNAM rappellent d'ailleurs l'importance d'une prescription devant tenir compte de l'existence d'une couverture maladie chez les patients à traiter. Du guichet du centre de soin jusqu'à la consultation, nous observons un certain nombre de discriminations de la part de l'ensemble de la chaîne de soins à l'égard des étrangers, mais également à l'encontre des personnes qui ont des difficultés à s'inscrire dans le système de santé. L'existence de recommandations distinctes sur l'opportunité de traiter ou pas telle ou telle population vient renforcer les divergences d'appréciation et de propositions de traitement selon les médecins. Même si ce sont des réunions de concertation pluridisciplinaires qui valident l'accès au traitement, nous avons connaissance de plusieurs personnes qui se sont vues refuser des mises sous traitement, alors qu'elles y étaient éligibles.

En termes de santé publique, on peut faire l'hypothèse, encore à étayer par des recherches, que les traitements hautement efficaces contre l'hépatite C permettront de mettre un terme à l'épidémie. Dans les faits, les prix imposés et la pression qu'ils exercent sur les finances publiques et le système

de santé ne le permettent pas. C'est la première fois en France qu'un traitement médical curatif est officiellement rationné en raison de son prix. **Il y a là des enjeux médicaux, économiques mais aussi éthiques qui se conjuguent de manière complexe et qui appellent une réponse étatique forte.**

- **L'Etat doit recourir aux outils en vigueur pour fixer les prix de certains médicaments**

Cette situation a amené les associations à demander une licence d'office pour ce nouveau traitement. Cet outil, déjà utilisé par d'autres Etats européens pour d'autres traitements¹²⁷, a été écarté par les autorités françaises.

¹²⁷ En 2005 l'Autorité italienne de la concurrence (Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato) a émis une licence obligatoire sur l'antibiotique Imipenem Cilastatina (breveté par le laboratoire Merck), autorisant des compagnies italiennes à le produire (et à l'exporter dans les pays européens où le brevet avait expiré). Voir la note réalisée par Knowledge Ecology International en 2014 recensant un certain nombre de cas récents d'usage des licences obligatoires en Europe :

<http://keionline.org/sites/default/files/Annex B European Union Compulsory Licenses 1Mar2014 8 5x11 0.pdf>

Deux outils sont à disposition des autorités sur la régulation du prix et peuvent permettre de lutter contre le rationnement d'accès dû à des prix excessifs de produits de santé :

- La fixation unilatérale du prix par le CEPS ;

- La licence d'office découlant de l'article L613-16 du code de la propriété intellectuelle : celui-ci prévoit que le ministre chargé de la propriété industrielle puisse, à la demande du ministre chargé de la santé publique, soumettre au régime de la licence d'office un brevet de médicament, un dispositif médical, un dispositif médical de diagnostic in vitro, un produit thérapeutique annexe, leur procédé d'obtention, un produit nécessaire à leur obtention ou un procédé de fabrication d'un tel produit, une méthode de diagnostic ex vivo. Cette disposition peut permettre l'usage par un tiers du brevet et autorise notamment la production locale ou l'importation de génériques. La loi française prévoit en outre explicitement l'usage de licence d'office lorsqu'un produit est "mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés". Pour quelles raisons les autorités françaises ont-elles fait le choix délibéré de se priver de l'un des rares outils dont elle dispose dans la négociation avec l'industrie ? L'existence de prix conduisant au rationnement de l'accès devrait constituer par excellence un cas d'école de recours aux licences d'office.

Nous demandons donc au Gouvernement d'utiliser les dispositions lui permettant de limiter les prix des médicaments quand est en cause l'égal accès de tous les malades à un traitement et cela d'autant plus lorsque ce traitement peut potentiellement avoir un fort impact sur la santé publique.

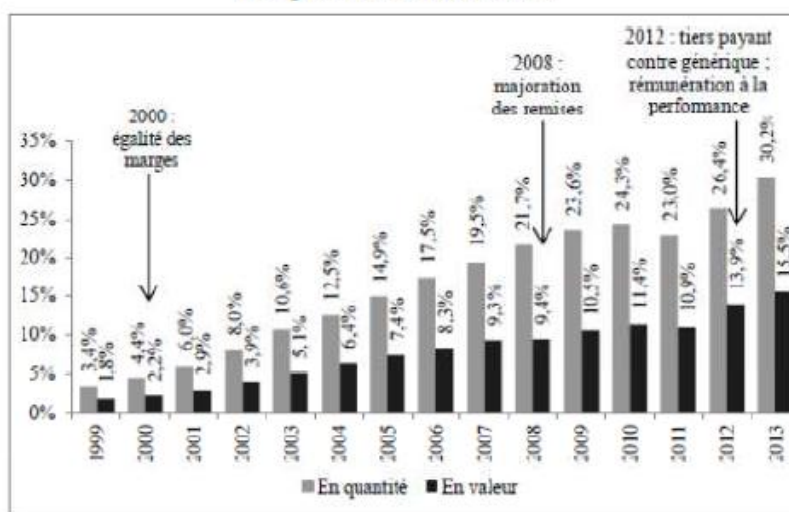
Notre groupe de travail devrait permettre de lever les freins à l'utilisation de ces dispositions par le Gouvernement.

Encourager le développement du générique

Les prix des médicaments sont envisagés dans l'ensemble de cette contribution au regard de leur coût par rapport aux finances publiques et à la soutenabilité de notre système de santé. Il est alors nécessaire de travailler aussi sur la politique du générique comme moyen de contrôler et de réduire les dépenses, en restant sur des médicaments hautement efficaces et compatibles avec une bonne qualité de vie des malades.

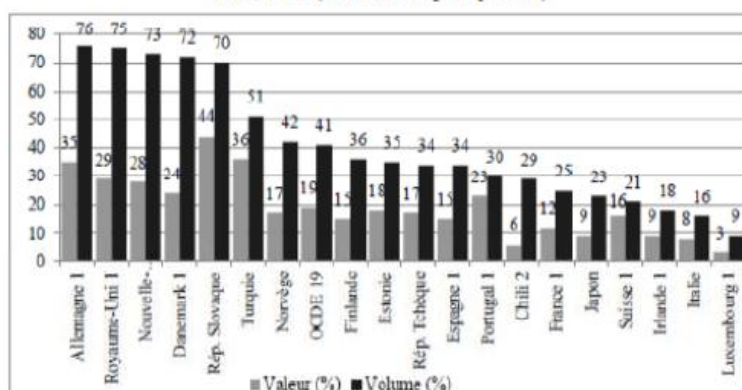
Dans ce contexte, la politique du générique revêt des enjeux politiques et économiques centraux et doit être encouragée, tant auprès des acteurs professionnels concernés, des prescripteurs, que des usagers du système de santé. Or « *Les médicaments génériques achetés en pharmacie ne représentent, malgré leur développement au cours de la dernière décennie, que 21,5 % des remboursements de médicaments vendus en ville, soit 4,3 Md€ sur 20 Md€.* » peut-on ainsi lire dans le rapport 2014 de la cour des comptes sur la sécurité sociale. La France est par ailleurs loin derrière des pays comme le Royaume-Uni, l'Allemagne ou les États-Unis.

Graphique n° 12 : évolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables



Source : *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Juin 2014. Pour l'égalité des marges (2000), voir infra*

Graphique n° 13 : part des génériques dans le marché pharmaceutique total, 2011 (ou année la plus proche)



1. Marché des médicaments remboursés. 2. Marché des médicaments de ville
Source : OCDE 2013.

Pourtant, le générique reste une source d'économie majeure. La CNAMTS estime ses économies à 12,1 Md€ depuis 2002. Le générique n'a pu se développer en France que sur la base d'actions publiques volontaristes portées par l'Etat, ainsi que par les pharmacies. Il convient d'élargir la politique de développement du générique, notamment en sensibilisant ou incitant encore les usagers du système de santé pour qu'ils puissent en faire la demande, ainsi que les prescripteurs. Il s'agit en premier lieu de renforcer l'accès à l'information et aux substitutions à moindre coût lorsque le princeps reste plus cher que la version générique. Dans le cadre particulier des maladies chroniques où les traitements doivent être pris au long cours et de façon régulière, la substitution par des génériques doit être aussi encouragée à certaines conditions. D'abord, il doit s'agir d'une négociation avec les personnes vivant avec une maladie chronique. Le générique ne doit pas être imposé, mais véritablement accepté afin de ne pas rompre les conditions permettant une bonne observance.

Ensuite, la prescription ou la substitution d'un générique ne doit pas mettre en cause la qualité de vie de ces personnes. **Une bonne politique de valorisation des génériques passe par la prise en compte des situations particulières des patients, sans pour autant renoncer à leur déploiement.**

Enfin, la cour des comptes souligne aussi que « *le développement des génériques s'est inscrit également dans une politique conventionnelle plus large entre les pouvoirs publics et les laboratoires pharmaceutiques, qui s'est accompagnée notamment, en contrepartie des actions conduites pour élargir leur part de marché, d'un renchérissement du prix des médicaments protégés par des brevets, ce qui a conduit à un accroissement des dépenses de médicaments, réel mais difficile à isoler.* ».

L'évaluation chiffrée de cette politique (déploiement des génériques avec contrepartie) doit être rendue publique et débattue au Parlement dans le cadre des projets de loi de finance.

Outils de financement pour permettre des innovations thérapeutiques accessibles à toutes et tous

L'ensemble de notre contribution pour les travaux du groupe (l'évaluation de nouveaux produits, la fixation de leur prix, la promotion des génériques) interroge la possibilité pour notre système de santé solidaire de concilier rémunération de l'innovation par l'obtention de brevets et solvabilité.

Ces brevets peuvent être un obstacle à l'accès aux traitements pour tous et au déploiement de politiques de santé publique comme nous le suggère la mise sur le marché du nouveau traitement contre l'hépatite C. Y a-t-il d'autres formes de rétributions de l'innovation thérapeutique qui pourraient, tout en préservant les intérêts commerciaux des firmes pharmaceutiques, ne pas limiter l'accès aux traitements pour tous ? C'est une question que doit traiter notre groupe de travail.

Le fait d'accorder un brevet qui donne à son détenteur un monopole pour une durée de 20 ans est l'un des outils qui peut permettre d'encourager la recherche et la mise au point d'inventions en accordant des conditions optimales sur le marché. Les problèmes graves que nous rencontrons à l'heure actuelle, tant du point de vue des lacunes de la recherche que de celui du rationnement de l'accès, nous invitent à remettre en question l'usage qui est fait de cet outil dans le domaine des médicaments. Tout d'abord, des difficultés ont été observées sur les conditions dans lesquelles sont accordés ces brevets. Ces difficultés concernent l'application qui est faite des critères de brevetabilité. Tout nouveau produit développé, fût-il bon, ne mérite pas d'être couvert par un brevet. Un brevet sanctionne une invention. L'usage d'invention existante et d'éléments de la science connus pour développer un nouveau produit ne justifie pas l'obtention de droit exclusif de commercialisation. L'opposition menée par Médecins du Monde contre un brevet du sofosbuvir, le nouveau traitement contre l'hépatite C, soulève d'ailleurs ces questions fondamentales.

Lorsqu'un brevet est accordé, l'Etat qui octroie ces conditions de monopole, a également la possibilité de les suspendre moyennant le paiement de redevances au détenteur du brevet : c'est ce que l'on nomme la licence obligatoire (accordée par l'Etat sans le consentement du détenteur du brevet) ou licence d'office inscrite dans l'accord de l'OMC sur les brevets (ADPIC). Il convient de ne pas oublier que le brevet n'est pas un droit absolu et que l'exercice de ce droit est tributaire d'un certain nombre de conditions, notamment la satisfaction des besoins sur le marché.

Cette réflexion est d'autant plus nécessaire que l'on voit de façon de plus en plus flagrante que les brevets sont avant tout utilisés par les industriels pour assurer leur domination des marchés. Cela est sans aucun rapport avec la recherche d'inventions ou de la satisfaction de besoins de santé. Ainsi se

multiplient les brevets d'anticipation demandés très en amont dans le processus de développement, alors qu'il n'existe qu'une intuition d'une potentielle utilité de la molécule. Cette pratique conduit au brevetage le plus large possible de composants et à la multiplication des brevets dans des proportions tout à fait déraisonnables. Ceci dresse autant de barrières à l'accès aux produits de santé que cela ne nuit à la dynamique même de la recherche médicale entre chercheurs.

Il importe ainsi de se souvenir qu'il existe également d'autres outils pour permettre l'innovation et l'invention que les brevets, et notamment des mécanismes qui ne conduisent pas à la mise en place de monopole et à l'existence de droits exclusifs comme les prix à l'innovation, les financements directs conditionnés. Ces mécanismes ne reposent pas sur la logique selon laquelle les potentiels profits dans le futur seraient les moteurs d'une recherche effectuée dans le présent. Au contraire, ils prennent pour point de départ des besoins existants en termes de recherche médicale auxquels sont attribués des moyens déterminés. C'est donc en fonction des besoins sanitaires et non des potentialités du marché que sont déterminés les objectifs de recherche et que sont financés les efforts. Dans un certain nombre de cas, ces mécanismes représentent l'option la plus efficace pour assurer une recherche au service de la santé publique.

Notre groupe de travail doit, à ces fins, favoriser la diversification des outils permettant de motiver et d'encourager la recherche et le développement sur les produits de santé.

Synthèse des propositions

- Renforcer la démocratie sanitaire en systématisant la consultation des associations de représentation des usagers et de lutte contre les inégalités de santé dans les processus d'évaluation des produits de santé et de fixation des prix alors qu'elles en sont absentes aujourd'hui.
- Renforcer le contrôle démocratique sur les produits de santé en donnant une place aux parlementaires dans le processus, ou en créant les conditions de débat et de contrôle au Sénat et à l'Assemblée nationale.
- Renforcer la transparence sur l'évaluation des produits de santé à plusieurs niveaux :
 - Sur les conflits d'intérêt ;
 - Sur les conventions entre l'Etat et les producteurs de produits de santé ;
 - Sur le prix facial et les différents dispositifs de remises ;
 - Sur les essais cliniques, les protocoles, les coûts et les résultats ;
 - Sur les crédits d'impôts, aides et investissements publics dans le cadre du développement des produits de santé ;
 - Sur les rachats de brevets et opérations financières liés aux produits de santé.
- Réviser les critères de fixation des prix des produits de santé
 - Simplifier les critères de SMR, ASMR et mettre en place des grilles et critères précis, prévisibles, appropriables et opposables ;
 - Intégrer en plus des critères actuels de nouveaux critères sur les investissements en recherche et développement, les aides publiques directes ou indirectes, le coût de production, le cas échéant les opérations financières ou de rachats de brevets.
- Développer les coopérations européennes dans les négociations de prix des produits de santé.
- Eviter les situations de rationnement liées aux prix par rapport aux recommandations de santé publique par l'usage, lorsqu'il y en a le besoin, du recours aux licences d'office ou fixations unilatérales des prix.
- Renforcer la politique du générique en sensibilisant encore les prescripteurs et usagers.
- Débattre au Parlement des impacts des politiques de déploiement des génériques avec contrepartie
- Repenser la politique des brevets sur plusieurs niveaux dont :
 - L'application large des critères de brevetage et l'abus de monopole ;
 - La pratique du brevetage d'anticipation en amont dans le développement.
- Diversifier les outils permettant de motiver et encourager la recherche et le développement sur les produits de santé :
 - Financements des prix à l'innovation sans octroi de droits exclusifs ;
 - Financements directs conditionnés.



PRESIDENCE

Madame Dominique POLTON
Conseillère auprès du Directeur général
CNAMTS
50, avenue du Pr André Lemierre
75986 PARIS Cedex 20

Boulogne-Billancourt, le **02 OCT. 2015**

RE : ChB /TB/AB/2015-34

Madame la Présidente,

Je vous remercie d'avoir associé l'Institut national du cancer aux travaux du groupe de travail que vous présidez, dans le cadre de la mission qui vous a été confiée par Mme la Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes sur la réforme des modalités d'évaluation des produits de santé. Je vous remercie également de nous avoir donné l'occasion de présenter les particularités des médicaments du cancer et notamment les changements de paradigmes auxquels nous sommes et allons être confrontés.

Je me permets de saluer le travail accompli et les propositions faites.

Si l'on peut regretter que la mission et son groupe de travail n'aient pu aborder plus spécifiquement la question du prix et du financement des médicaments, je souscris très fortement à l'idée de poursuivre le travail sur les questions de l'évaluation en vie réelle et des pratiques de prescription et sur la nécessité d'une meilleure articulation entre les différentes institutions impliquées dans ce domaine.

Dans le projet de rapport que vous avez établi, une proposition est faite que je considère majeure pour ce qui concerne l'accès aux innovations en cancérologie : il s'agit du nouveau dispositif de « Remboursement temporaire » (annexe 1).

Celui-ci permettra à des patients atteints de maladie grave et en situation d'impasse thérapeutique, d'accéder à des médicaments qui ont obtenu une AMM à partir de données pouvant être considérées comme nécessitant plus de preuves, par exemple une AMM conditionnelle.

Dans ces situations, il est en effet nécessaire que les institutions puissent réévaluer l'intérêt d'un remboursement à un horizon court, en fonction des données finales tout en n'empêchant pas l'accès pour les patients qui en ont besoin.

Ainsi, un médicament ayant une AMM pourra soit être remboursé, soit ne pas l'être, soit l'être de façon temporaire. Ces trois situations pour les médicaments avec AMM s'ajoutent au dispositif de prise en charge des ATU, pour les médicaments n'ayant pas d'AMM, et des RTU, pour ceux utilisés hors AMM (sans extension d'indication d'AMM).

Institut national du cancer (Groupement d'intérêt public) • 52, avenue André Morizet
92 513 Boulogne-Billancourt Cedex • France • Tél.: +33 (0) 1 41 10 50 00 • e-cancer.fr
N° SIREN : 187 512 777

A juste titre, il est envisagé de limiter ce système de remboursement temporaire à des situations précises, cumulant les critères suivants :

1. « une maladie grave, pour un médicament ayant une population unique,
2. un besoin médical non couvert (absence d'alternative),
3. des données cliniques incomplètes et / ou une efficacité mal démontrée, mais l'effet observé semble susceptible de représenter un intérêt clinique,
4. des données permettant de lever les incertitudes accessibles à moyen terme (<5 ans),
5. un coût du traitement par patient et par année élevé. »

Nous considérons les trois derniers critères comme très pertinents, ce d'autant que les situations avec données cliniques incomplètes mais suggérant une efficacité prometteuse, notamment en cas d'impasse thérapeutique sont fréquentes en cancérologie (données de phase 2 disponibles et phase 3 en cours, par exemple).

Cependant, pour faire suite à nos échanges, nous exprimons de nouveau notre inquiétude concernant la restriction du dispositif aux médicaments « ayant une population unique » d'une part et la définition du besoin non couvert (« absence d'alternative ») d'autre part et l'inscription de ces deux critères dans un projet de loi.

Il nous paraît indispensable de revoir ces deux points. En effet :

- La limitation au médicament à "population unique" sous-entend que les situations d'extension d'indications sont exclues du dispositif.

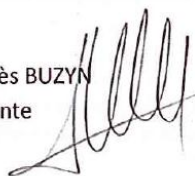
Or, au regard des avancées en cancérologie et des situations attendues d'extension d'indications d'AMM de médicaments innovants, il me paraît prudent de se laisser une marge de manœuvre en laissant le champ ouvert, au risque de limiter l'accès à ces traitements et d'occasionner des pertes de chance pour les patients. En effet, l'efficacité d'un médicament dans une extension d'indication peut s'avérer tout aussi cliniquement importante voire plus intéressante que l'indication initiale et pourrait relever d'une mesure temporaire. Les termes "pour une population unique" mériteraient de ne pas être inscrits à un niveau législatif et de faire l'objet d'échanges supplémentaires.

- La définition du besoin non couvert par les termes « absence d'alternative », devrait être complétée par « appropriée », dès lors que l'alternative nouvelle peut être d'un intérêt clinique majeur pour les patients par rapport aux traitements déjà disponibles. En outre, ce terme est généralement utilisé dans le Code de la Santé Publique pour ces situations exceptionnelles.

Ces réflexions s'inscrivent encore une fois dans l'objectif de permettre un accès précoce mais sécurisé aux innovations pertinentes pour les patients qui en ont besoin. Dans cette perspective, ce dispositif dérogatoire et exceptionnel devrait être conditionné par un recueil de données, par exemple par l'inscription des patients traités dans des registres, permettant aux institutions intervenant dans la régulation du médicament et au payeur d'évaluer leur utilisation en vie réelle.

Espérant que ces éléments seront utiles à la finalisation de vos travaux, je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de ma considération.

Pr. Agnès BUZYN
Présidente



2/2

PROPOSITIONS DE LA MISSION - RECAPITULATIF

Evaluation en vue de l'admission au remboursement et de la fixation du prix

❶ Donner une **place plus importante à l'évaluation comparative** au travers d'une **ASMR renouvelée, la VTR (valeur thérapeutique relative)**, utilisée en primo-inscription et en réévaluation, cotée selon un score à quatre niveaux et prenant en compte :

- ✓ la quantité d'effet par rapport au comparateur : efficacité, tolérance,
- ✓ la pertinence clinique de ces effets,
- ✓ la qualité de la démonstration (critères de jugement, utilisation d'un comparateur pertinent dans les essais),
- ✓ les avantages non cliniques (praticabilité), qu'il convient d'explicitier plus précisément,
- ✓ la couverture du besoin.

Missionner la HAS pour élaborer dans un délai de six mois une grille explicitant la relation entre la VTR et l'évaluation du médicament sur ces différentes composantes.

❷ **Clarifier et simplifier les critères du SMR, voire le supprimer**, en fonction du scénario qui sera retenu pour les modalités de fixation des taux de remboursement :

- ✓ Si le SMR est maintenu,
 - ré-expliciter les critères qui le fondent : l'efficacité et la tolérance du produit : quantité d'effet (efficacité thérapeutique / effets indésirables), la pertinence clinique du résultat obtenu en termes d'efficacité, la qualité de la démonstration de ces résultats, la transposabilité attendue en vie réelle, ces éléments devant être appréciés en prenant en compte la couverture du besoin (autres thérapies disponibles) et la place du produit dans la stratégie thérapeutique, ainsi que la gravité de la maladie ;
 - ne plus inclure la visée du médicament (thérapeutique, symptomatique,...) qui n'a pas de caractère discriminant ;
 - documenter l'impact de santé publique uniquement pour un nombre limité de produits, sur demande de la Direction Générale de la santé ;
- ✓ Supprimer le SMR si un scénario d'évolution des modalités de remboursement est retenu :
 - soit l'évolution vers un taux unique de prise en charge, comme c'est le cas pour les dispositifs médicaux, mais cette option introduit une rupture radicale avec le système actuel et par conséquent un coût de transition élevé ;
 - soit la fixation des taux en fonction de la gravité de la pathologie ou en fonction du taux du comparateur, cette deuxième option apparaissant en première approche la plus praticable, mais devant être validée tant du point de vue de sa faisabilité que de ses impacts économiques et juridiques.

❸ **Consolider la place de l'évaluation médico-économique dans la décision de prix**, avec les évolutions suivantes :

- ✓ aller au-delà de la seule critique méthodologique dans les avis de la CEESP pour émettre un véritable jugement (qualitatif) sur l'efficience ;
- ✓ systématiser l'analyse de l'impact budgétaire, qui est un complément d'information utile pour les négociations en CEPS ;

- ✓ publier les avis, dans un souci de transparence et de pédagogie ;
- ✓ mettre en œuvre des évaluations médico-économiques également dans les cas des réinscriptions, de manière à éclairer le CEPS dans ses décisions de baisses de prix ;
- ✓ améliorer l'articulation entre la commission de la transparence (CT) et la CEESP.

Suivi et évaluation en vie réelle / réévaluation

④ Aller vers des **réévaluations de la valeur thérapeutique relative (VTR) par groupe de produits**, plutôt que des réévaluations quinquennales produit par produit, afin que la HAS puisse redéfinir globalement, pour une situation clinique donnée, la place de chacun dans la stratégie thérapeutique.

⑤ Pour des médicaments traitant des pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas d'alternative disponible, mais dont l'effet est faible, mal démontré, et demande à être confirmé, envisager un **mécanisme de remboursement temporaire conditionné à la mise en place d'études cliniques et médico-économiques en vie réelle**.

⑥ Pour des médicaments aux multiples indications, dont certaines présentent un intérêt faible au regard d'alternatives existantes, mettre en œuvre dès l'inscription au remboursement une procédure de **suivi et d'encadrement de la prescription** permettant de vérifier que la prescription respecte les restrictions (en termes d'indications ou de sous-populations) prévues lors de l'évaluation en primo-inscription (cette vérification pouvant intervenir *a priori* ou *a posteriori*).

⑦ **Engager de manière prioritaire un projet de développement d'un outil de surveillance post-inscription** pour un certain nombre de produits ou de domaines clés, en s'appuyant sur les données médico-administratives existantes (système national de données de santé, SNDS) et en les associant avec des données cliniques complémentaires recueillies en continu par les prescripteurs. Les registres ainsi constitués pourront servir le double objectif de suivre le respect des recommandations et des indications d'une part, et de pouvoir compiler des données épidémiologiques utiles pour l'évaluation en vie réelle d'autre part. Ils permettront à moyen terme d'apporter une réponse plus structurée aux deux difficultés évoquées ci-dessus (l'incertitude sur les effets de produits arrivant sur le marché et les indications multiples) qui représentent des situations de plus en plus fréquentes.

Processus d'évaluation

⑧ Alléger les tâches de la HAS et renforcer le CEPS pour permettre une **réduction des délais d'instruction des dossiers** ; fixer des objectifs de raccourcissement de ces délais et mettre en place un dispositif de suivi

⑨ Mener dans les six prochains mois un **travail commun CEPS – HAS** pour améliorer encore l'utilisation des avis de la CT et de la CEESP, en élaborant conjointement des **modèles d'avis** présentant de manière standardisée l'ensemble des éléments techniques nécessaires au travail du CEPS.

La réflexion est à poursuivre afin d'élaborer des propositions opérationnelles sur trois autres aspects concernant le processus de travail de la CT :

- la valorisation de l'activité d'expertise,
- l'utilisation des évaluations réalisées dans d'autres pays,
- les modalités de vote.

Prix et financement de l'innovation

La réflexion doit être approfondie par des travaux complémentaires, différentes pistes pouvant être explorées : les modalités pratiques et conditions de succès des accords de performance, et leur place dans la palette des « contrats d'accès au marché » (managed entry agreements) ; la faisabilité de modes de rémunération alternatifs (rémunération au parcours) pour certaines pathologies ; la prise en compte des coûts de recherche et développement ; les possibilités de rapprochement avec d'autres pays.

ANNEXE 1 – LETTRE DE MISSION ET COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

La Ministre

Paris, le - 5 MARS 2015

Cab MT/MPP/NK/Mercure D15-297

Madame la Présidente,

Le secteur des produits de santé subira dans les années à venir de profonds bouleversements, du fait notamment de l'arrivée d'un nombre important d'innovations de rupture, du développement dynamique des thérapies ciblées, de l'émergence des thérapies cellulaires ou géniques ainsi que de l'augmentation des coûts de recherche et de développement.

S'il importe de garantir l'accès aux futures innovations thérapeutiques à tous les patients qui le nécessitent, il est tout autant essentiel pour les pouvoirs publics de s'assurer de la soutenabilité à terme du financement solidaire des dépenses de santé. L'arrivée des nouveaux traitements de l'hépatite C a parfaitement illustré, ces derniers mois, la difficulté de trouver un équilibre entre ces deux impératifs.

Dans ce contexte, le système actuel d'évaluation des produits de santé montre aujourd'hui ses limites. Or il est crucial de disposer d'outils fiables et robustes permettant la gestion dynamique du panier de soins. C'est pourquoi je me suis engagée, lors de la discussion du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2015 devant la représentation nationale, à faire évoluer les procédures qui gouvernent la négociation des prix ainsi qu'à engager une réflexion sur le financement de l'innovation thérapeutique.

C'est dans ce contexte que je souhaite vous confier une mission qui vous permettra de me proposer les voies et moyens d'une réforme des modalités d'évaluation des produits de santé et de financement des innovations de rupture.

A cette fin, vous vous attacherez en particulier à :

- dresser un état des lieux des difficultés actuelles rencontrées lors de l'évaluation des produits de santé ;

.../...

Madame Dominique POLTON
Présidente de la commission des
Comptes de la Santé
26-50, avenue du Professeur André Lemierre
75986 Paris Cedex 20

14 AVENUE DUQUESNE - 75350 PARIS SP
TÉLÉPHONE: 01 40 56 60 00

- proposer des options d'évolution des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix des produits de santé, l'évaluation comparative ainsi que la médico-économie devant être au centre de vos réflexions ;
- détailler les conséquences attendues en termes d'organisation et de gouvernance des différents acteurs impliqués dans ces questions ;
- évaluer les différentes modalités de financement qui pourraient être mises en œuvre pour permettre une juste rémunération des industriels de santé, tout en assurant le respect des engagements pris dans le cadre de la programmation pluriannuelle des dépenses de santé.

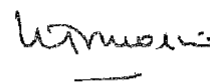
Pour mener à bien vos travaux, vous animerez un groupe de concertation réunissant, au-delà des administrations et organismes publics concernés, l'ensemble des acteurs impliqués, industriels, organismes complémentaires, représentants des patients.

Vous bénéficierez de l'appui de la direction de la sécurité sociale, de la direction générale de la santé et de la direction générale de l'offre de soins.

Par ailleurs, vous veillerez à tenir informé de ces travaux, M. Lionel Collet, conseiller d'Etat, chargé de coordonner l'action du comité stratégique des industries de santé.

Afin que ces évolutions soient rapidement mises en œuvre et intégrées au PLFSS 2016, je souhaiterais pouvoir disposer de vos conclusions d'ici le 30 juin 2015.

Je vous prie d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de ma considération distinguée.



Marisol TOURAINE

Composition du groupe de travail

- Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des femmes :
 - o Direction de la sécurité sociale
 - o Direction générale de la santé
 - o Direction de la gestion et de l'organisation des soins
 - o Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
- Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique
 - o Direction générale des entreprises
- Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
 - o Direction générale de la recherche et de l'innovation
- Comité économique des produits de santé
- HAS (Haute autorité de santé)
- CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés)
- UNOCAM (Union nationale des organismes d'assurance complémentaire)
- LEEM (Les entreprises du médicament)
- CISS (collectif interassociatif sur la santé)
- INCA (Institut national du cancer)
- Experts :
 - o Bruno FALISSARD
 - o Bruno TOUSSAINT (PRESCRIRE)
 - o Valérie PARIS (OCDE)