



Cette appétence pour les produits plus récents, spécifique à la France, a pu s'expliquer par le passé par le poids exercé par l'industrie pharmaceutique au travers des visites organisées par ses délégués auprès des médecins [16, 20]. Cela est sans doute moins vrai aujourd'hui, à l'heure d'une réduction importante des effectifs des visiteurs médicaux (en 2015, 12 326 visiteurs médicaux, soit - 31 % par rapport à 2010) [30]. L'efficacité de la

prescription semble avoir des marges d'amélioration en France à un horizon assez proche : tout d'abord par le biais de l'introduction de modes de rémunération innovants des médecins, en marge du paiement à l'acte (exemple déjà cité de la ROSP), mais aussi suite à la reconfiguration de la médecine générale autour de l'exercice de groupe, dont on sait qu'il favorise une prescription plus économe et mieux maîtrisée [45].

# La place de l'évaluation médico-économique dans la politique du médicament

**Dr Bruno Detournay**  
Économiste  
de la santé,  
Cemka-Eval

L'introduction en France de l'évaluation médico-économique dans la politique du médicament a constitué, en apparence, un changement de paradigme considérable. Cette innovation a été précédée par une longue période où la place du calcul économique dans les décisions en santé était largement contestée. La déontologie médicale s'opposait à une démarche susceptible de priver un patient d'un traitement efficace, et nombre de médecins considéraient qu'ils n'étaient pas de leur ressort de prendre en compte les conséquences économiques de leurs décisions. Les syndicats médicaux voyaient essentiellement dans la démarche un nouvel outil de maîtrise comptable des dépenses. Surtout, les politiques n'appréciaient guère de donner un rôle trop important à l'expertise dans les prises de décision, et certains économistes eux-mêmes remettaient régulièrement en cause les fondements théoriques d'une démarche pragmatique, naturellement pluridisciplinaire et assez éloignée de la recherche académique en économie.

Peu à peu néanmoins, des intérêts souvent contradictoires ont fini par converger pour donner une place réglementaire à l'évaluation médico-économique des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux). Tout en continuant à mettre en œuvre différentes formes de régulation financière, les gouvernements successifs et les organismes payeurs ont pensé qu'il y avait là, dans un contexte de rigueur budgétaire accrue, un nouveau levier de négociation avec les industriels. Ces derniers, bien que partagés, ont fini par considérer que la démonstration de l'efficacité attendue de leurs produits pourrait contribuer à justifier au cas par cas les prix élevés qu'ils sollicitaient. Le contexte international était également favorable car marqué par la mise en place dès 1999 au Royaume-Uni du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) et son influence grandissante dans de nombreux pays. Enfin, l'absence de transparence des rapports entre pouvoirs publics et industriels du médicament heurtait une opinion soucieuse de justification des choix effectués, et il y avait là la possibilité de répondre partiellement à cette demande.

## Une évaluation médico-économique informationnelle

Le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012<sup>1</sup> relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé (HAS) a constitué le socle du développement de l'évaluation économique des produits de santé dans la perspective d'établir, en primo-inscription comme lors des réévaluations, l'efficacité des innovations. Toutefois, contrairement au Royaume-Uni, où les travaux du NICE jouent un rôle décisionnel dans la plupart des cas, en France le choix a été fait de mettre en place une évaluation médico-économique à caractère avant tout informationnel. Les deux modèles continuent de s'opposer sur plusieurs points. Les avis du NICE déterminent si la prise en charge collective d'un traitement sera assurée par le National Health Service (NHS) et ils s'imposent dans la plupart des cas, tant au ministre et au secrétaire d'État à la Santé qu'aux Clinical Commissioning Groups (CCGs), qui assurent la gestion locale des soins de santé. À l'inverse, les avis de la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP)<sup>2</sup> ne jouent actuellement aucun rôle direct dans les décisions de remboursement. Au Royaume-Uni, les prix des médicaments sont librement fixés par les laboratoires au moment de leur mise sur le marché mais les profits réalisés par les entreprises sont encadrés. Le NICE n'intervient donc pas dans les négociations qui peuvent avoir lieu entre l'industrie pharmaceutique et le gouvernement. En France, le destinataire premier des avis de la CEESP est le CESP (Comité économique des produits de santé)<sup>3</sup>, qui est l'organisme

1. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé, *JORF* n° 0231 du 4 octobre 2012, p. 15522, texte n° 8.

2. La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la Haute Autorité de santé contribue à la prise en compte de l'intérêt d'un produit de santé dans les décisions concernant leur prix et leur remboursement.

3. Le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité sociale et de l'Économie, est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.

interministériel chargé par la loi de fixer les prix des médicaments remboursés par l'assurance maladie obligatoire. Si les avis formulés par la CEESP devaient avoir un impact, cela devrait donc principalement se situer au niveau de la négociation des prix des médicaments. Les avis du NICE se traduisent par une recommandation positive ou négative de prise en charge. Les avis de la CEESP incluent trois types d'informations : la recevabilité méthodologique des modèles soumis par les industriels, l'efficacité attendue à différents niveaux de prix et les éléments nécessaires pour compléter le résultat d'efficacité et mener à bien une éventuelle évaluation post-inscription. Le NICE se prononce par référence à une valeur seuil établie pragmatiquement sur la base d'un consensus d'experts (30 000 £ par QALY [*quality-adjusted life year* ou année de vie pondérée par la qualité] gagné). La CEESP ne dispose pas d'un référentiel explicite pour l'interprétation des résultats des évaluations (ce qui ne signifie pas pour autant qu'il n'existe pas des seuils implicites dans l'esprit des évaluateurs).

La démarche française fait donc de la recevabilité méthodologique le seul élément dont les conséquences sont clairement inscrites dans les textes disponibles. Les conventions (accord-cadre du 31/12/2015 entre le Leem et le CEPS [29]) garantissent pour les médicaments ayant obtenu une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau I à III que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens comparables à la France. Or, cette garantie n'est plus applicable si une réserve méthodologique majeure a été émise dans l'avis de la CEESP, sauf si cette réserve est reconnue comme inévitable par la CEESP ou si la CEESP ne s'est pas prononcée sur ce point.

Le résultat principal de la démarche d'évaluation économique, qui est l'appréciation de l'efficacité attendue, ne constitue aujourd'hui qu'une information complémentaire destinée au CEPS, dont l'utilité dans la négociation de prix n'est pas explicitement documentée. Si la lettre de mission au président du CEPS de 2013 [8] indiquait que les négociations tarifaires devaient prendre en considération les résultats d'évaluations médico-économiques, un rapport de l'Igas [24] et le rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments [41] publiés un peu plus tard constataient tous deux les difficultés du CEPS à s'approprier les avis de la CEESP du fait de « l'absence de compétences internes » pour en tirer tous les enseignements, mais aussi du fait du manque de lisibilité des avis.

Quelques précisions ont été apportées depuis la parution de ces constats.

### L'évaluation médico-économique doit jouer un rôle important dans la détermination des prix

Dans son rapport d'activité pour l'année 2015 [8], le CEPS mentionne considérer l'avis de la CEESP à différents niveaux, par exemple pour s'opposer à la procédure d'inscription accélérée prévue par l'article

L.162-17-6 du Code de la Sécurité sociale en faveur de certains médicaments dont a été reconnu le caractère innovant, ou pour déroger aux règles de fixation des prix de cession ou des tarifs de responsabilité des spécialités achetées par les hôpitaux. Le CEPS indique également, dans les questions et réponses figurant dans le rapport, être amené à prendre en compte les avis médico-économiques de la CEESP pour fixer le prix de certains produits, mais sans autre précision.

L'accord-cadre Leem-CEPS du 31/12/2015 [29] indique qu'en primo-inscription, et en application de la réglementation en vigueur, les parties conviennent de dispositions conventionnelles permettant d'assurer les conditions d'efficacité. Pour les médicaments bénéficiant d'une garantie de prix européen, ces dispositions s'entendent, sauf accord conventionnel particulier, sous forme de remises en primo-inscription ; elles se traduisent, au terme de la période de garantie de prix, sous forme d'un programme de baisses annuelles du prix. Lors du renouvellement d'inscription, l'efficacité constatée en vie réelle à l'issue d'une évaluation médico-économique faisant l'objet d'un avis de la CEESP peut être prise en compte dans le prix fabricant hors taxes.

La nouvelle lettre de mission du 17 août 2016<sup>4</sup> au président du CEPS indique à nouveau que l'évaluation médico-économique doit jouer un rôle important dans la détermination des prix. Cette lettre impose au CEPS de fixer ces derniers, et le cas échéant des remises, de manière à garantir l'efficacité du produit et un impact budgétaire soutenable en tenant compte des éventuelles économies générées pour l'assurance maladie par le produit. Le CEPS doit s'appuyer pour cela sur les analyses, notamment de sensibilité, de la CEESP. Les ministres concernés demandent également au CEPS d'établir une doctrine de prise en compte de l'efficacité des produits et de leur impact budgétaire, et de rendre cette doctrine publique.

Un tel travail est donc à venir. Il va sans doute se heurter à de nombreuses difficultés. Parmi ces dernières, on peut citer au moins deux obstacles majeurs. Le premier tient au refus de disposer de critères clairs définissant l'efficacité. La référence à une valeur explicite d'un seuil de ratio coût-efficacité incrémental favoriserait la cohérence de la prise de décision, son impartialité et son adéquation par rapport aux objectifs du système de santé. Mais l'affichage d'une telle valeur aurait pour principal inconvénient de constituer de fait une cible à atteindre pour toute évaluation. Les alternatives ne manquent pourtant pas pour établir les seuils d'acceptabilité. Il peut s'agir de seuils exogènes : valeur de la vie statistique, valeur résultant des décisions antérieures dans le domaine de la santé, propension à payer collective, etc. Mais il peut s'agir également de seuils endogènes définis par le cadre budgétaire fixé ou par l'analyse de la frontière d'efficacité spécifique de l'indication étudiée.

4. Lettre d'orientation des ministres au président du CEPS du 17 août 2016. Disponible sur [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la\\_lettre\\_d\\_orientation\\_des\\_ministres\\_du\\_17\\_aout\\_2016-2.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf)

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.



Une revue de la littérature conduite par la HAS sur ce sujet [22] n'a pas permis de conclure.

Un second obstacle tient aux difficultés de la conduite des évaluations. Des progrès semblent avoir été accomplis dans ce domaine et les réserves majeures prononcées par la CEESP sont moins fréquentes aujourd'hui qu'hier. Toutefois, de nombreux aspects méthodologiques demandent encore à être clarifiés dans ce domaine. Parmi ces derniers, on peut évoquer le caractère virtuel des coûts pris en compte dans les analyses économiques. Ainsi, par exemple, le prix des produits pharmaceutiques considéré dans ces analyses est un prix facial toutes taxes comprises alors que l'approche économique voudrait que soit considéré un prix réel, sans doute hors taxes. Un tel prix ne pourrait être estimé qu'avec une plus grande transparence des conventions établies et après un temps plus ou moins prolongé de commercialisation. Une telle transparence irait cependant à l'encontre des possibilités de négociation entre industriels et pouvoirs publics, et elle n'est donc pas à l'ordre du jour.

Que conclure ? Après seulement deux ans d'existence depuis la mise en œuvre effective du décret

du 2 octobre 2012, l'évaluation médico-économique s'est installée dans le paysage de l'évaluation des produits de santé en primo-inscription. À ce jour, près de 40 avis d'efficacité sur les médicaments ont été rendus et une vingtaine d'avis rendus publics, postérieurement à l'étape de négociation des prix avec le CEPS. Si les observateurs s'accordent pour considérer que cette évaluation contribue aujourd'hui à améliorer la connaissance du décideur public quant aux enjeux de ses décisions de remboursement et de prix, son impact réel sur les niveaux de prix des médicaments reste encore difficile à apprécier. Il sera de la responsabilité du CEPS, sans doute en coordination avec la CEESP, de préciser dans les prochains mois comment le contenu des avis qui lui sont soumis doivent influencer la négociation des prix. En l'absence de cette explicitation, on peut penser qu'une partie des objectifs poursuivis à travers l'introduction de l'évaluation économique dans les processus d'accès au marché des médicaments ne seront pas atteints, qu'il s'agisse de limiter l'arbitraire apparent des décisions ou d'infléchir le niveau des demandes de prix formulées pour certains produits pharmaceutiques. ■■

## La pharmaco-épidémiologie en 2017 : place aux big (mais bonnes) data

**Dr Mahmoud Zureik**  
Directeur scientifique  
et de la stratégie  
européenne à  
l'Agence nationale  
de sécurité du  
médicament et des  
produits de santé  
(ANSM)

*Les références entre  
crochets renvoient  
à la Bibliographie  
générale p. 48.*

Le développement récent de la pharmaco-épidémiologie à partir des grandes bases de données constitue une étape essentielle dans la recherche et la surveillance des produits de santé. En effet, l'épidémiologie des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux...) contribue, depuis quelques années, au processus d'aide à la décision pour l'évaluation de la sécurité des produits de santé. Son développement, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, permet de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle et ainsi de renforcer la surveillance des produits de santé. Cette approche de pharmaco-épidémiologie pour la recherche et la surveillance peut être assurée, en partie, grâce aux différentes bases de données disponibles et/ou à collecter. Les principales bases de données en France sont celles de l'assurance maladie (essentiellement le Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie [Sniiram] et l'Échantillon généraliste de bénéficiaires [EGB]), celle sur les causes médicales de décès, les cohortes (Constance, 3C, i-Share, Hepather...) et le Dossier pharmaceutique (DP).

Un intérêt particulier est porté au Sniiram et à l'EGB, qui porte sur des données individuelles. En effet, la

France est un des rares pays qui disposent de bases de données médicales, sociales et économiques nationales centralisées, constituées et gérées par des organismes publics, couvrant de façon exhaustive et permanente l'ensemble de la population dans divers domaines stratégiques : utilisation des produits de santé, recours aux soins, hospitalisation, handicaps, prestations et situation professionnelle et sociale. Ces bases de données présentent évidemment des limites diverses en termes de qualité et de validité des données, variables selon les types d'utilisation que l'on peut envisager. Ces bases de données, concernant plus de 60 millions de personnes, constituent néanmoins un patrimoine immatériel considérable, vraisemblablement sans équivalent au monde [23].

L'échantillon dit généraliste de bénéficiaires (EGB) résulte d'un sondage au 1/97<sup>e</sup> sur une clé du numéro d'identification des bénéficiaires, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins. L'EGB permet ainsi de suivre l'évolution de la consommation de soins de près de 670 000 bénéficiaires (hors fonctionnaires et étudiants), sur vingt ans, sélectionnés à partir d'une clé de tirage. Cette base, créée depuis 2006, répondra à certaines problématiques (évolution de consommation, évaluation avant-après suite par exemple à une décision...) mais elle ne répondra pas aux thématiques concernant des