



**HAL**  
open science

# Place de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des médicaments et intérêt dans la prise en charge de l'hépatite C

Laurent Bunel

► **To cite this version:**

Laurent Bunel. Place de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des médicaments et intérêt dans la prise en charge de l'hépatite C. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01229346

**HAL Id: dumas-01229346**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01229346>**

Submitted on 16 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2015

Thèse n°122

Mémoire de Diplôme d'Etudes Supérieures tenant lieu de

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 octobre 2015 à Bordeaux

Par **Laurent BUNEL**

Né le 26 septembre 1986 à Rouen

**PLACE DE L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DANS L'ACCES AU  
MARCHÉ DES MEDICAMENTS ET INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE DE  
L'HEPATITE C**

Directeur de thèse :

**Dr. Isabelle BORGET**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

**Jury :**

Mme le Pr. Marine AULOIS-GRIOT	Pharmacien PU	Président
Mme le Dr. Isabelle BORGET	Pharmacien MCU-PH	
M le Dr. Stéphane PEDEBOSCQ	Pharmacien PH	
Mme Catherine RUMEAU-PICHON	Economiste de la Santé	
M le Dr. Fabien XUEREB	Pharmacien MCU-PH	
M le Dr. Sylvain AFFINITO	Pharmacien	



# Remerciements

---





## Table des matières

---

Remerciements .....	3
Table des matières.....	6
Liste des abréviations .....	10
Liste des tableaux .....	13
Liste des figures et graphiques .....	14
Introduction.....	15
1. L'évaluation médico-économique, une nouvelle étape dans l'accès au marché des produits de santé.....	18
1.1. Contexte de la mise en place de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des produits de santé .....	18
1.1.1. Etat des lieux des dépenses de santé en France .....	18
1.1.1.1. La Consommation de Soins et de Biens Médicaments de 1950 à nos jours et l'ONDAM.....	18
1.1.1.2. Le ralentissement de la dépense en produits de santé.....	20
1.1.2. L'accès au marché des médicaments en France .....	21
1.1.2.1. L'Autorisation de Mise sur le Marché.....	21
1.1.2.2. Evaluation médico-technique de la HAS .....	21
1.1.2.3. Fixation du prix et remboursement des médicaments.....	22
1.1.3. Intégration de l'efficacité dans l'accès au marché des produits de santé.....	23
1.1.3.1. Le décret 2012-1116 du 2 octobre 2012.....	23
1.1.3.2. La décision n°2013.01111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 .....	24
1.2. L'évaluation économique en santé .....	25
1.2.1. Rappels méthodologiques.....	25
1.2.2. Principaux types d'études médico-économiques .....	25
1.2.2.1. L'analyse coût-efficacité.....	26
1.2.2.2. L'analyse coût-utilité.....	26

1.2.2.3.	L'analyse de minimisation des coûts .....	26
1.2.2.4.	L'analyse coût-bénéfice .....	27
1.2.3.	L'évaluation médico-économique en pratique .....	27
1.2.3.1.	La modélisation .....	27
1.2.3.2.	La perspective .....	28
1.2.3.3.	Les coûts .....	29
1.2.3.4.	L'expression des résultats.....	30
1.2.3.5.	Les analyses de sensibilité .....	32
1.3.	Processus de l'évaluation médico-économique en France.....	35
1.3.1.	La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique .....	35
1.3.2.	Les différentes étapes menant à la rédaction d'un avis d'efficience.....	36
1.3.2.1.	La rencontre précoce .....	36
1.3.2.2.	Le dépôt de dossier.....	37
1.3.2.3.	Analyse critique et échange technique .....	38
1.3.2.4.	Validation du projet d'avis par la CEESP et transmission au CEPS.....	38
1.3.2.5.	L'avis d'efficience .....	38
1.4.	Conclusion.....	39
2.	Apport de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des médicaments en France et comparaison avec d'autres pays européens .....	43
2.1.	Le système de fixation du prix des médicaments et sa régulation.....	43
2.1.1.	Le rôle du CEPS.....	43
2.1.2.	Critères et règles de fixation du prix des produits de santé .....	44
2.1.2.1.	Les accords-cadres .....	46
2.1.2.2.	La régulation financière des prix.....	47
2.2.	Bilan de la CEESP et impact des avis d'efficience sur la fixation du prix des médicaments .....	48
2.2.1.	Bilan quantitatif de l'évaluation médico-économique de la CEESP .....	48

2.2.2.	Bilan qualitatif de l'évaluation médico-économique de la CEESP .....	49
2.2.3.	Impact des avis d'efficience sur la fixation du prix .....	51
2.2.3.1.	Caractéristiques des demandes .....	51
2.2.3.2.	Niveaux de réserves attribués par la CEESP .....	53
2.2.3.3.	Synthèse de l'évaluation d'efficience.....	54
2.2.3.4.	Impact sur la fixation des prix .....	57
2.3.	Place de l'évaluation médico-économique dans d'autres pays européens .....	60
2.3.1.	La Grande-Bretagne.....	60
2.3.2.	La Suède .....	62
2.3.3.	L'Allemagne.....	63
2.4.	Conclusion.....	66
3.	Application de l'évaluation médico-économique aux nouveaux traitements de l'hépatite C	69
3.1.	Rappels sur l'hépatite C .....	69
3.1.1.	Épidémiologie .....	69
3.1.1.1.	Mode de transmission .....	69
3.1.1.2.	Incidence et prévalence de l'infection au VHC .....	70
3.1.2.	Histoire naturelle de la maladie.....	71
3.1.2.1.	De la contamination à l'hépatite chronique.....	71
3.1.2.2.	Les complications de l'infection au VHC.....	73
3.2.	Objectif du traitement et prise en charge de l'hépatite C .....	75
3.2.1.	Objectif du traitement .....	75
3.2.2.	Prise en charge thérapeutique avant l'arrivée des nouveaux Antiviraux d'Action Directe (AAD).....	76
3.2.2.1.	L'interféron alpha et la ribavirine .....	76
3.2.2.2.	Les inhibiteurs de protéase de première génération .....	77
3.2.3.	Changement de paradigme dans la prise en charge de l'hépatite C .....	78
3.2.3.1.	L'arrivée des nouveaux AAD .....	79

3.2.3.2.	Un accès rapide au marché .....	81
3.2.3.3.	Une évolution rapide des recommandations de traitement.....	83
3.3.	Efficiences des nouveaux AAD.....	84
3.3.1.	Synthèse de l'évaluation d'efficacité de Sovaldi® et fixation de son prix.....	84
3.3.1.1.	Résultats de l'analyse d'efficacité .....	84
3.3.1.2.	Impact sur la fixation du prix .....	86
3.3.2.	Synthèse de l'évaluation d'efficacité d'Olysio® et fixation de son prix.....	87
3.3.2.1.	Résultats de l'analyse d'efficacité .....	87
3.3.2.2.	Impact sur la fixation du prix .....	89
3.4.	Impact de l'arrivée des nouveaux AAD sur les dépenses de l'Assurance Maladie	90
3.5.	Conclusion .....	94
Discussion	.....	96
Conclusion	.....	100
Bibliographie	.....	101
Annexes	.....	109
Annexe 1	: Décret 2012-1116 du 2 octobre 2012.....	109
Annexe 2	: Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de Santé .....	111
Annexe 3	: Résumé de l'analyse de référence du guide méthodologique .....	112
Annexe 4	: Produits de santé évalués par la CEESP (au 15/07/2015).....	113
Annexe 5	: Recommandations de l'AFEF (Juin 2015).....	115

## Liste des abréviations

---

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CT : Commission de la Transparence

CTJ : Coût de Traitement Journalier

CTV : Comité Technique des Vaccinations

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGCIS : Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

EMA : *European Medicines Agency*

ENCC : Etudes Nationales de Coûts à méthodologie Commune

EQ-5D : *EuroQol 5 Dimensions*

ERG : *Evidence Review Group*

EVA: Echelle Visuelle Analogique

GBA : Comité Fédéral Conjoint

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjours  
HAD : Hospitalisation A Domicile  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique  
HPTC : Hypertension Pulmonaire Thrombotique Chronique  
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire  
HUI3 : *Health Utility Index 3*  
ICER : *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*  
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales  
INVS : Institut National de Veille Sanitaire  
IQWIG : Institut pour la Qualité et l'Efficienc e du Système de Santé  
JORF : Journal Officiel de la République Française  
LEEM : Les Entreprises du Médicament  
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique  
MSA : Mutualité Sociale Agricole  
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie  
PFHT : Prix Fabricants Hors Taxes  
PIB : Produit Intérieur Brut  
PMSI : Programme de Médicalisation des Système d'Information  
QALY : *Quality Adjusted Life Year*  
RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire  
RD CR : Ratio Différentiel Coût Résultat  
RSI : Régime Social des Indépendants  
RVS : Réponse Virologique Soutenue  
SBU : *Statens Beredning för medicinsk Utvärdering*  
SEESP : Service Evaluation Economique et Santé Publique  
SEM : Service Evaluation des Médicaments  
SMR : Service Médical Rendu

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

STA : *Single Technology Appraisal*

T2A : Tarification à l'activité

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

TLV : *Tandvards-och LäkemedelsförmansVerket*

UCD : Unité Commune de Dispensation

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VHC : Virus de l'Hépatite C

## Liste des tableaux

---

Tableau 1. Les différents niveaux de SMR.....	22
Tableau 2. Les différentes perspectives .....	29
Tableau 3. Contribution de l'entreprise en cas de dépassement du taux L.....	48
Tableau 4. Liste des médicaments dont l'avis CEESP a été publié .....	52
Tableau 5. Score METAVIR.....	73
Tableau 6. Résultats de l'évaluation médico-économique de Sovaldi® .....	86
Tableau 7. Coût d'une cure de 12 semaines de traitement.....	91
Tableau 8. Contribution au titre des médicaments destinés au traitement de l'hépatite C ....	93

## Liste des figures et graphiques

---

Figure 1. Evolution de la CSBM depuis 2000.....	19
Figure 2. Evolution de l'ONDAM depuis sa création .....	20
Figure 3. Taux de croissance des ventes en PFHT de médicaments remboursables 2000-2013.....	21
Figure 4. Schéma général de l'accès au marché du médicament .....	23
Figure 5. Modèle de Markov .....	28
Figure 6. Plan coût-efficacité .....	31
Figure 7. Frontière d'efficience.....	32
Figure 8. Diagramme de Tornado.....	33
Figure 9. Représentation en nuage de point .....	34
Figure 10. Courbe d'acceptabilité .....	35
Figure 11. Circuit des avis d'efficience .....	41
Figure 12. Critères de fixation du prix des médicaments .....	45
Figure 13. Méthode de la frontière d'efficience .....	65
Figure 14. Prévalence de l'infection au VHC dans le monde en 2003.....	70
Figure 15. Histoire naturelle de l'infection au VHC.....	75
Figure 16. Molécules en développement en 2014 .....	79
Figure 17. Accès au marché des nouveaux AAD.....	82
Figure 18. Prise en charge de Sovaldi® dans les autres pays européens.....	92
Figure 19. Evolution des volumes de Sovaldi consommés en 2014.....	92
Figure 20. Montant des remises conventionnelles reversées par l'industrie pharmaceutique	94

---

Graphique 1. Qualification des réserves émises par la CEESP par spécialité (juillet 2015).. 53

Graphique 2. Qualification des réserves émises par la CEESP par domaine (juillet 2015)... 54

## Introduction

---

En France, comme dans de nombreux pays européens, les dépenses de santé s'accroissent alors même que les budgets publics sont de plus en plus contraints. Plusieurs facteurs comme le vieillissement de la population ou l'arrivée de technologies innovantes peuvent expliquer la situation actuelle. Afin de répondre à cette problématique, de nombreuses mesures de régulation des dépenses de santé ont été mises en place ces dernières années. Parmi elles, le développement des génériques et le déremboursement de nombreux médicaments ont permis de réduire sensiblement les dépenses en produits de santé.

Devant le souhait de continuer à réduire ces dépenses, les autorités françaises ont fait le choix de prendre en compte les considérations économiques en complément du rapport bénéfice/risque dans l'évaluation des produits de santé. Cette mesure a été mise en place par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2012 et la publication de son décret d'application le 2 octobre 2012. Cette évaluation a été confiée à la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) de la Haute Autorité de Santé (HAS).

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux sur l'impact qu'a pu avoir l'évaluation médico-économique sur l'accès au marché des produits de santé au travers de l'exemple de l'hépatite C, une pathologie dont l'évolution des dépenses est en pleine croissance suite à l'arrivée de nouveaux traitements qui mettent en péril les équilibres économiques.

Dans une première partie, nous présenterons l'évaluation médico-économique et ses principales caractéristiques méthodologiques. Un exposé du processus d'évaluation mené par la HAS sera également proposé.

Dans un second temps, après avoir rappelé les conditions de fixation du prix du médicament, un premier bilan sera réalisé près de 18 mois après la mise en place de l'évaluation médico-économique en France. Sa place dans l'accès au marché au sein d'autres pays européens sera également traitée.

Enfin, dans une troisième partie, nous nous intéresserons à l'impact qu'a pu avoir l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des nouveaux traitements de l'hépatite C présumés innovants mais relativement onéreux.

Partie 1 : L'évaluation médico-économique, une  
nouvelle étape dans l'accès au marché des  
produits de santé

# **1. L'évaluation médico-économique, une nouvelle étape dans l'accès au marché des produits de santé**

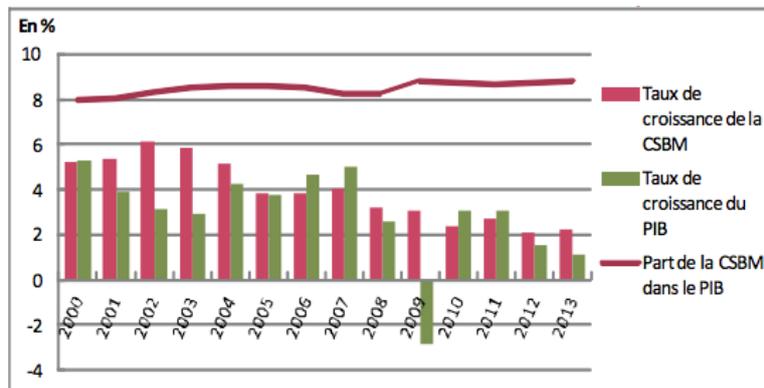
---

## **1.1. Contexte de la mise en place de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des produits de santé**

### **1.1.1. Etat des lieux des dépenses de santé en France**

#### *1.1.1.1. La Consommation de Soins et de Biens Médicaments de 1950 à nos jours et l'ONDAM*

La Consommation de Soins et de Biens Médicaments (CSBM), représentée par la somme des dépenses correspondant aux soins hospitaliers, aux soins de ville, aux transports de malades et à la consommation de médicaments et autres biens médicaux s'est élevée en 2014 à 190,6 milliards d'euros. La CSBM a progressé à un rythme annuel moyen de +10,1% depuis l'année 1950 et sa part au sein du Produit Intérieur Brut (PIB) français est passée de 2,6 à 8,9%. Après avoir connu un rythme accru jusqu'au milieu des années 1980, justifié par l'augmentation de l'offre de soin et l'élargissement de son financement, la croissance s'est peu à peu ralentie avec la mise en place de mesures telles que la création de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) destinées à mieux maîtriser les dépenses du système de soins. Depuis 2000, la croissance s'est ralentie passant d'un taux de 5 à 6% à un taux inférieur à 3% en 2013<sup>1,2</sup>.

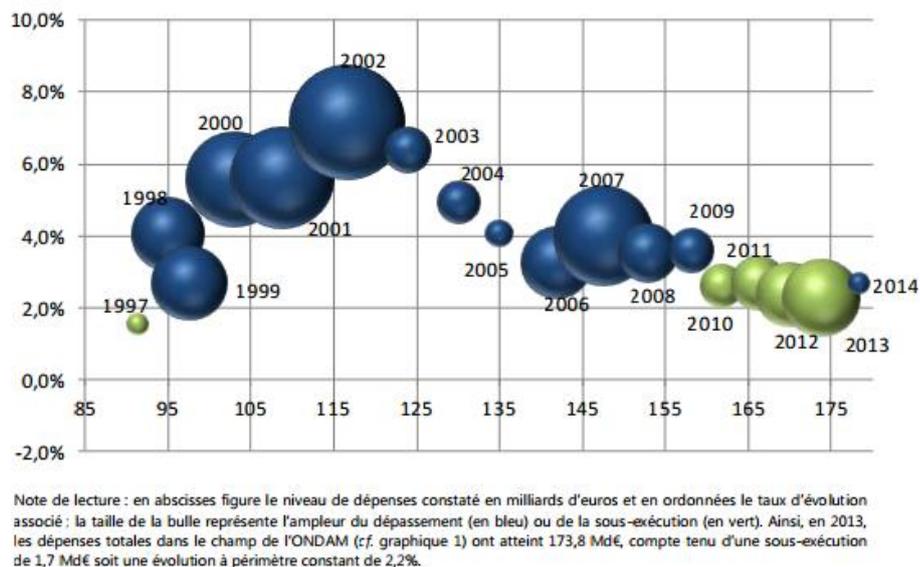


**Figure 1. Evolution de la CSBM depuis 2000**

Source: DREES

La LFSS a été créée suite à la révision de la Constitution du 22 février 1996. Elle vise à maîtriser les dépenses sociales et de santé en déterminant les conditions nécessaires à l'équilibre financier de la Sécurité Sociale et fixe les objectifs de dépenses en fonction des prévisions de recettes<sup>3</sup>. Depuis l'ordonnance du 24 avril 1996 du Plan Juppé, un Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) est voté chaque année par le Parlement sous la forme d'un montant et d'un pourcentage d'évolution par rapport à l'année précédente<sup>4</sup>.

Dès le début de sa mise en application, l'ONDAM n'a pas été respecté puisque, chaque année, les dépenses étaient supérieures aux objectifs. Néanmoins, pour la cinquième fois consécutivement depuis 2010, l'objectif est sous-exécuté suite à la mise en œuvre en fin d'année 2014 de réductions des dotations allouées aux établissements hospitaliers et médico-sociaux pour compenser le dépassement significatif du sous-objectif relatif aux soins de ville. La dépense constatée est inférieure de 425 millions d'euros à l'objectif fixé.



**Figure 2. Evolution de l'ONDAM depuis sa création**

Source : Commission des comptes de la Sécurité Sociale (septembre 2014)

### 1.1.1.2. Le ralentissement de la dépense en produits de santé

Historiquement, la France était jusqu'à ces dernières années le pays le plus consommateur de médicaments en Europe. Avec une dépense annuelle de l'ordre de 509 € par habitant, notre pays n'occupe plus la première place mais reste tout de même à un niveau nettement supérieur à la moyenne européenne. Selon les comptes nationaux de la santé, la dépense en médicaments de ville en 2014 représentait 33,9 milliards d'euros soit 17,8% de la CSBM. Après deux années de décroissance consécutive historique, elle est en croissance de 2,7% en raison d'une hausse de marché des médicaments rétrocedables<sup>2</sup>.

Selon le rapport d'activité 2013 du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) publié en octobre 2014, le chiffre d'affaire HT des médicaments remboursables s'élève à 24,72 milliards d'euros (18,44 milliards d'euros pour la ville et 6,28 pour l'hôpital) ce qui représente une diminution de 1,8% au total par rapport à 2012 (-2,2 % pour la ville et -0,6% pour le secteur hospitalier). Les économies réalisées sur les dépenses de ville correspondent à une diminution des prix des médicaments princeps suite à la tombée de brevets ainsi qu'aux mesures générales sur le répertoire des médicaments (baisse des prix, amélioration des conditionnements, développement des génériques etc...). Concernant le secteur hospitalier, cette diminution des dépenses est à mettre en relation avec la baisse des

Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) des médicaments de la liste *en sus* notamment les anticancéreux et les médicaments anti-TNF<sup>5</sup>.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Taux de croissance	7,7%	7,7%	5,7%	6,5%	6,9%	5,0%	1,8%	3,9%	2,8%	2,8%	1,3%	0,7%	-2,2%	-1,8%

Source : données GERS - marché de ville, déclarations des entreprises et achats des établissements pour l'hôpital, exploitation CEPS

**Figure 3. Taux de croissance des ventes en PFHT de médicaments remboursables 2000-2013**

Source : GERS

## 1.1.2. L'accès au marché des médicaments en France

### 1.1.2.1. L'Autorisation de Mise sur le Marché

Selon l'article L.5121-8 du CSP, toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette autorisation est accordée après évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité permettant de rendre un avis favorable sur le rapport bénéfice/risque du médicament<sup>6</sup>. Chaque autorisation est délivrée pour une durée de 5 ans et peut ensuite être renouvelée à la demande de l'industriel.

En fonction du type de procédure, l'AMM peut être accordée par la Commission Européenne après avis positif du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'*European Medicines Agency* (EMA) dans le cadre des procédures centralisées (valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne), de reconnaissance mutuelle (extension d'un pays à tous les autres) ou décentralisées (uniquement dans certains pays). La procédure centralisée est désormais obligatoire pour tous les médicaments innovants, biotechnologiques, orphelins ou destinés à traiter certaines pathologies comme le cancer, les maladies neuro-dégénératives, le SIDA ou le diabète.

En France, dans le cadre d'une procédure nationale, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) après avis de sa Commission d'AMM qui est responsable de la délivrance de l'AMM.

### 1.1.2.2. Evaluation médico-technique de la HAS

Concernant les spécialités pharmaceutiques, après obtention de l'AMM et dans le but de pouvoir être éligible au remboursement, l'industriel doit solliciter une inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (L.162-17 du CSS) et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (L.5123-2 du CSP) auprès du Ministère en charge de la Santé et de la Sécurité Sociale. L'inscription sur ces listes est subordonnée à l'évaluation du médicament par la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui rend son avis sur le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Le SMR rend compte de plusieurs critères tels que la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné, son efficacité et ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapies disponibles, le caractère préventif, curatif ou symptomatique de celui-ci et également de son intérêt pour la santé publique<sup>7</sup>. Son appréciation permet à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) de fixer le taux de remboursement du médicament comme décrit ci-dessous.

**Tableau 1. Les différents niveaux de SMR**

<b>SMR</b>	<b>Taux de remboursement</b>
Majeur ou important	65 ou 100%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	Pas de remboursement

L'ASMR est un critère évaluant le progrès thérapeutique apporté par le médicament par rapport aux autres stratégies disponibles sur le marché. Il intervient dans la fixation du prix des médicaments remboursables. L'amélioration peut être considérée comme majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V).

#### 1.1.2.3. Fixation du prix et remboursement des médicaments

Une fois l'évaluation par la CT réalisée, la HAS transmet ses avis à l'UNCAM qui est responsable de la fixation du taux de remboursement ainsi qu'au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) responsable de la fixation du prix après

négociation avec l'industriel. La fixation du prix est dépendante de plusieurs critères dont l'ASMR et fera l'objet d'une description spécifique dans une prochaine partie de ce travail.

A l'issue de ces différentes étapes, le produit de santé est ensuite inscrit sur les listes positives de remboursement après avis du ministre en charge de la Santé. Pour finir, les décisions relatives au prix et au remboursement sont publiées au Journal Officiel de la République.

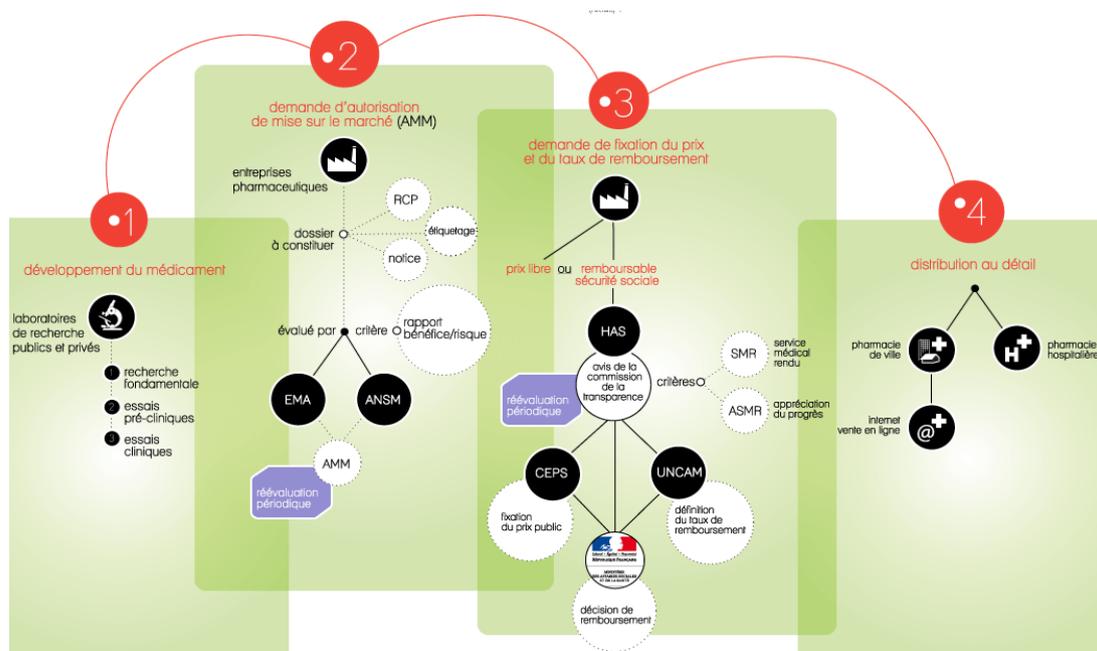


Figure 4. Schéma général de l'accès au marché du médicament

Source : [www.leem.org](http://www.leem.org)

### 1.1.3. Intégration de l'efficacité dans l'accès au marché des produits de santé

Dans le but de garantir la pérennité du système de santé fondé en majeure partie sur une prise en charge économique collective des soins de santé, la France a décidé en 2012 d'intégrer l'efficacité comme critère de fixation du prix des produits de santé.

L'article 47 de la LFSS de 2012 a prévu le renforcement de la mission médico-économique de la HAS. C'est par l'intermédiaire du décret 2012-1116 du 2 octobre relatif aux missions médico-économiques de la HAS qu'ont été définies les conditions de mise en place de cette nouvelle procédure d'évaluation<sup>8</sup> (Annexe 1).

#### 1.1.3.1. Le décret 2012-1116 du 2 octobre 2012

Le décret précise que la Commission d'Evaluation Médico Economique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS a pour rôle d'établir et de diffuser des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de santé les plus efficaces. Il mentionne également qu'elle doit contribuer à leur comparaison ou leur hiérarchisation dans un objectif de santé publique et d'optimisation des dépenses d'assurance maladie.

Depuis la mise en application du décret, toute inscription ou renouvellement d'inscription d'un médicament doit faire l'objet de l'émission d'un avis d'efficience dès lors que les deux conditions suivantes sont remplies :

- la revendication d'une ASMR de niveau I (majeure), II (importante) ou III (modérée) par l'entreprise ;
- le produit de santé est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles ou encore sur les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.

Cette évaluation économique est réalisée simultanément et en parallèle de l'évaluation médico-technique effectuée par la Commission de la Transparence et doit se dérouler dans un délai de 90 jours après dépôt du dossier par l'industriel.

Il est à noter que l'évaluation des dispositifs médicaux innovants et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie rentre également dans le cadre de ce décret mais ne sera pas développée ici.

#### *1.1.3.2. La décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013*

La décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du Collège de la Haute Autorité de Santé a apporté une précision quant à la notion d'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, mentionnée dans le décret 2012-1116 du 2 octobre 2012.

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

d'euros annuels, toutes indications confondues. En revanche, pour les produits dont le brevet tombe dans le domaine public ainsi pour que les produits engagés dans des baisses de prix prévues conventionnellement, le Collège de la HAS considère qu'une évaluation médico-économique n'est pas nécessaire (Annexe 2)<sup>9</sup>.

## **1.2. L'évaluation économique en santé**

### **1.2.1. Rappels méthodologiques**

Le calcul économique a commencé à être utilisé dans le domaine des transports au cours du XVII<sup>ème</sup> siècle. Son utilisation dans le domaine de la santé remonte aux années 1960 au cours desquelles il s'est peu à peu développé dans de nombreux pays sous l'influence anglo-saxonne<sup>10</sup>. En France, l'évaluation médico-économique est présente depuis la fin des années 1990 dans le cadre de la détermination des stratégies de vaccination. Selon l'arrêté du 12 novembre 1997 relatif au comité technique des vaccinations (CTV), celui-ci a pour mission « d'élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et des études sur le rapport bénéfice-risque et le rapport coût-efficacité des mesures envisagées »<sup>11</sup>.

L'évaluation médico-économique met en regard les résultats attendus d'une nouvelle intervention de santé avec les ressources consommées pour la produire, comparativement à une intervention de référence. Elle hiérarchise en théorie plusieurs stratégies en fonction de leur efficience c'est-à-dire l'évaluation du bénéfice de santé et le coût généré par un produit de santé comparativement à l'ensemble de ses alternatives médicalement pertinentes<sup>12</sup>. Dans un contexte de système de santé socialisé où les dépenses de santé doivent être maîtrisées devant l'arrivée d'innovations thérapeutiques coûteuses, l'évaluation médico-économique permet d'effectuer des arbitrages collectifs en privilégiant l'intérêt d'une population à l'intérêt individuel d'un patient. Elle oriente les décideurs, au cours des procédures d'accès au marché, sous contrainte budgétaire en introduisant une dimension économique au-delà du critère bénéfice/risque et rentre dans le champ des évaluations des technologies de santé.

### **1.2.2. Principaux types d'études médico-économiques**

### 1.2.2.1. L'analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité confronte le coût d'une intervention de santé à ses conséquences en termes de résultats de santé permettant d'apprécier le sacrifice financier à consentir pour gagner une unité de santé. Le critère de résultat de santé est dépendant de l'objectif de l'étude et doit se montrer pertinent vis-à-vis de la pathologie étudiée. Le nombre d'années de vie gagnées ou le nombre d'évènements indésirables évités sont des exemples largement retrouvés dans la littérature<sup>13</sup>.

### 1.2.2.2. L'analyse coût-utilité

L'analyse coût-utilité s'apparente à l'étude coût-efficacité. Elle s'attache à intégrer la notion d'utilité qui représente la préférence des individus pour un état de santé donné. Le bénéfice de santé est exprimé en QALY (*Quality Adjusted Life Year*) et prend en compte le nombre d'années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie pendant ces années. Il s'agit du type d'étude le plus utilisé avec l'étude coût-efficacité dans l'évaluation des produits de santé en France.

L'utilité est une mesure de préférence permettant d'attribuer un score à un état de santé donné. Les scores d'utilité s'étendent de 0 (mort) à 1 (état de parfaite santé). Néanmoins, il est possible d'attribuer un score inférieur à 0 à des états considérés comme pires que la mort. Les scores d'utilité peuvent être établis à l'aide de questionnaires proposés aux patients en population générale. Les questionnaires génériques (indépendants de la pathologie) les plus couramment utilisés sont l'*EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D) et le *Health Utility Index 3* (HUI3)<sup>14</sup>.

Les méthodes de révélation directe des préférences sont également utilisées dans la mesure de la qualité de vie. Classiquement, les méthodes du *Standard Gamble*, du *Time Trade-Off* (ou arbitrage temporel) sont largement utilisées. La méthode du *Standard Gamble* offre le choix au patient de vivre dans un état de santé limité avec une probabilité de 1 ou de prendre le risque de vivre dans un état de santé excellent (p) ou dans un état de santé pire que l'état limité (1-p). Dans la méthode du *Time Trade-Off*, l'individu doit choisir sa préférence entre vivre un temps (T) dans un état de santé limité ou vivre un temps inférieur ( $t < T$ ) dans un meilleur état de santé.

### 1.2.2.3. L'analyse de minimisation des coûts

L'analyse de minimisation des coûts, également appelé étude coût-coût permet de comparer deux interventions de santé qui ne diffèrent que par leurs coûts. Elle nécessite donc par définition, l'hypothèse que les deux stratégies aient une efficacité équivalente. Le résultat d'une étude de minimisation des coûts est exprimé en unité monétaire<sup>15</sup>.

Elle est utilisée à titre d'exemple pour déterminer en partie le panier de médicaments référencés au sein du livret thérapeutique d'un établissement de santé.

#### 1.2.2.4. *L'analyse coût-bénéfice*

L'analyse coût-bénéfice se différencie des études coût-efficacité et coût-utilité par le fait que les résultats de santé sont mesurés en unité monétaire. Elle permet de faire une comparaison directe entre les ressources financières consommées et les résultats monétaires d'une intervention de santé. Ce type d'étude, très utilisé en économie générale, n'est que peu représenté dans le domaine de l'économie de la santé puisqu'il pose un problème éthique. Elle revient à attribuer une valeur monétaire à la vie. Son utilisation n'est pas recommandée en France selon la HAS.

### **1.2.3. L'évaluation médico-économique en pratique**

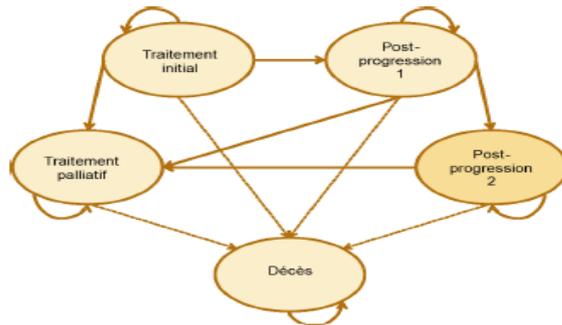
#### 1.2.3.1. *La modélisation*

Une analyse médico-économique repose sur la modélisation du phénomène que l'on souhaite étudier. Les modèles ont pour but de simplifier des situations complexes et de synthétiser les informations cliniques et économiques que l'on souhaite analyser. Les deux modèles les plus couramment utilisés en santé sont l'arbre de décision et le modèle de Markov.

L'arbre de décision permet de faire apparaître à l'extrémité de chaque branche les différents résultats possibles en fonction des stratégies de santé comparées. A chaque branche est attribué un résultat de santé et un coût moyen par patient. L'inconvénient de ce type de modèle est qu'il ne prend pas en compte la dimension temporelle.

A l'inverse de l'arbre de décision, le modèle de Markov permet de modéliser l'évolution d'une cohorte de patients au cours du temps. Chaque patient transite d'un

état de santé à un autre à chaque cycle avec une probabilité de transition spécifique sur un horizon temporel défini en fonction de l'histoire de la maladie<sup>16</sup>.



**Figure 5. Modèle de Markov**

*Source: document de travail HAS*

### 1.2.3.2. La perspective

La perspective d'une étude économique est un élément clé des paramètres de l'analyse médico-économique. En effet, la perspective définit le point de vue qui sera adopté pour la mesure des coûts et des résultats de santé. En fonction de l'objectif de l'analyse, différentes perspectives peuvent être utilisées. Les ressources prises en compte dans l'évaluation médico-économique seront différentes si l'on se place du point de vue de la société, du système de santé, de l'établissement hospitalier, de l'organisme complémentaire ou encore du patient. Par exemple, lorsque le point de vue du patient est retenu, seule la part non prise en charge par les systèmes d'assurance sera prise en compte. Dans l'objectif d'aide à la prise de décision par le décideur public, la HAS recommande que la perspective collective soit retenue puisqu'elle identifie l'ensemble des ressources utilisées pour le traitement d'un patient à l'exception des coûts indirects difficilement valorisables.

Tableau 2. Les différentes perspectives

	Famille	Etablissement hospitalier	Assurance Maladie	Société
<b>Dépenses médicales</b>	Non remboursées	Oui	Oui	Oui
<b>Dépenses non médicales</b>	Oui	Non	Non	Oui
<b>Temps familiaux</b>	Oui	Non	Non	Non
<b>Perte de productivité</b>	Perte de revenus non compensé	Non	Oui/Non	Oui/Non

### 1.2.3.3. Les coûts

Le coût correspond à la somme des montants monétaires des ressources physiques mobilisées dans la production d'un bien ou d'un service. Il est important de bien différencier le coût du tarif puisque ce dernier correspond au montant monétaire offert pour l'acquisition de ce bien ou de ce service. Citons l'exemple de l'indemnisation des établissements de santé par l'Assurance Maladie pour la prise en charge d'un patient. Le montant offert par l'Assurance Maladie pour un séjour correspond au tarif du Groupe Homogène de Séjour (GHS) qui inclut la majorité des prestations dans le secteur public. Il ne reflète pas nécessairement tous les coûts puisque le nombre de médicaments ou la durée de séjour n'est pas identique d'un patient à l'autre.

Plusieurs types de coûts peuvent être différenciés<sup>15</sup>:

- les coûts directs :

Ils correspondent aux coûts directement imputables à la pathologie et à sa prise en charge thérapeutique. On distingue les coûts médicaux (représentés par l'hospitalisation, la consultation, les médicaments, la biologie ou encore l'imagerie...) des coûts dits non-médicaux comme le transport non médicalisé.

- les coûts indirects :

Ils sont matérialisés par les conséquences négatives indirectement liées à la pathologie et à sa prise en charge comme la perte de productivité liée aux arrêts de travail ou le recours à une aide à domicile pour un patient. Ces coûts sont cependant difficilement valorisables.

- les coûts intangibles :

Ils représentent les conséquences psychologiques et sociales du patient. Comme les coûts indirects, ils sont peu utilisés du fait de l'extrême difficulté de leur valorisation.

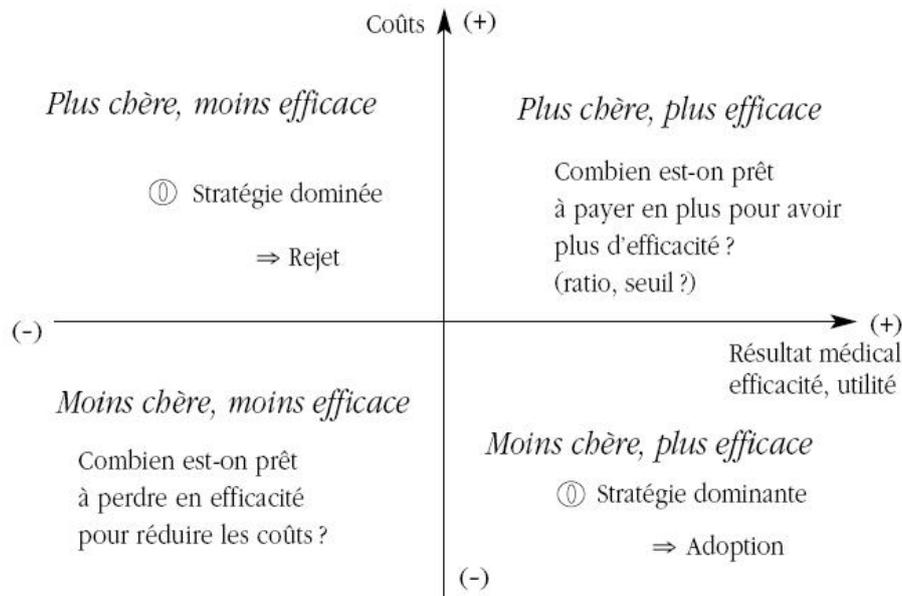
La valorisation des coûts correspond à l'étape de quantification des ressources consommées après les avoir identifiées. Dans le but d'estimer les coûts d'hospitalisation, l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) a développé des Etudes Nationales de Coûts à méthodologie Commune (ENCC) qui permettent de renseigner les coûts moyens nationaux par type de prestation de soin réalisée par les établissements de santé. Il s'agit d'enquêtes annuelles réalisées auprès d'un panel d'établissements publics et privés en Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO), Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) et Hospitalisation A Domicile (HAD). Ces études sont utilisées au niveau national pour déterminer les tarifs hospitaliers et permettent donc de valoriser les séjours hospitaliers. Le recours aux tarifs publiés par l'Assurance Maladie est nécessaire pour la valorisation des médicaments, des prises en charges ambulatoires, des actes médicaux, de la biologie médicale et des transports.

#### 1.2.3.4. *L'expression des résultats*

Le résultat d'une étude médico-économique est exprimé par l'intermédiaire du calcul d'un Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR, ICER en anglais). Il correspond au rapport d'un différentiel de coûts et de résultats entre deux stratégies thérapeutiques comparées. Il est exprimé le plus souvent en euros par année de vie gagnée ou en euros par QALY et va donc pouvoir renseigner sur l'effort financier à consentir afin de gagner une année dans le cas des études coût-efficacité ou une année de vie en parfaite santé dans les études coût-utilité. Dans son guide méthodologique, la HAS les recommande d'ailleurs.

$$\text{RDCR} = \frac{\Delta \text{ coûts}}{\Delta \text{ efficacité}}$$

Les différentes interventions comparées sont classées dans un repère coût-résultat permettant de représenter de façon claire les conclusions de l'évaluation médico-économique.



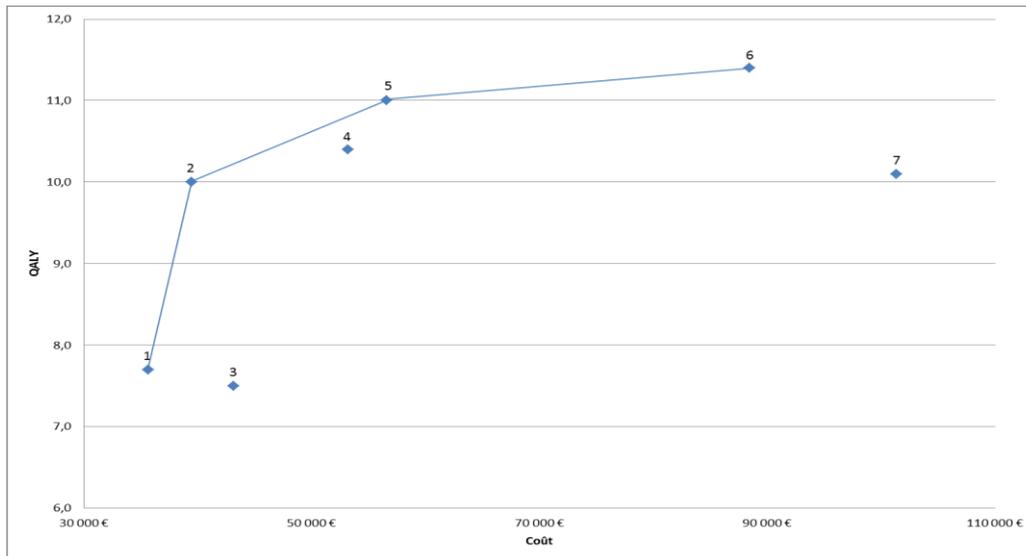
**Figure 6. Plan coût-efficacité**

Source: [www.cairn.info](http://www.cairn.info)

Les conclusions relatives aux stratégies situées dans les cadrans Nord-Ouest (NO) et Sud-Est (SE) sont évidentes. Si la stratégie étudiée est plus coûteuse et moins efficace, elle sera dite dominée et sera rejetée. *A contrario*, si la stratégie est moins coûteuse et plus efficace, on parlera d'une stratégie dominante et on lui accordera la préférence. En revanche concernant les cadrans Sud-Ouest (SO) et Nord-Est (NE), une question se pose. Combien sommes-nous prêts à allouer pour une efficacité meilleure ou combien sommes-nous prêts à économiser pour une perte d'efficacité ?

- La notion de frontière d'efficacité

La frontière d'efficacité est définie par l'ensemble des stratégies thérapeutiques qui ne sont pas dominées au sens de la dominance stricte ou généralisée. On parle de dominance stricte lorsqu'une stratégie offre un résultat de santé inférieur pour un coût supérieur ou égal ou lorsqu'elle offre un coût supérieur pour un résultat de santé inférieur ou égal. La notion de dominance généralisée se rapporte à une stratégie strictement dominée par une combinaison, supposée linéaire en coût et en résultat de deux autres stratégies.



**Figure 7. Frontière d'efficacité**

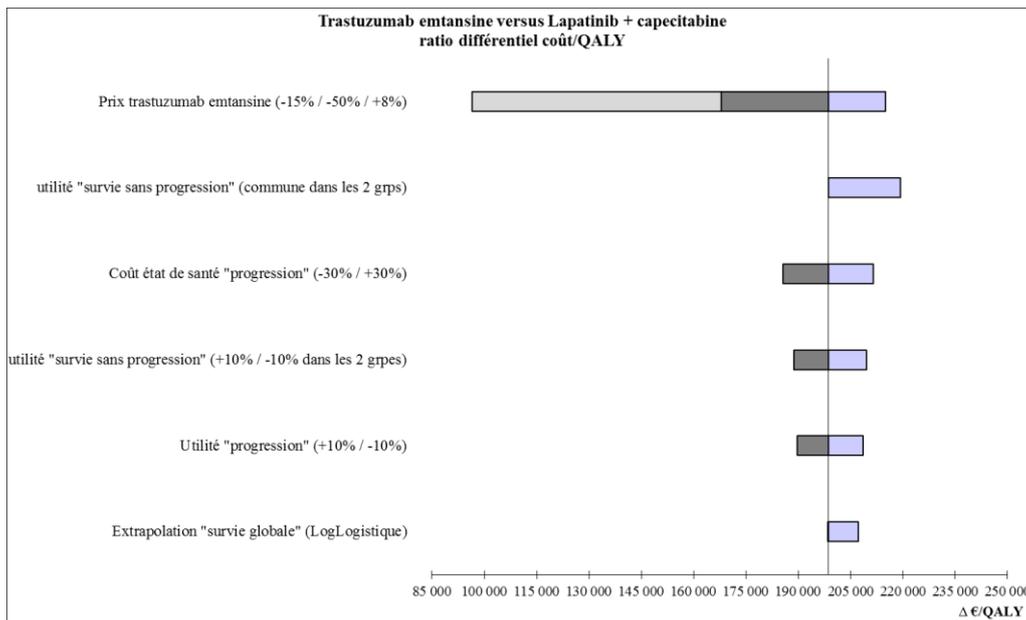
Sur la Figure 7 nous pouvons voir que la courbe passe par toutes les stratégies non dominées (1, 2, 5 et 6). Les stratégies 3 et 7 sont dominées au titre de la dominance stricte car elles présentent un nombre de QALY respectivement inférieur aux stratégies 1 et 6 avec un coût supérieur. La stratégie 4 est quant à elle dominée au titre de la dominance généralisée par la combinaison des stratégies 2 et 5.

#### 1.2.3.5. Les analyses de sensibilité

Dans le but d'explorer la part d'incertitude liée à la mesure et à la valorisation des ressources en termes de coût et de résultat de santé, l'analyse médico-économique requiert la réalisation d'analyses de sensibilité complémentaires à l'analyse de référence. Ces analyses sont indispensables pour explorer l'incertitude des résultats en lien avec les paramètres étudiés. Un modèle est considéré comme robuste lorsque la modification des paramètres de celui-ci n'a que très peu d'impact sur le résultat initial.

- L'approche déterministe univariée

Cette analyse consiste à choisir une valeur à l'intérieur d'un intervalle plausible d'un des paramètres du modèle et d'apprécier la sensibilité du modèle à cette variation sachant que tous les autres paramètres gardent leur valeur initiale. L'impact sur le RDCR peut être comparé visuellement dans un diagramme de Tornado où la largeur de chaque barre correspond à l'influence relative de chacun des paramètres testés individuellement sur le RDCR.



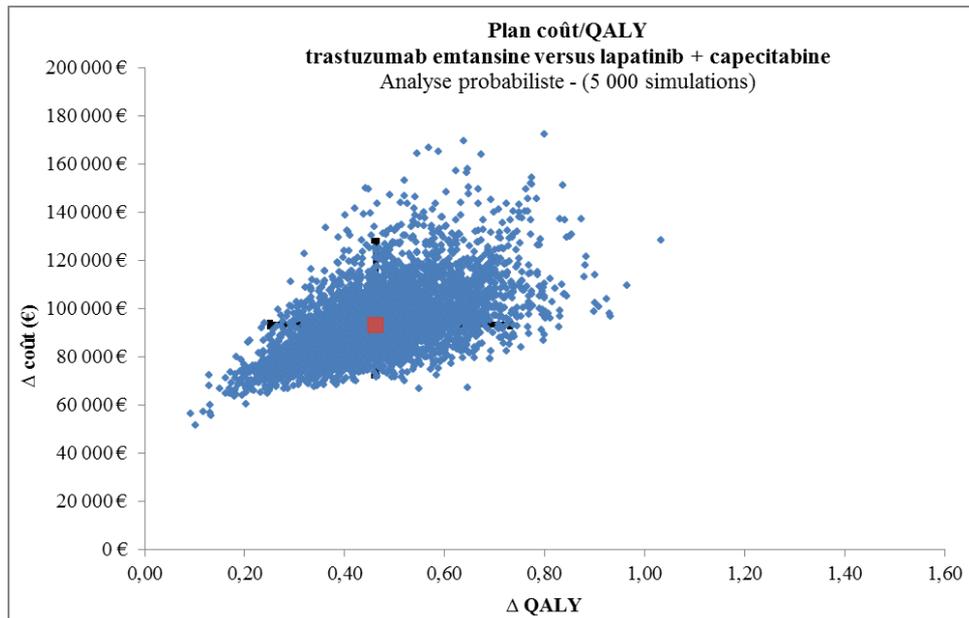
**Figure 8. Diagramme de Tornado**

Source: avis d'efficience Kadcylla®

- L'approche probabiliste

A l'issue de l'identification des paramètres les plus sensibles du modèle par l'analyse déterministe, des analyses probabilistes peuvent être réalisées sur ces mêmes paramètres. Ces analyses consistent à attribuer à chaque paramètre une loi de distribution (béta, gamma, log normal etc...) et à faire varier simultanément tous ces paramètres à l'aide de la méthode de simulation de Monte-Carlo (de 1 000 à 10 000 tirages).

La représentation en nuage de points permet de placer dans un plan coût-résultat toutes les simulations réalisées sur l'ensemble des paramètres analysés simultanément. Plus la zone de répartition des points est dense, plus nous pouvons supposer que le rapport coût-résultat « réel » est dans cette zone et que l'incertitude est faible.



**Figure 9. Représentation en nuage de point**

*Source: avis d'efficience Kadcyła®*

L'approche probabiliste permet également la conversion graphique du nuage de point en une courbe indiquant la probabilité que la stratégie thérapeutique analysée soit considérée comme coût-efficace en fonction de la valeur seuil représentant la propension du pays à payer pour une année de vie gagnée ou un QALY. Cette représentation permet d'évaluer le niveau de confiance accordé envers les résultats en fonction de la disposition à payer.



**Figure 10. Courbe d'acceptabilité**

Source: avis d'efficience Kadcyca®

Sur cet exemple, la courbe d'acceptabilité montre que le RDCR du trastuzumab emtansine a une probabilité de 50% d'être inférieur à environ 212 000 € par QALY et de 80% d'être inférieur à 235 000 € au prix revendiqué par le laboratoire. Ces seuils ont été choisis communément entre la HAS et le CEPS en décembre 2013 suite à l'instauration de l'évaluation médico-économique dans le processus d'accès au marché.

### 1.3. Processus de l'évaluation médico-économique en France

#### 1.3.1. La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) est une des 6 commissions de la Haute Autorité de Santé. Elle a été créée en 2008 suite à la promulgation de la LFSS 2008 qui a introduit l'article L. 161-37<sup>17</sup>. Celui-ci mentionne que « dans le cadre de ses missions, la HAS émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces. »

La CEESP a pour mission d'élaborer des recommandations de santé publique, de rédiger des rapports d'évaluation technologique/économique sur l'efficacité des stratégies thérapeutiques et également d'émettre des avis sur l'efficacité des produits de santé suite au renforcement de ses missions par la LFSS 2012 et à la publication du décret du 2 octobre 2012<sup>18</sup>. Elle s'appuie sur les travaux du Service d'Evaluation Economique et de Santé Publique (SEESP) de la HAS regroupant une vingtaine de chefs de projet.

La commission, composée d'experts issus de différents horizons est constituée de 33 membres permanents ayant chacun une voix délibérative. Elle regroupe des économistes, des professionnels de santé (médecine, pharmacie, soins infirmiers), des épidémiologistes, des méthodologistes, des professionnels issus des disciplines de sciences humaines et sociales (sociologie, droit et philosophie) ainsi que des représentants des associations de patients et des représentants d'utilisateurs. A ces membres permanents se rajoutent des membres avec une voix consultative, il s'agit de représentants du Ministère de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Assurance Maladie.

La CEESP se réunit chaque mois en formation plénière pour voter les avis et recommandations. Elle s'appuie sur les échanges réalisés lors des sous-commissions « économie » et « sciences humaines et sociales » qui sont responsables de l'aspect technique de chaque rapport.

### **1.3.2. Les différentes étapes menant à la rédaction d'un avis d'efficacité**

Comme nous l'avons vu précédemment, la CEESP est chargée d'évaluer l'efficacité des produits de santé répondant aux critères énoncés dans le décret du 2 octobre 2012. Dans le but d'aider l'industriel à l'élaboration du dossier à soumettre à l'évaluation, la HAS a publié en octobre 2011 un guide méthodologique reprenant ses différentes recommandations en vue de l'évaluation médico-économique des produits de santé<sup>19</sup>. Ce guide méthodologique présente les références à respecter et à privilégier en fonction des différents paramètres de l'étude (Annexe 3).

#### *1.3.2.1. La rencontre précoce*

Dans le cadre de la préparation d'un dépôt de dossier d'évaluation médico-économique, l'industriel peut solliciter une rencontre précoce afin de discuter avec le SEESP des choix méthodologiques envisagés dans son protocole d'étude médico-économique (choix des comparateurs pertinents, coûts à prendre en compte, présentation des résultats, données d'utilités utilisées etc...). Ces rencontres, organisées en amont de la phase III de développement des produits de santé sont optionnelles, non liantes, confidentielles et gratuites et ne présagent en rien des futures conclusions que la CEESP pourrait émettre après l'étude du dossier.

Devant la montée en charge de l'activité du service, des « rencontres précoces » plus « tardives » sont également organisées à la demande de l'industriel juste avant le dépôt du dossier d'efficience.

#### *1.3.2.2. Le dépôt de dossier*

Dans le cas où l'industriel revendique un ASMR de niveau I, II ou III pour son médicament, le dossier est déposé simultanément auprès du SEESP et du Service Evaluation des Médicaments (SEM) pour la Commission de Transparence. Selon la notice de dépôt des avis d'efficience publiée sur le site internet de la HAS<sup>20</sup>, l'industriel est tenu de remplir un bordereau de dépôt et de rédiger un rapport de présentation synthétique qui reprend les informations principales du dossier. Sur la base du bordereau transmis par l'industriel, le collège de la HAS constate ou non l'impact significatif du produit sur les dépenses d'assurance maladie et donc son éligibilité éventuelle à l'évaluation de l'efficience<sup>21</sup>.

L'industriel transmet également les rapports techniques des analyses médico-économiques et d'impact budgétaire ainsi que les modèles à l'origine de la réalisation des études. En complément, le dossier soumis à la CT (note d'intérêt thérapeutique) ainsi que le dossier destiné au CEPS (note d'intérêt économique) sont également fournis. Tous les documents doivent être transmis au format papier et au format électronique.

Il est à noter qu'à l'heure actuelle, la réalisation d'une étude d'impact budgétaire n'est pas obligatoire, le choix de la fournir est laissé à l'industriel.

#### 1.3.2.3. *Analyse critique et échange technique*

L'analyse critique du produit de santé évalué est menée par le SEESP accompagné d'un rapporteur de la sous-commission économie et d'un rapporteur de la sous-commission sciences humaines et sociales le cas échéant. L'analyse est réalisée sur la base des éléments transmis par l'industriel lors du dépôt de dossier. Les chefs de projet du SEESP évaluent le dossier sur la qualité méthodologique de celui-ci. Ils peuvent être amenés à demander à l'industriel des éléments complémentaires ou des clarifications sur les parties techniques ou méthodologiques du dossier. Dans ce cas, le délai est suspendu jusqu'à la réponse de l'industriel aux questions posées par le SEESP. Un projet d'avis est rédigé à l'issue de l'échange technique avec l'industriel.

#### 1.3.2.4. *Validation du projet d'avis par la CEESP et transmission au CEPS*

Le projet d'avis est discuté par les différentes sous-commissions qui se penchent sur l'aspect technique du dossier. Une fois le projet débattu en sous-commission, il est soumis au vote de la CEESP.

A l'issue de ce vote, l'avis est envoyé dans les 5 jours à l'industriel marquant le début de la phase contradictoire. Si l'industriel conteste l'avis, celui-ci a la possibilité d'être auditionné par la CEESP. Un masquage des informations confidentielles est ensuite réalisé en vue de la publication ultérieure de l'avis.

Une fois validé, l'avis est envoyé au CEPS qui peut débiter la négociation avec l'industriel. A l'heure actuelle, l'avis n'est rendu public qu'après parution du prix et des conditions de remboursement au Journal Officiel de la République. Le délai d'instruction des dossiers par la CEESP a été fixé réglementairement à 90 jours incluant toutes les phases allant du dépôt de dossier à l'envoi au CEPS de l'avis d'efficience.

#### 1.3.2.5. *L'avis d'efficience*

L'avis d'efficience est rédigé à l'attention de son principal destinataire, le CEPS. Il doit être suffisamment lisible et compréhensif afin que le CEPS puisse prendre une décision<sup>14</sup> qui soit la plus éclairée possible<sup>14</sup>.

L'avis d'efficience est constitué de 5 parties qui sont respectivement :

- Avis de la CEESP
- Annexe 1 : Contexte de la demande
- Annexe 2 : Analyse critique du modèle d'efficience
- Annexe 3 : Analyse critique du modèle d'impact budgétaire (facultatif)
- Annexe 4 : Synthèse de l'analyse critique
- Annexe 5 : Echange avec l'industriel

L'avis de la CEESP est synthétique et a pour objectif de présenter le contexte, de rendre compte de la conformité méthodologique de l'analyse réalisée par l'industriel et *in fine* de présenter les conclusions de la CEESP. Le détail de l'analyse critique est présenté dans les annexes.

La CEESP émet des réserves méthodologiques sur l'incertitude accordée aux résultats et sur la non-conformité aux recommandations en se basant sur le guide méthodologique de la HAS. Il existe trois types de réserves :

- réserve mineure (-)
- réserve importante (+)
- réserve majeure (++)

Ces réserves peuvent être attribuées sur divers éléments de l'étude tels que le choix des comparateurs, la perspective adoptée ou encore la valorisation des coûts. Alors que les réserves mineures et importantes sanctionnent une incertitude plus ou moins forte sur les résultats et la méthodologie mais ne remettent pas en cause la validité de l'étude, la réserve majeure invalide l'étude et oblige la CEESP à ne pas se prononcer sur l'efficience du produit de santé évalué.

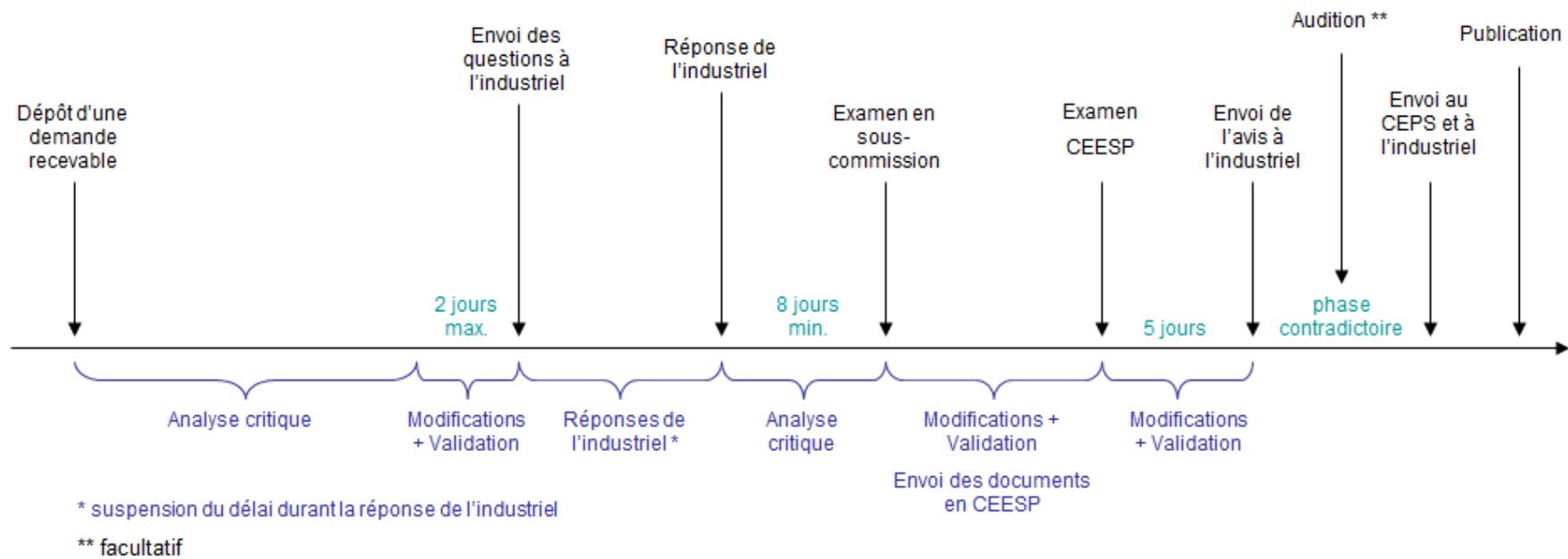
#### **1.4. Conclusion**

Depuis le 3 octobre 2013, date de la mise en application du décret relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de Santé, une évaluation médico-économique est requise lorsqu'un produit de santé revendique une ASMR majeure (I), importante (II) ou modérée (III) et qu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie

Ce changement de paradigme s'est mis en place dans un contexte de rationalisation des dépenses de santé afin d'assurer une allocation optimale des ressources budgétaires.

Cette évaluation, menée par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique, apparait comme un nouvel outil d'aide à la fixation des prix des produits de santé. Afin d'accompagner les industriels, la HAS a décidé de publier un guide méthodologique ainsi que de nombreux documents nécessaires au processus de soumission des demandes.

Dans la prochaine partie de ce document, après une description des critères de fixation du prix des médicaments, nous étudierons l'impact qu'a pu avoir ce changement de réglementation dans l'accès au marché des produits de santé. Une description de la place de l'évaluation médico-économique dans d'autres pays européens sera également réalisée.



**Figure 11. Circuit des avis d'efficience**

Source: HAS

Partie 2 : Apport de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des produits de santé en France et dans d'autres pays européens

## **2. Apport de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des médicaments en France et comparaison avec d'autres pays européens**

---

### **2.1. Le système de fixation du prix des médicaments et sa régulation**

Contrairement aux médicaments non remboursables dont les prix et marges sont libres, les prix des produits de santé remboursables sont régulés par l'Etat ; on parle de prix administrés. La fixation du prix se fait par accords conventionnels, à l'issue de négociations entre une instance *ad hoc* - le CEPS - et les industriels.

Selon l'article L162-16-4 du CSS<sup>22</sup>, le prix de vente au public des médicaments remboursables est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le CEPS ou, à défaut, par arrêté des ministres chargés de la Sécurité Sociale, de la santé et de l'économie, après avis du comité. A l'issue de la négociation, un avis relatif au prix du médicament est publié au Journal Officiel de la République Française (JORF).

Cette fixation du prix fait suite à l'évaluation menée par la HAS. Le délai réglementaire prévu a été arrêté à 90 jours portant le délai complet d'accès au marché à 180 jours en prenant en compte l'évaluation menée en amont.

Par ailleurs, les prix des produits de santé achetés par les établissements de santé (hors liste en sus) sont librement fixés par chaque laboratoire depuis 1987. Ces produits sont financés au travers des séjours d'hospitalisation dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) et inclus dans les tarifs des Groupes Homogènes de Séjour (GHS). Les achats sont réalisés par chaque établissement ou groupement d'établissements via des procédures d'appels d'offres et sont soumis au code des marchés publics. En revanche, les produits de santé rétrocédables et inscrits sur la liste en sus sont soumis à négociation de leur prix avec le CEPS.

#### **2.1.1. Le rôle du CEPS**

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Economie. Il a pour mission de contribuer à l'élaboration de la politique économique des produits de santé en fixant les prix des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge par l'assurance maladie. Il est en charge également du suivi périodique des dépenses afin de s'assurer que celles-ci soient compatibles avec le respect de l'ONDAM.

Pour l'aider à réaliser ses missions, le CEPS reçoit des orientations ministérielles qu'il est tenu de suivre<sup>23</sup>. La dernière lettre de recommandation datée du 2 avril 2013 encourage le CEPS à favoriser la lisibilité de la politique tarifaire avec les industriels via le principe de la relation conventionnelle. Elle mentionne également le souhait de contribuer efficacement à la maîtrise des dépenses de médicaments et de dispositifs médicaux ainsi qu'au bon usage des médicaments.

Le CEPS réunit, outre son président et ses deux vice-présidents pour les sections du médicament et des dispositifs médicaux, des membres de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), de la Direction Générale de la Santé (DGS), de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), de la Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services (DGCIS), ainsi que des membres des caisses d'assurance maladie obligatoires et complémentaires (CNAMTS, RSI, MSA et UNOCAM). Des membres de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et du Ministère de la Recherche ont également une voix consultative<sup>24</sup>.

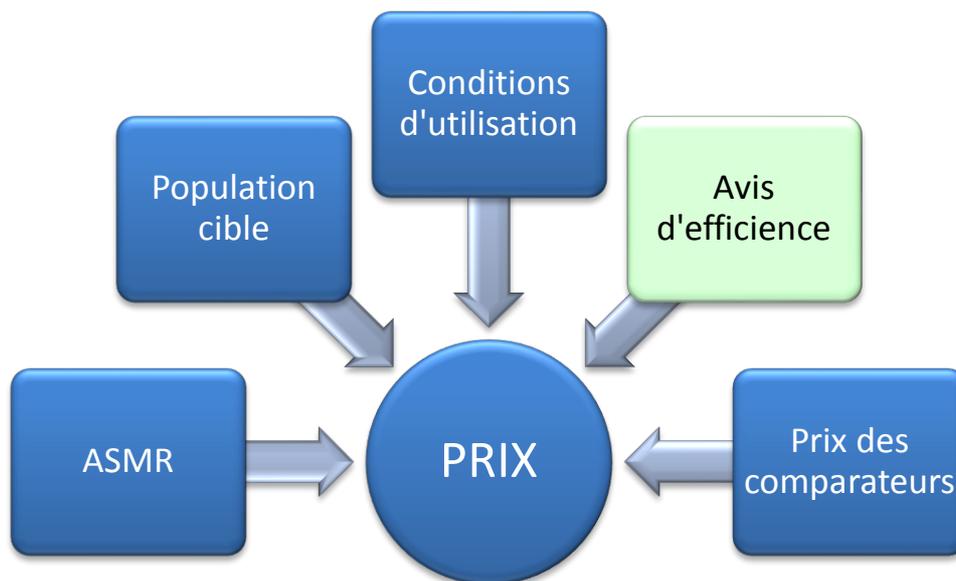
### **2.1.2. Critères et règles de fixation du prix des produits de santé**

Selon l'article L.162-16-4, la fixation du prix des médicaments tient compte de plusieurs critères<sup>22</sup> :

- l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ;
- l'évaluation médico-économique le cas échéant ;
- le prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
- les volumes de vente prévus ou constatés ;
- les conditions prévisibles et réelles d'utilisation.

A la lecture de ces critères, on remarque que le prix est majoritairement ajusté sur les recommandations de la CT. En effet, l'avis de transparence renseigne le CEPS sur la plus-value apportée par le médicament évalué par rapport à ses comparateurs pertinents, sur la population cible et sur les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

Depuis le 3 octobre 2013, l'efficacité des produits de santé innovants intervient dans la fixation de leur prix.



**Figure 12. Critères de fixation du prix des médicaments**

En fonction du niveau d'ASMR du médicament évalué, il est possible de distinguer plusieurs cas de figure :

- pour les médicaments n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est subordonnée à l'apport d'économies dans le coût de la prise en charge des pathologies concernées. A défaut, ces médicaments ne peuvent être pris en charge par la collectivité.
- pour les médicaments améliorant le service médical rendu, le prix fixé par le CEPS va alors dépendre de l'importance de cette amélioration en distinguant les médicaments apportant une amélioration mineure (ASMR IV) des médicaments innovants (ASMR I, II et III).

Les médicaments apportant une amélioration mineure (ASMR IV) doivent bénéficier de conditions tarifaires au remboursement qui permettent de ne pas entraîner de surcoût pour l'assurance maladie. En revanche, la réglementation prévoit que le prix des médicaments ayant, d'une part demandé et obtenu une ASMR de niveau I à III et d'autre part recueilli un avis médico-économique de la CEESP sans réserve majeure, ne soit pas inférieur au prix le plus bas parmi les quatre principaux marchés européens comparables (Allemagne, Espagne, Grande-Bretagne et Italie). Ce dispositif est valable pour 5 ans et peut être prolongé d'un an pour les médicaments pédiatriques. Les médicaments ayant obtenu une ASMR IV par rapport à des médicaments ayant obtenu récemment une ASMR I, II ou III peuvent également bénéficier de cette protection si l'évaluation est plus favorable que celle qui leur aurait permis d'obtenir un partage d'ASMR avec leur comparateur<sup>25</sup>.

#### 2.1.2.1. *Les accords-cadres*

Afin de définir les modalités de négociation des prix des médicaments remboursés par la Sécurité Sociale, un accord-cadre est signé entre le CEPS et Les Entreprises du Médicament (LEEM). Le LEEM est le syndicat qui regroupe les entreprises du secteur de l'industrie pharmaceutique en France. Il compte aujourd'hui plus de 270 entreprises adhérentes réalisant près de 98% du chiffre d'affaires total du médicament en France.

Dans le dernier accord-cadre signé le 5 décembre 2012<sup>25</sup> arrivant à échéance le 31 décembre 2015, le CEPS et les industriels ont pris comme engagement de garantir le bon usage des médicaments dans le cadre de leur AMM, de renforcer l'évaluation médico-économique concernant les médicaments innovants, de suivre et d'évaluer les nouveaux médicaments en pratique médicale et de conditionner le prix de certains médicaments aux résultats obtenus en situations réelles<sup>24</sup>.

Dans le but de favoriser l'accès au marché des nouveaux médicaments, plusieurs mesures ont été conclues entre le CEPS et les industriels. L'accord-cadre stipule que les industriels ont la possibilité de déposer un pré-dossier à la Commission de Transparence pour les médicaments autorisés par procédure centralisée afin d'anticiper les enjeux et, une fois la décision de la Commission Européenne rendue, de pouvoir accélérer les délais d'instruction. Il prévoit également une procédure

accélérée de fixation des prix des médicaments innovants. Cette procédure concerne tous les médicaments approuvés par le CHMP et ayant obtenus une ASMR de niveaux I et II ainsi que ceux ayant une ASMR de niveaux III et IV dont le volume de vente ne dépasse pas 40 M€ sur les trois premières années. Dès le lendemain de la réception de l'avis de la CT et ce jusqu'à un mois après, l'industriel a la possibilité de proposer au CEPS un prix en relation avec celui fixé sur les autres marchés européens. Sans réponse négative du CEPS sous les deux semaines, un avis relatif au prix est alors rédigé et publié au JORF<sup>25</sup>.

#### *2.1.2.2. La régulation financière des prix*

Le CEPS a la possibilité d'ajouter des clauses à la détermination du prix des médicaments. Ces clauses ont pour objectif de s'assurer de la meilleure adéquation entre l'usage du médicament et les besoins identifiés. Il peut s'agir d'accords prix-volume, de conditions de respect de la posologie figurant dans l'AMM ou encore de clauses relatives au Coût de Traitement Journalier (CTJ) moyen.... Dans ce cas, les prix faciaux publiés au JORF ne reflètent pas le réel coût de prise en charge de ces médicaments par la collectivité. Ils constituent plutôt une borne supérieure. Il est à noter que les prix des produits de santé ainsi que les clauses afférentes peuvent être révisés à tout moment à l'initiative du CEPS ou de l'industriel dans le cas où de nouveaux éléments pourraient justifier une modification.

L'accord-cadre prévoit la signature d'une convention pluriannuelle entre le CEPS et chaque industriel commercialisant au moins un produit remboursable par la Sécurité Sociale. Ces conventions ont pour objectif des logiques économiques et de santé publique. Dans une première partie, elles établissent la liste des médicaments remboursables et des clauses afférentes à ces différents produits. La deuxième partie reprend les engagements de l'entreprise relatifs à la maîtrise de sa politique de promotion de la santé et au bon usage du médicament. Enfin, la dernière partie correspond à l'adhésion de l'entreprise au dispositif conventionnel d'exonération de la clause de sauvegarde.

La clause de sauvegarde a été mise en place par l'article 31 de la LFSS pour 2009<sup>26</sup>. Elle a pour objectif de réguler les dépenses de santé par la responsabilisation de l'industrie pharmaceutique. Jusqu'en 2014, elle prévoyait le reversement à

l'Assurance Maladie d'une contribution au chiffre d'affaires H.T. global de l'entreprise au titre des médicaments remboursables lorsque celui-ci a un taux de croissance annuel supérieur à un taux de progression publié dans la LFSS appelé taux K.

Devant l'objectif de pérenniser et d'adapter les actions permettant d'assurer la soutenabilité du système de santé en sécurisant l'évolution des dépenses de médicaments, la LFSS pour 2015 a modifié ce dispositif jugé complexe, peu lisible et n'offrant pas de garantie d'efficacité lorsque la clause de sauvegarde est activée. Désormais les médicaments sous ATU et post-ATU n'ayant pas achevé leur procédure d'inscription au remboursement sont rentrés dans le champ d'action et le taux K a été remplacé par le taux L qui a été fixé à -1% pour l'année 2015<sup>27</sup>.

Le dispositif prévoit le reversement d'une partie du chiffre d'affaire HT de l'entreprise réalisé en France lorsque celui-ci évolue plus que le taux L. Cette contribution ne pouvant pas excéder 10% du chiffre d'affaire HT total. Les entreprises ayant signé la convention pluriannuelle sont cependant exonérées de ce reversement si la somme des remises est supérieure à 80% de la somme dont ils auraient dû s'acquitter s'ils n'avaient pas signé la convention<sup>27</sup>.

**Tableau 3. Contribution de l'entreprise en cas de dépassement du taux L**

<b>Taux d'accroissement du chiffre d'affaires</b>	<b>Taux de la contribution</b>
$L < T \leq L + 0,5 \text{ point}$	50%
$L + 0,5 \text{ point} < T \leq L + 1 \text{ point}$	60%
$T > L + 1 \text{ point}$	70%

## **2.2. Bilan de la CEESP et impact des avis d'efficience sur la fixation du prix des médicaments**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évaluation de l'efficience des produits de santé a été instaurée par le décret du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la HAS. Un premier bilan peut être réalisé au 15 juillet 2015, 1 an et 9 mois après sa mise en application datée du 3 octobre 2013.

### **2.2.1. Bilan quantitatif de l'évaluation médico-économique de la CEESP**

Au 15 juillet 2015, le SEESP a reçu 162 bordereaux de dossier d'évaluation économique. Parmi ces demandes, 41 (25%) n'ont pas fait l'objet d'une étude de leur éligibilité puisqu'elles ne répondaient pas aux conditions énoncées par le décret du 2 octobre 2012.

Au total, 121 dossiers (74 médicaments et 47 dispositifs médicaux) ont fait l'objet d'une décision d'éligibilité par le Collège de la HAS (Annexe 1). Une absence d'impact significatif constaté a été observée dans 84 (70%) dossiers tandis que **37 (30%) ont été jugés éligibles à une évaluation médico-économique** par le Collège de la HAS car ayant un impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Sur les 37 produits de santé, 34 étaient des médicaments et 3 des dispositifs médicaux.

Concernant les produits de santé évalués, les motifs de demande étaient les suivants :

- primo-inscription : 27 cas (73,0%)
- renouvellement d'inscription : 4 cas (10,8%)
- extension d'indication : 4 cas (10,8%)
- réévaluation : 1 cas (2,7%)
- modification des conditions d'inscription : 1 cas (2,7%)

La CEESP a clôturé et transmis au CEPS 30 avis d'efficience avec un délai d'instruction moyen de 109 jours.

Au 15 juillet 2015, **seulement 8 avis** d'efficience ont été publiés sur le site internet de la HAS (Lemtrada<sup>®</sup>, Kadcyła<sup>®</sup>, Sovaldi<sup>®</sup>, Tivicay<sup>®</sup>, Rotateq<sup>®</sup>, Rotarix<sup>®</sup>, Adempas<sup>®</sup> et Olysio<sup>®</sup>).

### **2.2.2. Bilan qualitatif de l'évaluation médico-économique de la CEESP**

Depuis la mise en œuvre du décret, la CEESP a remarqué une amélioration de la qualité des dossiers soumis par les industriels. Cette amélioration est naturelle compte-tenu de la mise en place récente de cette évaluation obligatoire pour les produits de santé innovants et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Elle peut également être expliquée par l'apport des rencontres précoces avant chaque dépôt des dossiers d'évaluation avec le

SEESP. Le LEEM a d'ailleurs souligné que ces échanges avaient été très constructifs et ont permis l'amélioration de la qualité des dossiers déposés.

De son côté, la CEESP travaille continuellement sur l'homogénéisation de la rédaction des avis d'efficience et leur lisibilité auprès de son principal destinataire, le CEPS mais également auprès du grand public. Afin d'améliorer le processus, la nomination récente d'un co-rapporteur non spécialiste en évaluation économique pour chaque dossier devrait permettre une meilleure compréhension des avis.

Nous pouvons remarquer que ce processus d'évaluation des produits de santé n'a pas retardé l'accès au marché des médicaments évalués comme pouvaient le craindre les industriels puisque les délais d'instruction des dossiers (109 jours en moyenne) sont restés comparables à ceux de l'évaluation par la CT (107 jours en moyenne pour une primo-inscription<sup>28</sup>).

Il demeure regrettable pour la CEESP que ses avis d'efficience ne soient publiés qu'à l'issue des négociations entre les industriels et le CEPS comme il avait été convenu à la mise en œuvre du décret et non en temps réel comme il est pratiqué pour la CT ou les autres agences d'évaluation. En effet, de longues négociations de prix ont entraîné, dans plusieurs cas, des publications d'avis d'efficience parfois près de 6 mois à 1 an après leur rédaction. Le CEPS et les industriels restent néanmoins contre une publication plus précoce puisqu'ils considèrent que cela pourrait interférer dans les négociations et accentuer les pressions sur les différents protagonistes.

La CEESP regrette également que le décret impose uniquement l'analyse d'efficience aux seules indications ou sous-populations concernées par la sollicitation d'une ASMR I, II ou III et par un impact significatif sur les dépenses d'Assurance Maladie. En effet, cette évaluation ne permet pas d'évaluer l'efficience d'un produit dans sa globalité. Cette limite du décret reste paradoxale puisque le chiffre d'affaires considéré par rapport au seuil d'éligibilité fixé à 20 millions € est celui qui inclut toutes les indications et sous-populations. Ce cas de figure a été rencontré notamment lors de l'évaluation de l'efficience d'Adempas<sup>®</sup>.

A l'heure actuelle, seul le RDCR calculé par rapport au prix revendiqué par l'industriel est publié dans l'avis d'efficience. Cela peut poser des problèmes d'interprétation puisqu'il n'intègre pas d'une part, le prix obtenu à l'issue des

négociations qui reste systématiquement inférieur au prix modélisé, et d'autre part, les remises versées par les industriels par rapport au prix facial. Même si l'industriel a l'obligation d'intégrer une variation du prix dans les analyses de sensibilités, on peut se poser la question de l'intérêt de ce RDCR. Il représente, en quelque sorte, une borne supérieure de RDCR.

### **2.2.3. Impact des avis d'efficience sur la fixation du prix**

Dans le but d'évaluer l'impact des avis d'efficience sur la fixation des prix des médicaments, une étude a été réalisée sur l'ensemble des médicaments dont les avis d'efficience ont été publiés au 15 juillet 2015. Cette étude exclut cependant la spécialité Lemtrada<sup>®</sup> dont le dossier d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités a été retiré suite à l'attribution d'un SMR insuffisant par la CT.

#### *2.2.3.1. Caractéristiques des demandes*

Les avis publiés ne concernaient que des primo-inscriptions sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et/ou agréées aux collectivités. Parmi les spécialités évaluées, nous retrouvons :

- 3 anti-infectieux : Sovaldi<sup>®</sup>, Tivicay<sup>®</sup> et Olysio<sup>®</sup>
- 2 vaccins : Rotateq<sup>®</sup> et Rotarix<sup>®</sup>
- 1 anticancéreux : Kadcylla<sup>®</sup>
- 1 traitement de cardiologie : Adempas<sup>®</sup>

Une ASMR importante (II) était sollicitée pour 5 spécialités (Kadcylla<sup>®</sup>, Sovaldi<sup>®</sup>, Rotateq<sup>®</sup>, Adempas<sup>®</sup> et Olysio<sup>®</sup>). Les industriels avaient sollicité une ASMR modérée (III) pour Tivicay<sup>®</sup> et Rotarix<sup>®</sup>.

Un impact sur l'organisation des soins et sur les conditions de prise en charge des malades était revendiqué pour 4 spécialités (Kadcylla<sup>®</sup>, Sovaldi<sup>®</sup>, Rotateq<sup>®</sup> et Adempas<sup>®</sup>). Deux d'entre elles (Kadcylla<sup>®</sup> et Rotateq<sup>®</sup>) revendiquaient également un impact sur les pratiques professionnelles.

Le Tableau 4 ci-dessous résume les différentes demandes.

Tableau 4. Liste des médicaments dont l'avis CEESP a été publié

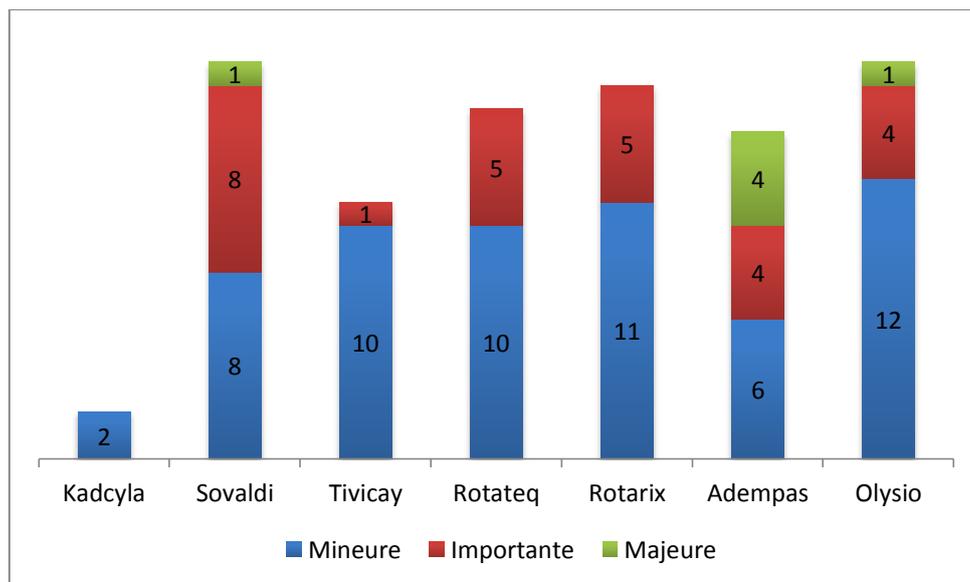
Spécialité	DCI	Pathologie	Motif de la demande	ASMR revendiquée	Chiffre d'affaires TTC après 2 ans de commercialisation	Impact revendiqué
Kadcyla®	Trastuzumab emtansine	Cancer du sein HER2 positif métastatique	Inscription	II	> 20 millions €	Organisation des soins Pratiques professionnelles Conditions de prise en charge des malades
Sovaldi®	Sofosbuvir	Hépatite C chronique	Inscription	II	> 20 millions €	Organisation des soins Conditions de prise en charge des malades
Tivicay®	Dolutégravir	VIH	Inscription	III	> 20 millions €	-
Rotateq®	Vaccin rotavirus	Prévention des gastro-entérites à rotavirus	Inscription	II	> 20 millions €	Organisation des soins Pratiques professionnelles Conditions de prise en charge des malades
Rotarix®	Vaccin rotavirus	Prévention des gastro-entérites à rotavirus	Inscription	III	> 20 millions €	-
Adempas®	Riociguat	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique	Inscription	II	> 20 millions €	Organisation des soins Conditions de prise en charge des malades
Olysio®	Siméprévir	Hépatite C chronique	Inscription	II	> 20 millions €	-

### 2.2.3.2. Niveaux de réserves attribués par la CEESP

Au total, 92 réserves ont été émises par la CEESP sur l'ensemble des 7 dossiers analysés. La CEESP a considéré 59 (64%) d'entre elles comme mineures, 27 (29%) comme importantes et 6 (7%) comme majeures (Graphique 1).

Parmi les 7 avis analysés :

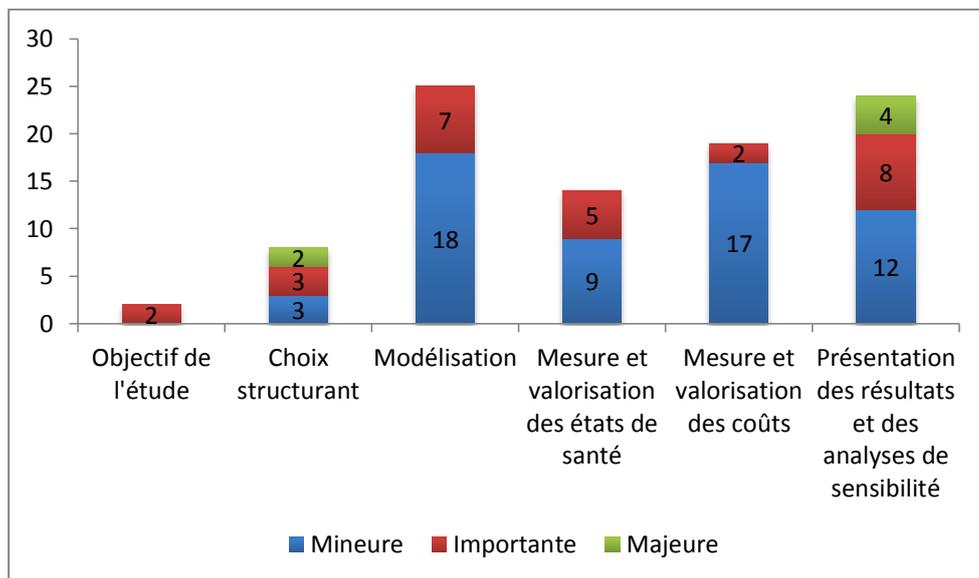
- 1 avis (Adempas<sup>®</sup>) a été rendu avec des réserves majeures invalidant l'ensemble du modèle médico-économique ;
- 2 avis (Sovaldi<sup>®</sup> et Olysio<sup>®</sup>) ont été rendus avec une réserve majeure partielle en raison des choix réalisés par les industriels pour alimenter le modèle mais la CEESP a toutefois pu produire, à partir des éléments fournis dans le dossier, des résultats sur des sous-populations cohérentes avec le contexte clinique ;
- 3 avis (Tivicay<sup>®</sup>, Rotateq<sup>®</sup> et Rotarix<sup>®</sup>) ont été rendus avec des réserves importantes entraînant la production de résultats dont l'incertitude était forte ;
- 1 avis (Kadcyla<sup>®</sup>) a été rendu avec des réserves mineures entraînant la production de résultats dont l'incertitude était faible.



Graphique 1. Qualification des réserves émises par la CEESP par spécialité (juillet 2015)

Les réserves émises par la CEESP portaient sur :

- l'objectif de l'étude : 2 réserves (2%)
- les choix structurants : 8 réserves (9%)
- la modélisation (validité, robustesse du modèle...) : 25 réserves (27%)
- la mesure et la valorisation des états de santé : 14 réserves (15%)
- la mesure et la valorisation des coûts : 19 réserves (21%)
- la présentation des résultats et les analyses de sensibilité : 24 réserves (26%)



Graphique 2. Qualification des réserves émises par la CEESP par domaine (juillet 2015)

### 2.2.3.3. Synthèse de l'évaluation d'efficience

- Kadcyla<sup>®</sup> –Trastuzumab emtansine

La CEESP a considéré que la méthode sur laquelle reposait l'évaluation était considérée comme acceptable même si elle a identifié des réserves mineures notamment sur la sélection de données de survie globale issues d'une première analyse intermédiaire n'ayant pas dépassé le seuil de significativité par rapport au comparateur<sup>29</sup>. Ce point a d'ailleurs été également souligné par la CT qui a utilisé les données issues de la deuxième analyse intermédiaire afin de documenter l'efficacité de trastuzumab emtansine<sup>30</sup>.

Le RDCR calculé s'est élevé à 191 661 €/QALY versus lapatinib + capécitabine et les analyses de sensibilité ont montré une probabilité de 50% d'être inférieur à 212 000 €/QALY et de 80% d'être inférieur à 235 000 €/QALY. Une diminution de 50% du prix revendiqué était associé à une valeur de RDCR de 92 127 €/QALY.

- Sovaldi<sup>®</sup> – Sofosbuvir

La CEESP a considéré l'évaluation comme acceptable bien qu'elle soulevait des réserves importantes qui ne compromettaient pas la validité de l'étude mais augmentaient l'incertitude attachée aux résultats<sup>31</sup>. Ces réserves portaient sur les stratégies évaluées, la validité des données d'efficacité et la présentation des résultats et des analyses de sensibilité. En revanche, elle n'a pas considéré comme méthodologiquement recevable le calcul d'un RDCR commun à l'ensemble des sous-populations, d'où la réserve majeure partielle. Elle a de ce fait conclu que l'évaluation ne permettait pas de répondre à l'analyse de l'efficacité du sofosbuvir en fonction du stade de fibrose du patient conformément aux recommandations émises par la HAS qui préconise la mise en œuvre du traitement en fonction du stade de fibrose et des comorbidités du patient<sup>32</sup>.

Les résultats de l'évaluation seront présentés dans la 3<sup>ème</sup> partie relative aux traitements de l'hépatite C.

- Tivicay<sup>®</sup> – Dolutégravir

Comme pour Sovaldi<sup>®</sup>, la CEESP a considéré que la méthode d'analyse était acceptable, malgré la présence de réserves importantes sur le choix des comparateurs dans l'étude ne représentant pas l'ensemble des alternatives thérapeutiques disponibles en vie réelle<sup>33</sup>.

Le RDCR calculé était de 16 526 €/QALY versus raltégravir. Une analyse de sensibilité a montré une probabilité de 50% d'être inférieur à environ 25 000 €/QALY et de 80% d'être inférieur à environ 50 000 €/QALY. Néanmoins, cette analyse n'a pas été prise en compte par la CEESP compte-tenu du faible nombre de simulations réalisées étant de nature à amplifier l'incertitude liée aux paramètres et aux hypothèses du modèle. Une diminution de 20% du prix du dolutégravir a permis de montrer que celui-ci était moins cher et plus efficace que le comparateur. En revanche, une augmentation de 20% du prix élevait le RDCR à 36 261 €/QALY.

La CEESP a tenu à souligner que l'étude proposée par l'industriel était limitée à une sous-population de l'indication obtenue lors de l'AMM qui porte sur une indication beaucoup plus large.

- Rotateq<sup>®</sup> et Rotarix<sup>®</sup> – Vaccins rotavirus

La méthode des deux études a été considérée comme acceptable bien que des réserves importantes ont été mises en évidence par la CEESP<sup>34 35</sup>. Les réserves portaient pour Rotateq<sup>®</sup> sur l'absence de prise en compte du risque d'invaginations intestinales considéré comme effet indésirable limitant de la vaccination, sur l'estimation des utilités et des coûts ainsi que sur les analyses de sensibilité probabilistes. Concernant Rotarix<sup>®</sup>, elles ont été attribuées sur le choix de l'horizon temporel, les utilités (hypothèses et analyses de sensibilité) et comme Rotateq<sup>®</sup> sur l'absence de considération du risque d'invaginations intestinales. Ce risque a également été mis en évidence dans les avis de CT des deux vaccins<sup>36,37</sup>.

Les RDCR calculés étaient respectivement de 29 797 €/QALY et 24 413 €/QALY versus l'absence de vaccination pour Rotateq<sup>®</sup> et Rotarix<sup>®</sup>. La CEESP a néanmoins souligné que ces résultats étaient à interpréter avec prudence et qu'ils étaient probablement sous-estimés en raison des hypothèses favorables aux produits faites sur le modèle et dont l'impact cumulé n'a pas été évalué. La variation des prix a montré qu'une baisse du prix revendiqué de 50% était associée à une situation de dominance pour les deux vaccins.

- Adempas<sup>®</sup> – Riociguat

La CEESP a considéré que la méthode d'analyse était non conforme en raison de la présence de réserves majeures qui invalidaient l'ensemble des résultats et des conclusions<sup>38</sup>. Ces réserves portaient non seulement sur la présentation des résultats (l'industriel ayant choisi d'effectuer une comparaison des stratégies 2 à 2 au lieu d'utiliser la méthode dite de la frontière d'efficience) mais aussi sur l'absence d'analyses de sensibilité probabilistes sur le bon comparateur. Par conséquent, la CEESP a conclu que l'efficience d'Adempas<sup>®</sup> ne pouvait être démontrée dans ces conditions.

Elle a également tenu à souligner que l'analyse de l'efficience de riociguat était restreinte au traitement de l'hypertension pulmonaire thrombotique chronique

(HPTC) puisque l'industriel n'avait pas sollicité d'ASMR I, II ou III dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

- Olysio<sup>®</sup> – Siméprévir

La CEESP a considéré l'évaluation menée par l'industriel comme acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes portant sur la robustesse des données d'efficacité, les analyses de sensibilité déterministes et principalement, sur le choix des comparateurs en lien avec la revendication de l'ASMR II et le RCP<sup>39</sup>. En effet, l'évaluation médico-économique réalisée par l'industriel ne permettait pas de répondre à l'objectif d'indication d'ASMR II sollicitée. Par conséquent, la CEESP a pris l'initiative de présenter des données issues de sa propre analyse conformément à l'indication analysée chez les patients de génotype 1 puisqu'elle s'est prononcée en faveur d'une réserve majeure partielle sur l'absence de données correspondant au génotype 4.

Les résultats de l'évaluation seront présentés dans la 3<sup>ème</sup> partie relative aux traitements de l'hépatite C.

#### 2.2.3.4. *Impact sur la fixation des prix*

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évaluation médico-économique est un des critères d'aide à la fixation du prix des produits de santé. Afin d'essayer de mesurer l'impact de cette évaluation, nous avons cherché à calculer le décrétement de prix entre le prix revendiqué par l'industriel et celui obtenu à l'issue des négociations. Néanmoins, les prix revendiqués étant liés au secret industriel, une estimation a été réalisée à partir des indemnités versées par les établissements pour l'achat des médicaments dans le cadre de leurs ATU.

Les médicaments de l'hépatite C seront traités dans la 3<sup>ème</sup> partie de ce travail.

- Kadcyla<sup>®</sup> –Trastuzumab emtansine

La spécialité Kadcyla<sup>®</sup> a été à l'origine d'un réel progrès dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique puisqu'elle a permis de rallonger de presque 6 mois la survie globale des patients alors que la durée médiane de survie varie de 18 à 36 mois. Le RDCR de cette innovation, reconnue comme étant

une amélioration importante par la CT (ASMR II)<sup>30</sup>, s'est élevé à 191 661 €/QALY sans réserves importantes ni majeures, ce qui est très supérieur aux seuils généralement admis à l'étranger<sup>40</sup>.

Kadcyla<sup>®</sup> a été inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et sur la liste en sus compte-tenu notamment de l'impact de son prix sur le tarif des GHM (Groupe Homogène de Malades) concernés. A l'issue des négociations avec le CEPS, le prix facial s'est fixé à 1 798,040 € HT pour la présentation de 160 mg et 2 876,860 € HT pour celle de 100 mg<sup>41</sup>. Ce prix, peut-être comparé à celui proposé par l'industriel dans le cadre de l'ATU de Kadcyla<sup>®</sup> qui avait été fixé à 1 872,960 € (160 mg) et 2 996,736 € (180 mg).

Ainsi, une baisse de l'ordre de 4% a été retrouvée entre ces deux prix. Cette faible diminution s'explique par l'engagement du CEPS à fixer un prix facial qui ne pouvait être inférieur au prix le plus bas parmi les 5 grands pays européens conformément à l'accord-cadre.

L'impact de l'avis d'efficience a donc été relativement faible en raison de la fixation d'un prix situé dans le corridor européen et de la démonstration de l'efficience de Kadcyla<sup>®</sup> sans réserves majeures ni importantes.

Le Royaume-Uni a décidé, à l'issue de l'échec des négociations de prix, de refuser la prise en charge systématique par le système national de santé en raison de son RDCR jugé trop élevé au regard du seuil de RDCR fixé pour une prise en charge par la collectivité<sup>42</sup>. Néanmoins, ce médicament reste tout de même pris en charge au cas par cas à un prix supérieur de 15% par rapport à la France dans un fond spécial, le *Cancer Drug Fund* afin de ne pas pénaliser les patientes<sup>40</sup>.

- Tivicay<sup>®</sup> – Dolutégravir

Le RDCR de la spécialité Tivicay<sup>®</sup>, calculé à 16 526 €/QALY, peut être considéré comme « acceptable » bien que la présence de réserves méthodologiques importantes entraîne une forte incertitude sur son calcul. La CT a attribué une ASMR III, comme sollicité par l'industriel, chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir. En revanche, un niveau d'ASMR IV a été accordé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase.

Tivicay<sup>®</sup> a été inscrit sur les listes des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et remboursées aux assurés sociaux. A l'issue des négociations, le prix facial a été fixé à 527,630 € HT par boîte de 30 comprimés en ville<sup>43</sup> et à 17,588 € HT par UCD en rétrocession<sup>44</sup> soit un coût de traitement journalier équivalent à son comparateur, le raltégravir.

Ainsi, une diminution d'environ 4% est à noter par rapport au prix ATU qui avait été fixé par l'industriel à 547,80 € HT par boîte<sup>45</sup>.

L'impact de l'avis d'efficience a donc été relativement faible en raison du calcul d'un RDCR acceptable, bien qu'aucun seuil ne soit déterminé en France, sans réserves majeures. Le prix du comparateur a été le critère le plus déterminant dans la fixation du prix de Tivicay<sup>®</sup>.

- Rotateq<sup>®</sup> et Rotarix<sup>®</sup> – Vaccins rotavirus

Dans ses recommandations du 29 novembre 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) s'était exprimé en faveur de la vaccination « sous réserve d'une politique tarifaire conduisant à des ratios coût/efficacité acceptables pour ces deux vaccins »<sup>46</sup>. Même avec des RDCR inférieurs à 30 000 €/QALY, des doutes ont été émis sur l'efficience en raison de la probable sous-estimation de ceux-ci. Considérant le risque d'invagination intestinale aiguë et la réduction de la mortalité des diarrhées infectieuses à rotavirus depuis ces dernières années, la CT a quant à elle décidé d'attribuer un SMR insuffisant aux vaccins ne permettant pas l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités<sup>36,37</sup>. Le HCSP a par ailleurs décidé de suspendre ses recommandations sur cette vaccination en avril 2015 suite à la notification des invaginations intestinales aiguës ayant pu entraîner la mort<sup>47</sup>.

Compte-tenu de l'absence de remboursement des vaccins Rotateq<sup>®</sup> et Rotarix<sup>®</sup>, aucun impact de l'évaluation médico-économique sur le prix de ces vaccins n'a pu être mesuré.

- Adempas<sup>®</sup> – Riociguat

L'efficacité d'Adempas<sup>®</sup> n'a pas pu être démontrée en raison de réserves méthodologiques majeures. La CT a de son côté octroyé un SMR modéré et une ASMR IV dans l'indication de l'évaluation médico-économique<sup>48</sup>.

Considérant l'absence de connaissance du prix ATU d'Adempas<sup>®</sup>, aucun impact de l'évaluation médico-économique sur le prix d'Adempas<sup>®</sup> n'a pu être mesuré.

### **2.3. Place de l'évaluation médico-économique dans d'autres pays européens**

Une fois l'étape d'obtention d'AMM décidée au niveau européen par l'EMA, les spécialités pharmaceutiques doivent être évaluées par les différentes agences d'évaluation des produits de santé par des procédures plus ou moins différentes en fonction de chaque pays. En effet, il existe des différences de critères entre les agences d'évaluation qui reflètent l'hétérogénéité des systèmes de santé. Nous verrons dans cette sous-partie quelle place occupe l'évaluation médico-économique dans trois autres pays européens : l'Allemagne, la Suède et la Grande Bretagne.

#### **2.3.1. La Grande-Bretagne**

Le système de santé britannique a été fondé par l'économiste William Beveridge au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle. Le système Beveridgien repose sur trois grands principes qui sont : l'universalité de la protection sociale par couverture de toute la population, l'uniformité des prestations fondée sur les besoins des individus et l'unité de gestion étatique<sup>49</sup>. Ce système est financé par l'impôt.

Le système de santé national (NHS) est en charge de mener la politique de santé sous la direction du ministère de la santé. Il a pour mission d'établir un panier de soins qui sera pris en charge intégralement par la collectivité.

La décision d'inclure un produit de santé est prise à l'issue d'une procédure d'évaluation menée par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Depuis sa création en 1999, le NICE est en charge de l'évaluation des technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux, tests diagnostiques et procédures chirurgicales). Il s'agit d'un organisme public non ministériel mandaté par le NHS

pour l'aider à dépenser son budget à bon escient et optimiser l'usage des ressources.

Afin de juger l'efficacité des produits de santé, le NICE procède à des évaluations de type coût-efficacité et coût-utilité appelés *Single Technology Appraisal* (STA) qui reposent sur les preuves cliniques et économiques apportées par les produits. Ces évaluations se font sur la base des documents fournis par l'industriel et se déroulent en deux phases.

La première phase, *assessment*, correspond à une synthèse critique des données soumises par l'industriel. Elle est menée par des équipes externes majoritairement universitaires et un groupe d'experts appelé *Evidence Review Group* (ERG) qui a ensuite la charge de commenter les choix méthodologiques et les résultats de l'évaluation. La deuxième phase, *appraisal*, consiste en une réflexion incluant le NHS, les associations de patients et de soignants, les sociétés savantes mais aussi les industriels. A l'issue de cette phase, un rapport sur les conclusions de l'évaluation médico-économique est rédigé à destination du NHS.

Il est à noter que tous les produits de santé ne sont pas évalués sous cette procédure. On estime à environ 30 à 40% le nombre de médicaments évalués par le NICE. La sélection est réalisée en collaboration entre le NICE et le ministère de la santé. Elle cible principalement les pathologies et populations prioritaires ainsi que les prises en charge qui offrent le plus de gains de santé et d'économies. Les médicaments restant sont évalués au niveau local au sein de chaque établissement de santé ou au sein des structures locales d'achats de soins<sup>50</sup>.

Le NICE se prononce en prenant en considération plusieurs critères<sup>51</sup> :

- degré de certitude autour de la valeur de l'ICER
- degré de certitude sur la mesure de la qualité de vie
- caractère innovant de la thérapeutique
- critère d'une augmentation de l'espérance de vie
- aspects n'entrant pas en compte dans les objectifs de santé publique du NHS

Depuis l'année 2015, deux nouveaux critères sont pris en compte. Le premier est le fardeau de la maladie qui remplace l'espérance de vie et renseigne sur la perte de

qualité de vie associée à sa durée et le second est l'impact sociétal au sens large qui rend compte de la perte de capacité d'un individu de s'engager dans la société.

Le NICE évalue donc l'efficience des produits de santé par l'intermédiaire de leur RDCR. Contrairement à la France où aucune valeur limite n'a été retenue pour juger de l'efficience, le NICE a fait le choix en 2004 de déterminer une valeur seuil comprise entre £20,000 et £30,000/QALY. Théoriquement, au-delà de ce seuil, le produit est considéré comme non efficient et n'est pas pris en charge par le NHS.

Néanmoins, dans le but de permettre l'accès à des traitements anticancéreux non évalués par le NICE ou n'ayant pas été considérés comme efficient, la Grande-Bretagne a décidé en 2010 de créer un fond appelé spécifique, le *Cancer Drug Fund*. Au 22 mai 2015, près d'une quarantaine de médicaments y était inscrits<sup>52</sup>.

Il est à noter que le critère médico-économique rentre également indirectement en compte dans la fixation du prix des médicaments. En effet, le prix revendiqué par l'industriel est un élément fondamental dans le calcul du rapport coût-efficacité. Un prix revendiqué trop élevé peut amener le médicament à être jugé comme non-efficient et l'industriel se verra obligé de diminuer le prix s'il souhaite que son médicament soit pris en charge par le NHS.

### **2.3.2. La Suède**

Le système de santé suédois jugé performant mais coûteux a été réformé en 1982 suite à la promulgation de la loi sur la santé et les soins médicaux « *Health and Medical Service Act* ». Il repose sur des grands principes qui sont, un accès égal pour tous au système de santé en fonction de ses besoins, une vision égalitaire de la santé et une couverture sociale pour tous quel que soit la nationalité<sup>50</sup>.

La Suède a fait le choix de décentraliser son système national vers les comtés qui gèrent désormais leur propre budget. Ce budget, alloué sur la base des consommations historiques de chaque comté, est le fruit d'une stratégie nationale menée par le gouvernement central. Tout comme le système de santé britannique, le système suédois est financé par l'impôt.

Afin de mener sa politique de santé, le gouvernement central se base sur les travaux médico-économiques de plusieurs agences d'évaluation comme le *Statens*

*Beredning för medicinsk Utvärdering (SBU) et le Tandvårds-och LäkemedelsförmansVerket (TLV).*

Le SBU est une agence indépendante qui a pour objectif d'évaluer les meilleures technologies de santé à partir de revues systémiques de la littérature. Elle peut être saisie par l'agence TLV si besoin. Bien que ces travaux n'entrent pas dans le champ de la détermination du remboursement des produits de santé, elle est en charge d'estimer les dotations allouées par le gouvernement à chaque comté<sup>50</sup>.

L'agence TLV a été créée en 2002. Elle est responsable d'établir la liste des médicaments et dispositifs médicaux pouvant être pris en charge au sein du panier de soins remboursés. Elle a également pour mission de fixer leur taux de remboursement. Concernant la fixation du prix, le prix des médicaments de ville est libre en Suède. Le TLV se prononce sur le rapport coût-efficacité du produit au prix revendiqué par l'industriel. Si le rapport est jugé acceptable, le prix est « validé » et le TLV arrête ce prix. Dans le cas contraire, le produit est refusé.

L'évaluation est conduite à partir d'un dossier préparé et présenté par l'industriel. Le TLV prend en compte trois principes fondamentaux qui sont le principe de solidarité et de réponse aux besoins (attribution des ressources là où les besoins de santé sont les plus importants), la valeur de la vie humaine (système le plus équitable possible) et l'efficacité<sup>50</sup>.

Si le TLV juge que le médicament n'est pas efficace, il peut décider de ne pas l'inclure dans la liste des médicaments remboursables amenant indirectement l'industriel à proposer un nouveau dossier de prise en charge avec un prix sollicité inférieur.

Contrairement à la Grande-Bretagne, il n'existe pas de seuil officiel explicite d'efficacité. En revanche des seuils implicites allant de 50 000 €/QALY pour les pathologies peu sévères à 100 000 €/QALY pour les maladies graves sont admis. Le coût moyen par QALY des médicaments évalués par le TLV entre 2002 et 2007 s'élevait à 36 000 €/QALY<sup>50</sup>.

### **2.3.3. L'Allemagne**

Le système de santé allemand a été mis en place par le chancelier Otto Von Bismarck à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle<sup>49</sup>. Contrairement au système de santé Beveridgien qui est financé par l'impôt, le système Bismarckien est financé par l'intermédiaire des cotisations sociales versées par les employeurs et les salariés.

L'adhésion à l'assurance maladie est obligatoire pour tous à l'exception des travailleurs dont les revenus sont inférieurs ou supérieur à un seuil déterminé. A la différence d'un système purement assurantiel, le niveau de contribution des assurés est proportionnel au niveau de leur rémunération et non du risque.

L'évaluation des technologies de santé est présente en Allemagne depuis les années 1990 suite à la demande du Ministère de la Santé de réaliser des rapports d'évaluation sur les médicaments, les procédures et les services de santé. Cependant ces évaluations n'avaient que peu d'influence puisqu'elles n'étaient pas prises en compte dans l'accès au marché des produits de santé.

Historiquement, le prix des médicaments était librement fixé par l'industriel mais en 2007, dans un contexte de forte croissance des dépenses pharmaceutiques, l'Institut pour la Qualité et l'Efficiencce du Système de Santé (IQWiG) a été mandaté par voie législative afin de procéder à l'évaluation médico-économique des médicaments à la demande du Comité Fédéral Conjoint (GBA).

L'IQWiG est une agence indépendante à caractère scientifique qui a été mise en place en 2004. A l'origine, son champ d'action se limitait à l'évaluation clinique des traitements sur la base des preuves scientifiques sans influence sur l'accès au marché des médicaments. Son rôle a donc été renforcé devant l'objectif de maîtriser les dépenses en médicaments (46).

L'évaluation médico-économique réalisée par l'IQWiG fait appel à la méthode des frontières d'efficience. A la différence des évaluations menées en France par la HAS ou en Grande-Bretagne par le NICE, l'efficience n'est pas mesurée de façon absolue mais de façon relative par rapport à l'ensemble des médicaments disponibles. L'évaluation est menée par indication ou domaine thérapeutique. Chaque stratégie de santé est placée dans un plan coût-efficacité selon ses résultats en termes de bénéfice clinique et de coût. En fonction du positionnement du traitement évalué, deux cas de figures peuvent se présenter (Figure 13). Si le nouveau traitement se

situé dans la partie A, il présente un bon rapport coût-efficacité et est susceptible de modifier la frontière d'efficacité dans le sens d'une meilleure efficacité. En revanche, s'il est situé dans la partie B, il fait apparaître un rapport coût-efficacité défavorable qui se traduit par un prix de remboursement trop élevé. Dans ce cas, le prix n'est pas approprié et doit être revu à la baisse<sup>49</sup>.

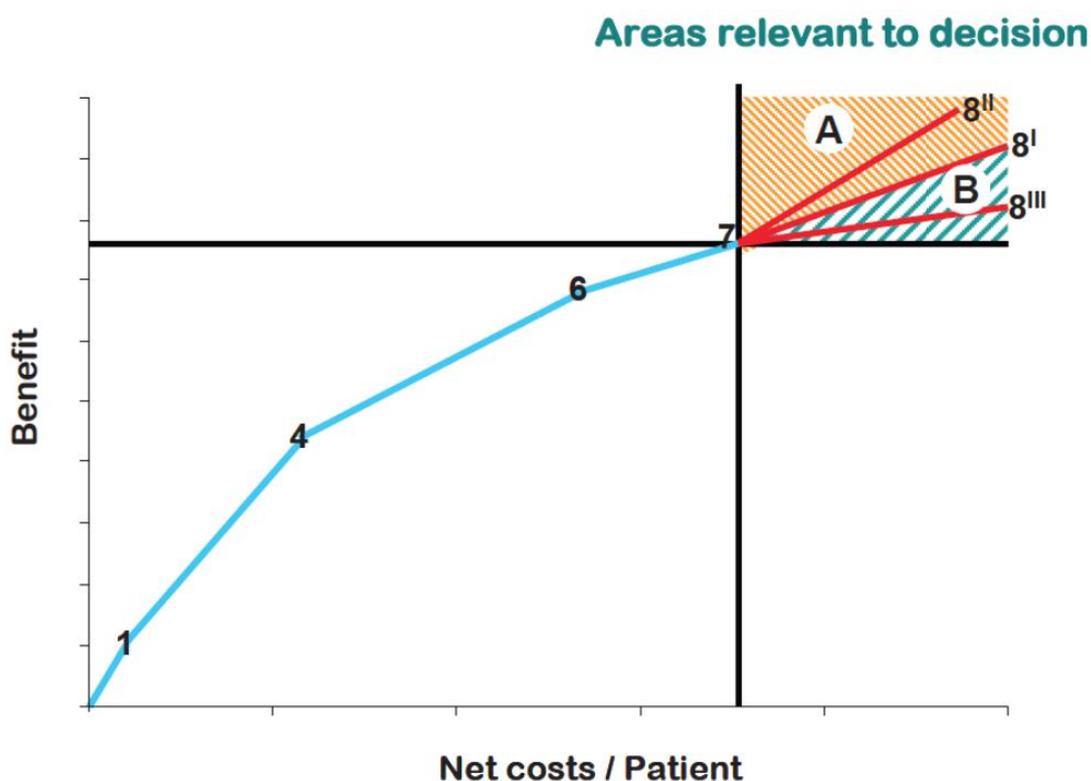


Figure 13. Méthode de la frontière d'efficacité

Source: IQWiG

Cette méthode d'évaluation n'a eu que très peu d'application puisqu'en novembre 2010, la loi dite AMNOG a été votée suite au changement de gouvernement. Depuis sa mise en application en janvier 2011, tous les médicaments admis sur le marché doivent faire l'objet d'une évaluation de leur bénéfice clinique additionnel par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes<sup>53</sup>. L'évaluation purement clinique est fondée sur le dossier soumis par l'industriel sur la base d'une revue systématique des essais cliniques publiés et non publiés.

Si le médicament évalué n'apporte pas de bénéfice ajouté par rapport au comparateur de référence fixé par l'IQWiG, son prix de remboursement est fixé

automatiquement par le GBA au même niveau que celui du groupe de référence ou du comparateur de l'évaluation. En revanche, si un progrès thérapeutique est démontré, l'industriel a la possibilité de négocier le prix de remboursement avec l'Association nationale des caisses d'assurance maladie. En cas d'échec des négociations, une commission est chargée de l'arbitrage.

A l'issue de la procédure d'arbitrage, une évaluation médico-économique peut être demandée par l'Association nationale des caisses d'assurance maladie ou par l'industriel si une des parties souhaite faire appel.

## **2.4. Conclusion**

Depuis la mise en œuvre du décret relatif à l'introduction de l'évaluation médico-économique dans les procédures d'accès au marché, l'efficience fait partie intégrante des critères de fixation du prix du médicament au même titre que l'ASMR, le prix des comparateurs, la population cible et les conditions d'utilisation pour les médicaments innovants ayant un impact significatif sur les dépenses d'Assurance Maladie.

Bien que la culture de l'évaluation médico-économique soit encore récente en France, un premier bilan peut être dressé après un peu plus de 18 mois d'exercice. Depuis octobre 2013, la HAS a rendu 30 avis d'efficience au CEPS et 8 ont pu être publiés suite à l'aboutissement des négociations de prix entre industriels et CEPS ou au retrait par les industriels de la demande de prise en charge par la collectivité.

L'analyse des avis d'efficience a montré que la qualité des dossiers était en constante progression, grâce notamment à l'existence de rencontres précoces entre le SEESP et les industriels, même si un nombre toujours important de réserves reste à souligner. Ces réserves pouvant être imputables à l'absence de données ou au choix méthodologiques de l'industriel. Plusieurs limites de l'évaluation ont été évoquées par la HAS, le CEPS et les industriels et devraient pouvoir à l'avenir améliorer les évaluations.

L'évaluation médico-économique constitue donc un nouvel outil dans les négociations d'autant plus qu'il n'existe pas d'échelle d'écart de prix en fonction du progrès apporté par l'ASMR. Elle permet de plus, de fixer des clauses à l'origine de la détermination du prix net qui repose davantage sur l'efficience et la maîtrise de

l'impact budgétaire. Le prix facial étant fixé en fonction des 4 autres principaux marchés européens.

Selon notre étude, et en excluant les médicaments de l'hépatite C qui seront traités dans la dernière partie de ce travail, des décrets de prix d'environ 4% ont été observés par rapport au prix de cession des médicaments dans le cadre de leur ATU probablement relativement proche du prix revendiqué par l'industriel. Néanmoins, il reste tout de même difficile d'estimer le réel dégrément de prix puisque le prix réel après remise reste confidentiel. De plus, cette analyse comporte des limites puisqu'elle ne se base que sur 2 avis d'efficience.

Contrairement à la France qui a fait le choix de ne considérer l'évaluation médico-économique que comme critère déterminant dans la fixation du prix, d'autres pays comme la Grande-Bretagne ou la Suède ont choisi de la considérer comme critère permettant l'entrée dans le panier de soins pris en charge par la collectivité. La Grande-Bretagne fait figure de référence dans ce domaine. Dans ce pays, et contrairement à la France, des seuils explicites d'efficience ont été déterminés afin de juger de l'efficience des produits de santé. L'Allemagne a eu la volonté de donner plus de place à l'évaluation médico-économique mais l'a récemment abandonné au profit de l'évaluation du bénéfice apporté par le nouveau médicament. Son rôle reste désormais cantonné aux situations d'arbitrages en cas de désaccord lors des négociations de prix.

Dans la dernière partie de ce travail, nous étudierons ce qu'a pu apporter l'évaluation économique en France dans la prise en charge de l'hépatite C suite à l'arrivée de nouveaux traitements présumés innovants.

Partie 3 : Application de l'évaluation médico-économique aux nouveaux traitements de l'hépatite C

### **3. Application de l'évaluation médico-économique aux nouveaux traitements de l'hépatite C**

---

#### **3.1. Rappels sur l'hépatite C**

L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie causée par le Virus de l'Hépatite C (VHC) qui se transmet quasi-exclusivement par voie sanguine. Contrairement aux virus responsables des hépatites A et B découverts respectivement en 1967 et 1973, le VHC a été isolé plus récemment en 1989 par *Choo et al.* après injection à un chimpanzé de sérums de patients atteints d'hépatite non-A non-B. Le virus a été mis en évidence à l'aide de techniques de biologie moléculaire et de séquençage faisant du VHC le premier virus identifié par son génome sans qu'aucune particule virale n'ait pu être isolée<sup>54</sup>. Il s'agit d'un petit virus à ARN ayant une variabilité génotypique importante conduisant à différencier 6 génotypes différents notés de 1 à 6 et de nombreux sous-types a et b.

L'hépatite C est un problème de santé publique majeur compte-tenu du risque d'évolution de la maladie vers la cirrhose hépatique et le carcinome hépatocellulaire ainsi que des coûts de prise en charge que cela entraîne<sup>55</sup>.

##### **3.1.1. Épidémiologie**

###### *3.1.1.1. Mode de transmission*

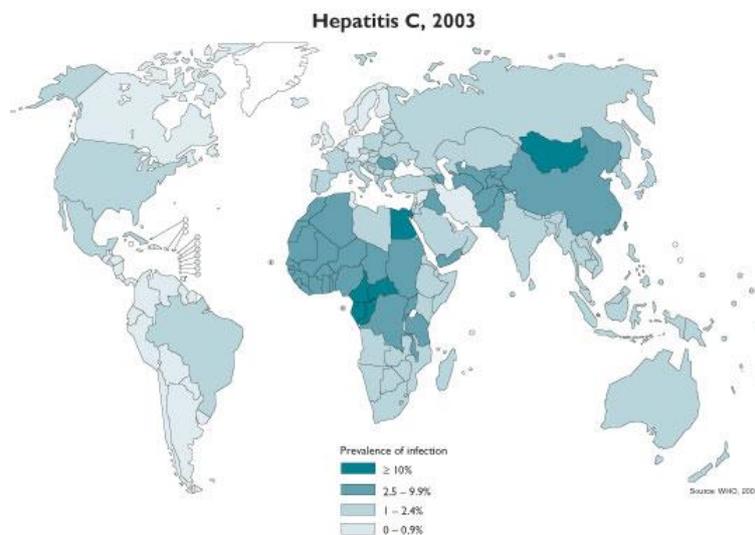
Depuis la mise en place du dépistage obligatoire de la présence d'anticorps anti-VHC en 1990 et la recherche virale d'ARN en 2001 suite à l'affaire du sang contaminé, le risque de contamination par transfusion sanguine a quasiment disparu. Selon une étude publiée en 2012 par des chercheurs de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), ce risque a été estimé à 1 don tous les 3 à 4 ans<sup>56</sup>.

Désormais, en France et dans les autres pays développés, le mode de transmission principal est représenté par l'usage de matériel souillé lors d'injection de drogues par voie parentérale et nasale<sup>57</sup>. Compte-tenu de l'amélioration des précautions d'hygiène et d'asepsie en milieu médical, le risque de transmission lors d'actes

médicaux (dialyse, endoscopie) a chuté. Plusieurs cas de contamination à la suite de tatouages et de piercings ont été recensés<sup>58</sup>. La contamination sexuelle est extrêmement faible<sup>59</sup> et le risque de transmission mère/enfant est rare.

### 3.1.1.2. Incidence et prévalence de l'infection au VHC

L'hépatite C est une pathologie présente dans le monde entier. On constate des différences de prévalence entre chaque zone géographique. Les zones les plus touchées sont l'Afrique et l'Asie avec des taux de prévalence pouvant atteindre près de 20% dans certains pays<sup>60</sup>.



**Figure 14. Prévalence de l'infection au VHC dans le monde en 2003**

Source: OMS

Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près de 150 millions de sujets seraient porteurs chroniques du VHC et chaque année, on dénombre entre 3 et 4 millions de nouvelles contaminations. Toujours selon l'OMS, le VHC serait responsable d'environ 350 000 à 500 000 décès pour cause de pathologies hépatiques chaque année<sup>61</sup>.

La France est un pays de faible endémisme. D'après les dernières données disponibles de l'INVS en 2004, la prévalence des patients porteurs d'anticorps anti-VHC en France est estimée à 0,84% [IC95% : 0,65-1,10] soit environ 350 000 patients atteints d'hépatite C<sup>62</sup>. La présence d'ARN viral chez près de 2/3 des porteurs d'anticorps anti-VHC montre que le nombre de patients ayant développé

une hépatite chronique est estimé à environ 230 000. Environ 140 000 personnes seraient diagnostiquées à l'heure actuelle<sup>63</sup>.

Néanmoins, ces données assez anciennes semblent surestimer la prévalence totale compte-tenu du nombre de patients diagnostiqués ayant eu accès aux traitements disponibles depuis 2004. Le rapport Dhumeaux publié en 2014 préconise d'actualiser ces données épidémiologiques afin d'adapter les stratégies de dépistage et de traitement et de construire des modèles pour éclairer les décisions des politiques de santé<sup>55</sup>.

Le génotype le plus présent est le génotype 1 (1a et surtout 1b) qui représente 61% des cas. Viennent ensuite le génotype 3 (19%), et les génotypes 2 (9%) et 4 (9%). Les génotype 5 (2%) et 6 (<1%) sont plus rares<sup>57</sup>. Les génotypes 1 et 4 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique et le 3 à un risque plus élevé de progression de la fibrose hépatique<sup>64</sup>.

Les données de l'INVS montrent qu'en France la prévalence est plus élevée chez l'homme (1,02) que chez la femme (0,66). Elle est également plus élevée chez les 45-49 ans (2,28) par rapport aux 18-29 (0,04). On constate aussi une hétérogénéité en fonction des régions françaises. L'étude montre que la prévalence est de 55,7% chez les personnes ayant consommé au moins une fois de la drogue par voie injectable et 9,3% par voie nasale<sup>62</sup>. Une prévalence supérieure à celle de la population générale est également rapportée chez les détenus pour lesquels le taux atteint les 5%<sup>65</sup>.

### **3.1.2. Histoire naturelle de la maladie**

L'hépatite C est une pathologie silencieuse qui évolue sur un horizon temporel de plusieurs années chez les patients chroniques. Elle se manifeste par l'apparition d'une fibrose hépatique pouvant conduire à une cirrhose et/ou un carcinome hépatocellulaire (CHC).

#### *3.1.2.1. De la contamination à l'hépatite chronique*

L'infection débute par l'apparition d'ARN viral dans le sang au cours des 7 à 21 premiers jours après la contamination<sup>66</sup> puis par l'augmentation progressive des transaminases entre 4 et 12 semaines qui peuvent atteindre près de 10 fois la valeur

normale. Le diagnostic de l'infection au VHC repose sur le dosage des anticorps anti-VHC qui apparaissent environ 1 mois après la contamination. Ils sont présents dans le sang pendant toute la durée de l'infection et peuvent persister jusqu'à plusieurs années après la guérison<sup>66</sup>.

Sur le plan clinique, l'hépatite débute par une phase aiguë qui est asymptomatique chez 80 à 90% des patients. Chez les patients symptomatiques, des signes non spécifiques à l'infection peuvent être retrouvés : nausées, asthénie, douleurs abdominales, perte d'appétit, fièvre, démangeaisons et myalgie. Un ictère peut également apparaître chez 50 à 84% des patients<sup>67</sup>. L'évolution vers l'hépatite fulminante est rare.

La guérison se traduit par l'indélectabilité de l'ARN viral sanguin. Selon *Wiedgend et al.*, elle intervient chez 14 à 46% des patients dans les 3 mois après la contamination<sup>68,69</sup>. Des études ont estimé un taux de guérison moyen à environ 25%.

Des facteurs favorables à l'éradication du virus ont été identifiés. Il s'agit du sexe (féminin), de l'âge de contamination (sujet jeune), de la présence d'une phase aiguë symptomatique, de certains groupes HLA, du type de réponse cellulaire, du polymorphisme des gènes codant pour l'IL28B et de l'absence de co-infection par le VIH ou le VHB<sup>68</sup>.

Le passage à la chronicité intervient chez 54 à 86% des patients<sup>70</sup>. Il est défini par la persistance de l'ARN viral sanguin 6 mois après la contamination initiale. La grande fréquence du passage à la chronicité est liée à la forte variabilité génomique du VHC. La multiplication du virus entraîne des mutations permanentes qui lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire.

Tout comme la phase aiguë, la phase chronique reste asymptomatique dans la plupart des cas ce qui explique que le diagnostic est bien souvent fortuit puisqu'il intervient généralement dans les 10 à 30 ans suivant la contamination. Des symptômes identiques à la phase aiguë peuvent néanmoins apparaître chez certains patients.

C'est au cours de cette période, de durée variable en fonction des sujets, que des lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires vont alors progressivement se

développer et évoluer en parallèle d'une fibrose. Elles seront responsables à long terme de la morbidité et de la mortalité.

La fibrose résulte d'une réaction inflammatoire qui entraîne la synthèse de constituants de la matrice extracellulaire à l'origine de la création d'un réseau fibreux. Sa mesure est capitale puisqu'elle oriente la prise en charge thérapeutique du patient. La classification METAVIR permet d'évaluer le niveau de sévérité de la pathologie. Elle distingue 5 stades de fibrose allant de F0 à F4 ainsi que 4 grades d'activité nécrotico-inflammatoire allant de A0 à A3.

Tableau 5. Score METAVIR

<b>Fibrose</b>	<b>Activité nécrotico-inflammatoire</b>
<b>F0 : pas de fibrose</b>	A0 : pas d'activité
<b>F1 : fibrose portale et périportale sans septa</b>	A1 : activité minimale
<b>F2 : fibrose portale et quelques septa</b>	A2 : activité modérée
<b>F3 : fibrose septale sans cirrhose</b>	A3 : activité sévère
<b>F4 : cirrhose</b>	

Le VHC peut également être responsable de cryoglobulinémies qui peuvent entraîner des atteintes vasculaires (vascularites), cutanées (purpura), rénales (glomérulonéphrite), rhumatologiques (polyarthrites) et neurologiques (neuropathies périphériques)<sup>71</sup>.

### 3.1.2.2. Les complications de l'infection au VHC

Comme nous l'avons vu précédemment, la cirrhose représente le stade final de la fibrose. On estime que près de 15 à 51% des patients atteints d'hépatite C chronique vont développer une cirrhose hépatique<sup>67</sup>.

Les principaux facteurs menant à l'évolution de la fibrose sont représentés par la consommation d'alcool supérieure à 50g/j, la co-infection par le VHB ou le VIH, l'âge supérieur à 40 ans et l'insulino-résistance. Le rôle du génotype 3 et de la consommation modérée d'alcool est également discuté<sup>67</sup>.

La cirrhose est responsable d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire. Elle peut rester longtemps asymptomatique, on dit alors qu'elle est compensée. L'apparition d'une ascite, d'hémorragies digestives liées à l'hypertension portale, d'infections bactériennes sévères ou d'encéphalopathies hépatiques marque la décompensation de la cirrhose. On estime ce risque de décompensation de 3 à 6% par année et la survie des patients à 5 ans à 50%<sup>67,69</sup>.

En France, chaque année, 3 000 décès seraient dus à ces complications<sup>72</sup>.

Le CHC est la deuxième cause de mortalité liée à l'hépatite C. Son incidence est de 2 à 5% chez les patients cirrhotiques<sup>73</sup>. Selon le rapport Dhumeaux publié en 2014, un tiers des patients qui développent un CHC décèdent dans la première année suivant le diagnostic<sup>55</sup>. Les facteurs favorisant son apparition sont similaires à ceux entraînant une décompensation de la cirrhose. Les patients atteints peuvent être candidats à la transplantation hépatique.

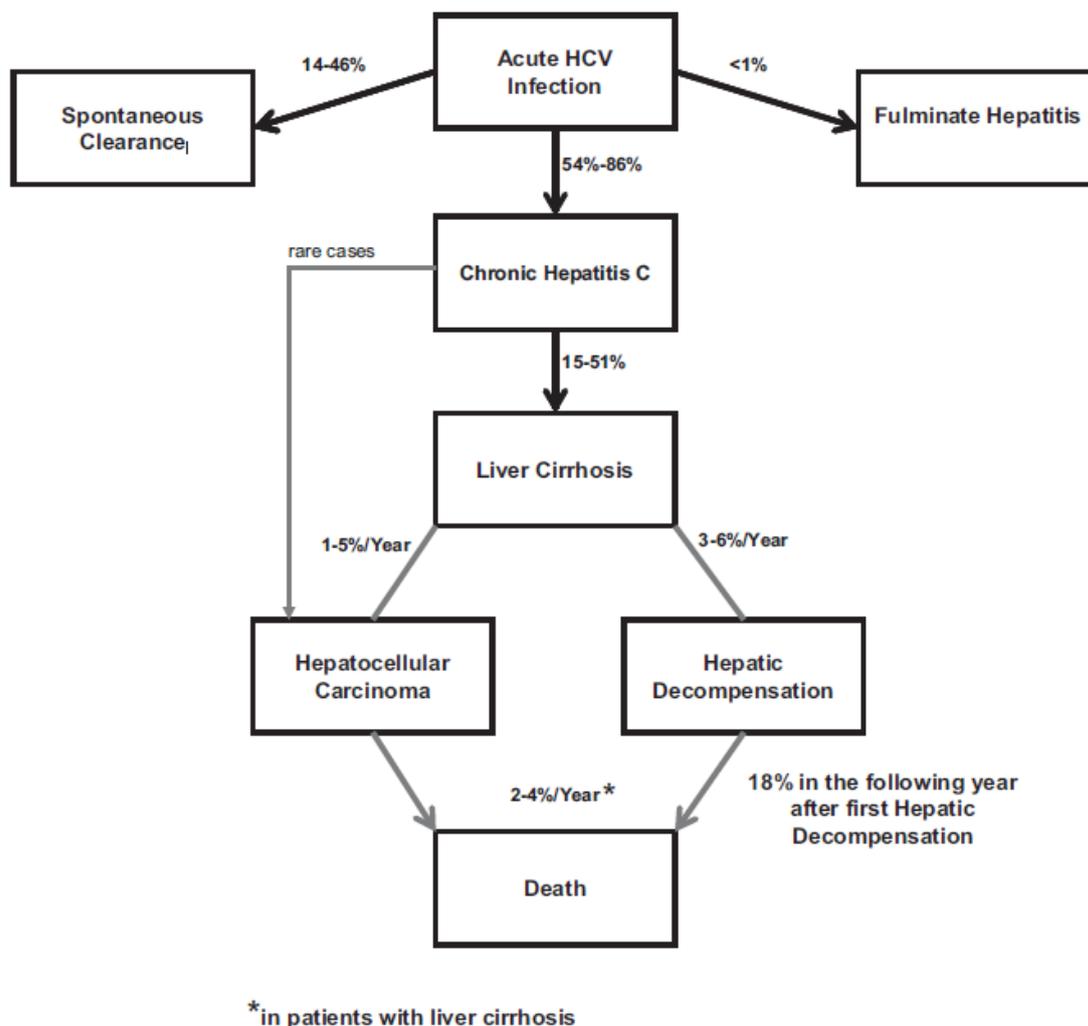


Figure 15. Histoire naturelle de l'infection au VHC

Source: Maasoumy et al.

### 3.2. Objectif du traitement et prise en charge de l'hépatite C

#### 3.2.1. Objectif du traitement

L'objectif principal du traitement est d'obtenir une Réponse Virologique Soutenue (RVS) à l'issue du traitement<sup>74</sup>. Il s'agit en outre de prévenir, stabiliser ou faire régresser les lésions hépatiques ainsi que de réduire l'incidence des complications, à savoir la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

En effet, chez les patients non cirrhotiques, la guérison est accompagnée d'une lente régression de la fibrose. Chez les patients cirrhotiques, on observe une disparition du

risque de décompensation de la maladie hépatique. En revanche, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire ne disparaît pas complètement<sup>55</sup>.

### **3.2.2. Prise en charge thérapeutique avant l'arrivée des nouveaux Antiviraux d'Action Directe (AAD)**

#### *3.2.2.1. L'interféron alpha et la ribavirine*

C'est au lendemain de l'identification du virus par Choo et ses équipes que le premier interféron alpha a été approuvé dans le traitement de l'hépatite C. La ribavirine a obtenu son AMM le 1<sup>er</sup> février 1999 après avoir été utilisée, dans le cadre d'une ATU de cohorte, en association avec l'interféron alpha-2b, dans le traitement de l'hépatite C chronique des patients rechuteurs après un traitement à l'interféron seul ou n'ayant pas été traités par interféron<sup>75</sup>. On parle de rechute lorsque la charge virale indétectable à la fin du traitement remonte à l'arrêt de celui-ci.

L'interféron alpha est une petite protéine de la famille des cytokines naturellement produite par les cellules de l'organisme en réponse à de nombreux stimuli comme les infections virales<sup>76</sup>. Son mode d'action n'est pas totalement connu. Il agirait en induisant une résistance cellulaire aux infections virales et en modulant les effecteurs du système immunitaire de façon à neutraliser les virus ou éliminer les cellules infectées par le virus. La commercialisation de formes pégylées a permis de modifier la pharmacocinétique en ralentissant l'absorption de la molécule et en allongeant sa demi-vie permettant ainsi le passage à 1 injection par semaine.

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine qui possède un large spectre d'action antivirale. Comme pour l'interféron alpha, son mécanisme d'action est peu connu. Elle agirait en diminuant la réplication du génome viral et en inhibant la synthèse protéique virale par l'intermédiaire de son action sur l'ARN polymérase<sup>76</sup>.

Jusqu'en 2011, l'association interféron pégylé – ribavirine pendant 24 à 48 semaines constituait le traitement de référence de l'hépatite C chronique. Elle permettait d'obtenir des taux de guérison allant de 45 à 50% pour les génotypes 1 et 4 à 80-85% pour les génotypes 2 et 3<sup>74</sup>.

Malgré son efficacité, cette bithérapie était responsable de nombreux effets indésirables pouvant conduire à une altération de la qualité de vie ou à un arrêt précoce du traitement. Cette intolérance pourrait être à l'origine d'un arrêt de traitement dans 10 à 30% des cas dans les 6 premiers mois.

Les principaux évènements indésirables liés à l'interféron sont<sup>74</sup> :

- le syndrome pseudo-grippal
- la dépression
- la neutropénie

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hépatites auto-immunes, de transplantation avec traitement par immunosuppresseurs, de pathologies psychiatriques ou thyroïdiennes décompensées, d'insuffisance rénale sévère ainsi que chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée.

La ribavirine peut être responsable d'anémies hémolytiques. Elle conduit à un arrêt du traitement dans environ 5 % des cas.

### *3.2.2.2. Les inhibiteurs de protéase de première génération*

En 2011, la commercialisation de bocéprévir (Victrelis<sup>®</sup>) et télaprévir (Incivo<sup>®</sup>) a permis d'apporter un progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'hépatite C de génotype 1. Ces molécules agissent de façon spécifique en inhibant directement des enzymes du génome, les protéases NS3 et NS4A.

Les inhibiteurs de protéase ont été développés en association avec la bithérapie interféron pégylé – ribavirine dans la prise en charge des patients de génotype 1. Ils ont permis d'accroître l'efficacité du traitement en augmentant de 30 à 40% le taux de RVS obtenu par la bithérapie avec des durées de traitement restreintes à 24 semaines au lieu de 48 semaines dans plusieurs sous-populations (patients non cirrhotiques, non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement)<sup>64</sup>.

Ces molécules présentent néanmoins des limites propres à leur mécanisme d'action et à la combinaison avec la bithérapie. Les données de pharmacovigilance ont permis de montrer que ces molécules potentialisaient les effets indésirables de la bithérapie entraînant une toxicité hématologique accrue avec des arrêts de

traitement plus fréquents<sup>77</sup>. Respectivement, des complications dermatologiques allant de la simple éruption cutanée à des réactions systémiques ainsi que des dysgueusies ont également été signalées pour télaprévir et bocéprévir.

Parallèlement à leur mauvaise tolérance, ces stratégies thérapeutiques ont également montré un niveau de développement de résistances élevé. Des niveaux de résistance de l'ordre de 50 à 80% ont été observés chez les patients au moment de l'échec du traitement. Ainsi, selon l'étude CUPIC<sup>78,79</sup>, une proportion de 45 à 50% de RVS a été mise en évidence chez les patients cirrhotiques prétraités avec un nombre important d'arrêts prématurés de traitement.

En résumé, malgré des taux de RVS supérieurs à ceux observés avec la bithérapie, les trithérapies associant bocéprévir ou télaprévir à l'interféron pégylé et à la ribavirine ont montré de nombreuses limites chez les patients de génotype 1.

### **3.2.3. Changement de paradigme dans la prise en charge de l'hépatite C**

L'arrivée de nouveaux traitements dans la prise en charge de l'hépatite C était attendue en raison des nombreuses limites liées à l'utilisation des bithérapies et trithérapies associant interféron pégylé, ribavirine et inhibiteurs de protéases de première génération chez les patients de génotype 1. La commercialisation de sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>), premier inhibiteur de la polymérase NS5B marqua le début de la révolution dans la prise en charge de l'hépatite C.

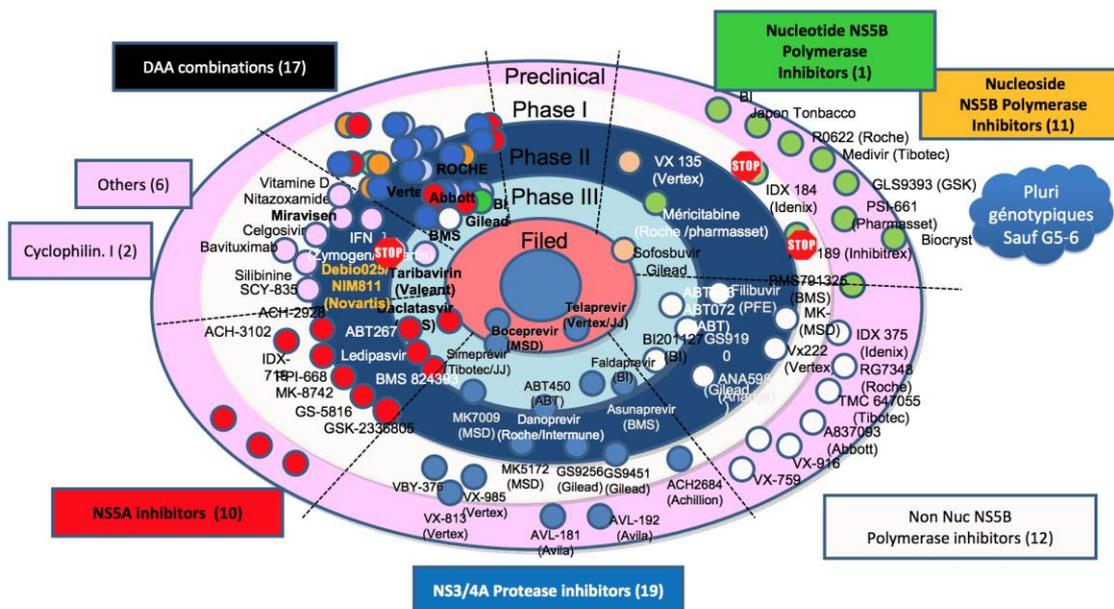


Figure 16. Molécules en développement en 2014

Source : Wendt et al.<sup>80</sup>

### 3.2.3.1. L'arrivée des nouveaux AAD

Depuis l'année 2014, 6 nouvelles spécialités ont été mises sur le marché.

Le **sofosbuvir** (Sovaldi<sup>®</sup>) est considéré comme le premier nouvel antiviral d'action direct. C'est un analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C qui agit en inhibant la polymérase NS5B. Contrairement aux inhibiteurs de protéases de première génération (bocéprévir et télaprévir), il permet le traitement de patients atteints par tous les génotypes (1, 2, 3, 4, 5 et 6). Il est dit pan-génotypique<sup>81</sup>.

Le deuxième antiviral à action directe à avoir été commercialisé est le **siméprévir** (Olysio<sup>®</sup>). Comme télaprévir et bocéprévir, il appartient à la classe des inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A du VHC mais se différencie d'eux en agissant en plus du génotype 1 sur les génotypes 2, 4, 5 et 6. Cependant, son efficacité n'ayant pas été étudiée chez les patients de génotype 2, 5 et 6, son utilisation est recommandée uniquement aux patients de génotype 1 et 4<sup>82</sup>. Il représente le chef de file des inhibiteurs de protéases de seconde génération.

Le **daclatasvir** (Daklinza<sup>®</sup>) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs de la polymérase NS5A. Bien qu'il soit pan-génotypique, il n'est indiqué que dans le

traitement des patients atteints de génotype 1, 3 et 4 compte-tenu de sa faible efficacité sur les autres génotypes<sup>83</sup>.

Après avoir commercialisé le sofosbuvir seul, le laboratoire GILEAD a mis au point une combinaison fixe (Harvoni<sup>®</sup>) à une seule prise journalière associant le **sofosbuvir** au **lédipasvir**. Ce dernier est un nouvel inhibiteur appartenant à la classe des inhibiteurs de la polymérase NS5A. Harvoni<sup>®</sup> est recommandé dans le traitement des génotypes 1, 3 et 4<sup>64</sup>.

Les dernières spécialités à avoir été mises sur le marché sont l'association fixe **ombitasvir** + **paritaprèvir** + **ritonavir** (Viekirax<sup>®</sup>) et le **dasabuvir** (Exviera<sup>®</sup>). Viekirax<sup>®</sup> associe donc un inhibiteur de la polymérase NS5A, l'ombitasvir, un inhibiteur de protéase NS3/4A, le paritaprèvir et un autre inhibiteur de protéase, le ritonavir, qui est utilisé dans cette association pour son effet booster. Le dasabuvir appartient à la classe des inhibiteurs de la polymérase NS5B. Viekirax<sup>®</sup> est indiqué seul dans le génotype 4 et en association avec Exviera<sup>®</sup> dans le génotype 1. La co-administration de ribavirine est recommandée dans pratiquement toutes les sous-populations<sup>84</sup>.

D'ici peu, une nouvelle spécialité associant le grazoprèvir (inhibiteur de la protéase de deuxième génération) et l'elbasvir (inhibiteur de la polymérase NS5A) devrait être disponible. Les molécules sont pour le moment toujours en phase III<sup>85</sup>.

L'arrivée de ces nouvelles molécules a permis d'atteindre des taux de RVS supérieurs à 90% y compris chez les patients qui étaient auparavant difficiles à traiter (cirrhotiques, co-infectés par le VIH, ayant subi une transplantation hépatique) pour des durées de traitement divisées de moitié allant de 12 à 24 semaines.

Outre leur efficacité, ces molécules ont offert aux prescripteurs la possibilité d'élaborer des stratégies sans interféron, voir même sans ribavirine dans certains cas, entraînant de ce fait une meilleure tolérance du traitement. Néanmoins, plusieurs cas d'arythmies cardiaques sévères ont été récemment signalés aux Etats-Unis et en France suite à l'administration du sofosbuvir en association avec un autre antiviral (lédipasvir, daclatasvir, simèprèvir) chez des patients traités par amiodarone<sup>86,87</sup>.

### 3.2.3.2. *Un accès rapide au marché*

Afin de permettre aux patients d'accéder rapidement à ces nouveaux traitements, l'ANSM a décidé d'accorder des ATU nominatives et/ou de cohorte à ces molécules innovantes. Pour rappel, ces autorisations sont délivrées de façon exceptionnelle pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'objectif de ces ATU est de pouvoir traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié et lorsque leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques<sup>88</sup>.

Ainsi, le sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>) a été mis à disposition dès le 15 novembre 2012 dans le cadre d'une ATU nominative pour des patients au cas par cas, et le 27 septembre 2013 dans une ATU de cohorte, dont l'indication a été élargie en décembre 2013. Cette spécialité a obtenu son AMM le 22 janvier 2014 à l'issue d'une procédure accélérée de l'EMA en raison de son caractère innovant mettant fin à l'ATU de cohorte. Grâce au dispositif post-ATU mis en place dans l'article 48 de la LFSS de 2014<sup>89</sup>, le sofosbuvir a pu être pris en charge dans les mêmes conditions que celles de son ATU jusqu'à la fixation du prix par le CEPS et l'inscription au remboursement par l'UNCAM.

La Figure 17 ci-après présente les différents délais d'accès au marché des différents traitements disponibles.

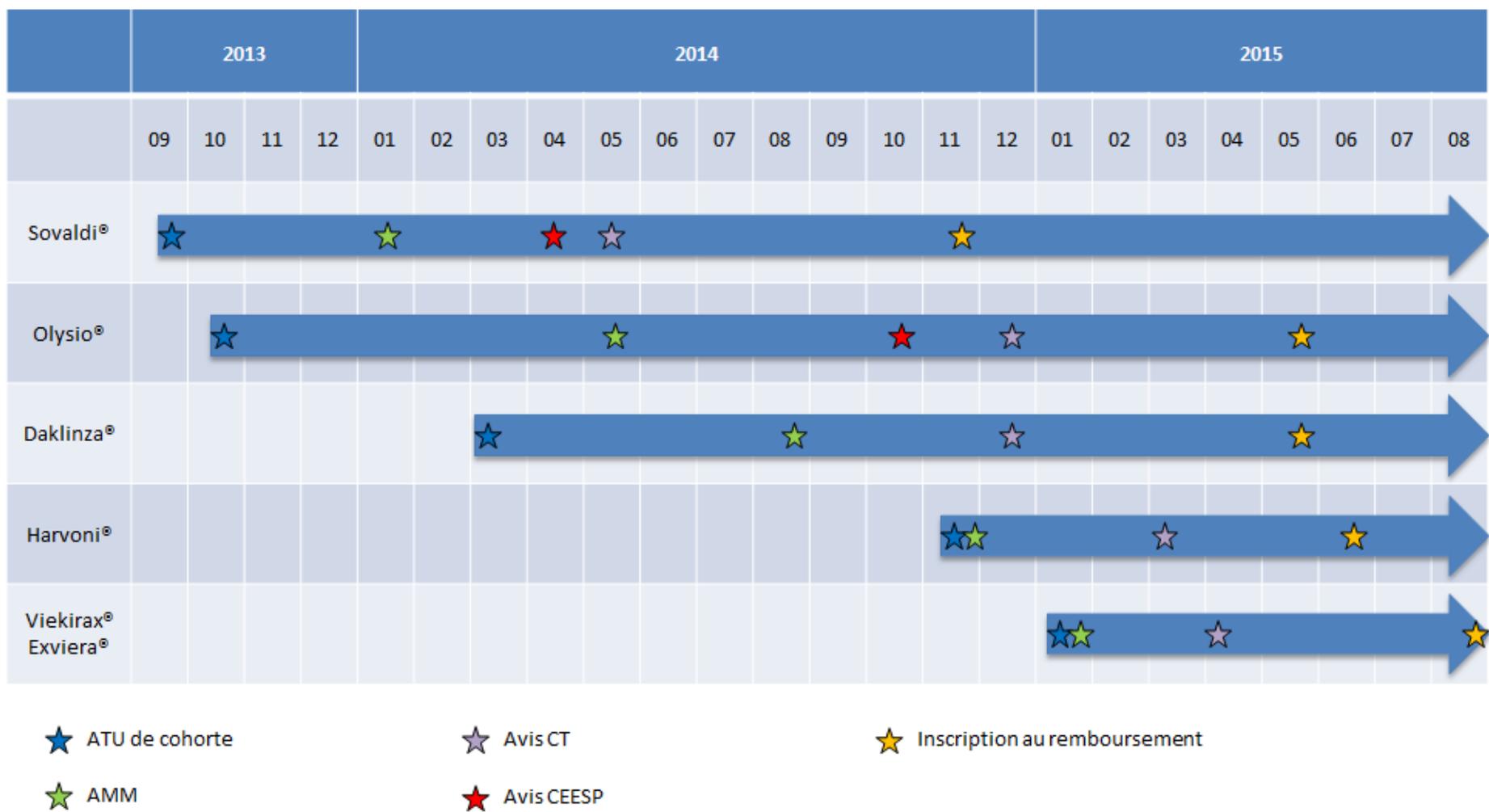


Figure 17. Accès au marché des nouveaux AAD

### 3.2.3.3. Une évolution rapide des recommandations de traitement

Un premier rapport a été rédigé en 2014 à l'aube de l'arrivée des nouveaux AAD. Ce rapport avait dressé un état des lieux sur l'épidémiologie et la prise en charge de l'hépatite C<sup>55</sup>. Dans leurs recommandations, les auteurs du rapport avaient préconisé de traiter en priorité les patients ayant un score de fibrose  $\geq$  F2 ainsi que les patients à risque (manifestations extra-hépatiques, en attente de transplantation d'organe, femmes ayant un désir de grossesse, usagers de drogues et personnes détenues). Ils avaient également insisté sur le besoin de mettre en place des études coût-efficacité pour évaluer l'efficacité d'une stratégie de traitement de tous les patients infectés dans notre système de soins.

Face à l'inquiétude des Ministres du Budget et de la Santé, la HAS a été saisie en juin 2014 afin d'apporter une expertise scientifique sur le bouleversement de la prise en charge de l'hépatite C<sup>32</sup>. Le Collège de la HAS a conclu que la stratégie de traitement devait être individuelle puisque les conditions d'éradication de la pathologie n'étaient pas réunies. A la différence du rapport Dhumeaux cité précédemment, la HAS a recommandé d'adapter la mise en œuvre d'un traitement aux patients les plus sévères. Selon elle, il convenait de traiter tous les malades ayant une fibrose hépatique aux stades F2, F3 et ceux ayant une cirrhose (stade F4) mais également les patients dans les situations particulières suivantes quel que soit le stade de fibrose : co-infection par le VIH, cryoglobulinémies mixtes (II et III) systémiques symptomatiques et lymphomes B. En revanche, elle considérait qu'il n'y avait pas de justification à la mise en œuvre, dès le diagnostic d'infection par le VHC, du traitement des patients aux stades de fibrose F0 et F1.

En l'attente des recommandations prévues par l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) en juin 2015, celle-ci a publié des avis d'experts au fil de l'eau prenant en compte régulièrement l'état des connaissances sur les nouveaux traitements.

Le premier avis d'experts a été publié en mars 2014 et ne considérait que les spécialités Sovaldi<sup>®</sup>, Olysio<sup>®</sup> et Daklinza<sup>®</sup> utilisées dans le cadre de leurs ATU. Quatre autres avis d'experts sont parus par la suite. Le deuxième en mai 2014, le troisième en septembre 2014 et le quatrième en décembre 2014. Ce dernier a

d'ailleurs pris en compte l'arrivée de la spécialité Harvoni® en ATU de cohorte. Enfin, un dernier avis a été publié en janvier 2015 suite à l'octroi de l'ATU de Viekirax® et Exviera®.

En juin 2015, l'AFEF a publié ses recommandations prenant en compte l'ensemble des stratégies disponibles y compris celles qui seront disponibles à court terme (Annexe 5).

### **3.3. Efficience des nouveaux AAD**

Face aux niveaux d'ASMR sollicités et à l'impact de l'arrivée des nouveaux AAD sur les dépenses de l'Assurance Maladie, des évaluations médico-économiques ont été menées par la HAS. A l'heure actuelle, seuls les avis d'efficience de Sovaldi® et d'Olysio® ont été publiés. Les avis de Daklinza®, Harvoni®, Viekirax®/Exviera® devraient être publiés prochainement en raison de la parution récente de leur prix et de leur inscription sur la liste des spécialités remboursables.

Dans un contexte de secret industriel, seuls les avis d'efficience de Sovaldi® et d'Olysio® seront présentés.

L'évaluation médico-économique des traitements de l'hépatite C requiert une analyse par sous-population. En effet, la présence de comparateurs différents et l'hétérogénéité de réponse au traitement en fonction de paramètres comme le génotype, le statut du patient vis-à-vis des traitements (naïf ou prétraité), le stade de fibrose et la présence d'une co-infection par le VIH rendent le calcul d'un RDCR global non pertinent.

#### **3.3.1. Synthèse de l'évaluation d'efficience de Sovaldi® et fixation de son prix**

##### *3.3.1.1. Résultats de l'analyse d'efficience*

L'avis de la CEESP du 15 avril 2014 a permis de mettre en évidence l'importance de documenter l'efficience par stade de fibrose. Des analyses partielles ont suggéré que le RDCR pourrait augmenter avec la précocité du stade de fibrose auquel le traitement est administré. En effet, chez les patients de génotype 1 naïfs de traitement, qui représentent plus de la moitié des patients avec une hépatite C

chronique, le RDCR de la stratégie thérapeutique associant le sofosbuvir, l'interféron pégylé et la ribavirine a varié entre 21 337 €/QALY pour le stade F3 et 60 568 €/QALY pour le stade F0 en comparaison à la stratégie associant le télaprévir, l'interféron pégylé et la ribavirine. L'industriel ayant fait le choix de présenter des résultats sans tenir compte du stade de fibrose, une réserve majeure partielle a été octroyée par la CEESP.

La formulation d'hypothèses simplificatrices sur la modélisation est également à l'origine d'incertitudes sur les résultats de l'évaluation puisqu'il a été considéré que l'obtention d'une RVS stoppait l'évolution de la cirrhose et que le risque de rechute était nul.

Par ailleurs, comme il est recommandé, les données fournies n'ont pas permis de renseigner l'impact des variations du prix du sofosbuvir sur les RDCR

Les RDCR étaient présentés par sous-groupe en fonction du génotype, du statut du patient vis-à-vis d'un traitement préalable, de l'éligibilité à l'interféron et du statut VIH/VHC. Ces RDCR ont varié entre 5 866 €/QALY (patients de génotype 2 expérimentés et inéligible à l'interféron) et 75 518 €/QALY (patients de génotype 2 naïfs et co-infectés par le VIH).

Tableau 6. Résultats de l'évaluation médico-économique de Sovaldi®

Population		RDCR (€ / QALY)
<b>Génotype 1</b>	Naïf	27 553 vs télaprévir 21 250 vs bocéprévir 15 705 vs PegINF + RBV
	Naïf Intolérant/inéligible à l'interféron	ND
	Naïf VIH/VHC	29 206
<b>Génotype 2</b>	Naïf éligible interféron	48 033
	Naïf inéligible à l'interféron	7 722
	Expérimenté éligible interféron	7 335
	Expérimenté inéligible interféron	5 866
	Naïf VIH/VHC	75 518
	Expérimenté VIH/VHC	22 276
<b>Génotype 3</b>	Naïf éligible interféron	27 027
	Naïf inéligible à l'interféron	21 360
	Expérimenté éligible interféron	27 970
	Expérimenté inéligible interféron	28 151
	Naïf VIH/VHC	ND
	Expérimenté VIH/VHC	25 655
<b>Génotype 4, 5 et 6</b>	Naïf éligible interféron	21 309

### 3.3.1.2. Impact sur la fixation du prix

Sovaldi®, s'est établi comme une innovation de rupture dans le traitement de l'hépatite C. Les RDCR calculés se sont révélés être de niveau acceptable dans une grande partie des sous-populations. Néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, il reste difficile d'évaluer l'efficacité réelle de Sovaldi® en raison notamment du calcul d'un RDCR moyen pour l'ensemble des stades de fibrose ce qui a entraîné l'octroi d'une réserve majeure partielle.

La CT a également reconnu le progrès apporté par Sovaldi® en lui attribuant une ASMR II dans la prise en charge de l'infection à VHC à l'exception de la sous-

population des patients naïfs de traitement atteints de génotype 3 pour laquelle une ASMR III a été accordée au vu des résultats cliniques<sup>81</sup>.

Dans le cadre de son ATU, le coût de la cure de 12 semaines avait été fixé à 56 000 € HT.

Sovaldi<sup>®</sup> a été inscrit sur les listes des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et remboursées aux assurés sociaux en rétrocession. Le prix de vente s'est établi à 488,095 € HT par comprimé soit un coût total de 41 000 € HT pour une cure de 12 semaines<sup>90</sup>.

Ainsi, une diminution du coût total de 27% a été obtenue à l'issue des négociations. Sans connaître totalement le contenu des discussions au CEPS ayant permis l'obtention d'une telle baisse, nous pouvons supposer que plusieurs paramètres sont rentrés en compte :

- les enjeux économiques liés à l'arrivée de ce nouveau traitement ;
- la pression exercée par la Ministre de la Santé, Marisol Touraine ;
- l'attribution d'une réserve majeure partielle en lien avec l'absence de présentation des résultats par stade de fibrose.

En effet, compte-tenu des enjeux économiques soulevés par ce médicament, et sous contrainte de fixer un prix cohérent avec les autres pays européens au vu du niveau d'ASMR obtenu, la Ministre de la Santé avait pris l'initiative au printemps 2014 de mobiliser l'ensemble des pays européens pour peser dans la négociation de prix. Un contrat de performance a également été signé obligeant les industriels au versement de remises en cas d'échec du traitement<sup>91</sup>. Ainsi, le prix obtenu en France a été le plus bas parmi les 4 pays comparateurs puisqu'il s'est établi à 42 000 € en Espagne, 44 660 € au Royaume-Uni (après conversion), 45 000 € en Italie et 49 000 € en Allemagne pour une cure de 12 semaines<sup>92</sup>.

### **3.3.2. Synthèse de l'évaluation d'efficacité d'Olysio<sup>®</sup> et fixation de son prix**

#### *3.3.2.1. Résultats de l'analyse d'efficacité*

Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse initiale menée par les industriels n'a pas permis de documenter l'efficacité d'Olysio<sup>®</sup> dans ses conditions d'utilisation

puisqu'elle avait pour objectif de démontrer l'efficacité du siméprévir chez les patients de génotype 1 et 4 et présentant une maladie hépatique sévère (score METAVIR F3-F4) et/ou des manifestations extra-hépatiques. En effet, cet objectif ne correspondait ni au champ de la demande d'ASMR II revendiquée par l'industriel (en association avec le sofosbuvir avec ou sans ribavirine), ni au libellé du RCP qui prévoit le recours à une stratégie sans interféron uniquement chez les patients intolérants ou inéligibles à l'interféron et devant être traités de façon urgente. De plus, en raison de l'absence de données d'efficacité chez les patients de génotype 4, l'industriel a fait le choix d'extrapoler les résultats obtenus chez les patients de génotype 1 à ceux du génotype 4.

Devant l'objectif de documenter le CEPS sur l'efficacité d'Olysio<sup>®</sup>, la CEESP a tout de même présenté, à son initiative, des résultats basés sur les éléments fournis dans le dossier initial soumis par l'industriel chez les patients de génotype 1 uniquement en raison de l'absence de données validées chez les patients de génotype 4.

Ces résultats ont montré que :

- la stratégie siméprévir + sofosbuvir +/- ribavirine était en situation de dominance par rapport l'association sofosbuvir + ribavirine chez les patients naïfs et chez les patients pré-traités inéligibles ou intolérants à l'interféron aux stades F3-F4 de la maladie. Cette dominance s'expliquant notamment par le fait que la stratégie incluant le siméprévir soit plus courte (12 semaines) que celle ne l'incluant pas (24 semaines), ce qui la rend moins coûteuse aux prix des médicaments retenus dans la modélisation.
- le RDCR de la stratégie siméprévir + sofosbuvir +/- ribavirine était de 18 127 €/QALY versus l'absence de traitement chez les patients naïfs de traitement aux stades F3-F4
- le RDCR de la stratégie siméprévir + sofosbuvir +/- ribavirine était de 16 890 €/QALY versus l'absence de traitement chez les patients prétraités de traitement aux stades F3-F4

Les analyses de sensibilité menées par la CEESP montrent respectivement chez les naïfs et les prétraités une probabilité de 50% d'être inférieur à un RDCR de 13 000 et 11 500 €/QALY et de 80% d'être inférieur à 15 000 et 13 500 €/QALY.

### 3.3.2.2. Impact sur la fixation du prix

L'efficacité d'Olysio® a été documentée, comme vu précédemment, par une analyse menée par la CEESP chez les patients de génotype 1 aux stades F3 et F4. En revanche, l'absence de résultats dans les autres sous-populations n'a pas permis d'évaluer l'efficacité d'Olysio® dans sa globalité.

La CT a considéré que l'efficacité de la trithérapie siméprévir + peg-interféron + ribavirine était équivalente à celle incluant les inhibiteurs de protéase de 1<sup>ère</sup> génération – télaprévir ou bocéprévir – mais inférieure à l'association sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine. En revanche, elle a souligné que les données d'efficacité sur l'association siméprévir + sofosbuvir n'étaient associées qu'à un faible niveau de preuve (essais de phase II). Concernant la tolérance, la CT a observé une fréquence moindre des éruptions cutanées, de l'anémie, des événements indésirables graves et des arrêts de traitement pour événement indésirable par rapport à télaprévir malgré un profil de tolérance similaire. Sur la base de ces données, une ASMR IV a été octroyée à Olysio®<sup>82</sup>.

Dans le cadre de son ATU, le coût de la cure de 12 semaines avait été fixé à 35 000 € HT<sup>93</sup>.

Olysio® a été inscrit sur les listes des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et remboursées aux assurés sociaux en rétrocession. Le prix de vente s'est établi à 250,000 € HT par comprimé soit un coût de 21 000 € par cure de 12 semaines<sup>94</sup>.

Ainsi, une diminution du coût total de 40% a été obtenue à l'issue des négociations. Là encore, nous pouvons supposer que plusieurs paramètres sont rentrés en compte :

- l'octroi d'une ASMR IV sortant le produit du corridor de prix européen
- l'absence de démonstration de l'efficacité dans le génotype 4 et le recours à une analyse menée par le CEESP dans le génotype 1
- la sollicitation d'un prix élevé par rapport à celui des inhibiteurs de protéase de 1<sup>ère</sup> génération en lien avec une population cible élevée

### **3.4. Impact de l'arrivée des nouveaux AAD sur les dépenses de l'Assurance Maladie**

L'arrivée des nouveaux traitements de l'hépatite C s'est accompagnée d'une forte répercussion sur les dépenses d'Assurance Maladie. Selon le Secrétaire d'Etat au Budget, Christian Eckert, le montant des dépenses brutes de remboursement par la collectivité s'est élevé à 1,2 milliards € avant remises pour l'année 2014<sup>95</sup>.

En 2014, les nouveaux AAD ont été à l'origine d'une augmentation de la consommation des médicaments rétrocedés de 83% entraînant une croissance de la consommation de médicaments en ville de 2,7% alors que celle-ci était en décroissance depuis l'année 2012<sup>2</sup>. Selon le rapport de la Sécurité Sociale, près de 50% des dépenses de rétrocession seraient dues à Sovaldi<sup>®</sup>, Olysio<sup>®</sup> et Daklinza<sup>®</sup><sup>96</sup>.

Cet impact budgétaire sans précédent s'explique par la combinaison de deux facteurs :

- la sollicitation de prix élevés par les industriels
- la taille de la population cible

Les laboratoires exploitant ces nouveaux AAD ont en effet sollicité des prix très élevés en raison de l'obtention d'une guérison chez plus de 90% des patients atteints. Selon eux, ces coûts sont à mettre en perspective avec les économies apportées par la guérison des patients et notamment les complications évitées. Une étude réalisée en 2010 estimait à plus de 70 000 € le coût d'hospitalisation moyen de la première année chez des patients atteints d'une hépatite C et ayant subi une transplantation hépatique<sup>97</sup>. L'industrie pharmaceutique justifie également ces niveaux de prix élevés par la courte durée de traitement qui varie de 12 à 24 semaines en fonction des sous-populations, contrairement à celles des traitements de pathologies chroniques comme le VIH qui sont prescrits sur plusieurs années.

L'arrivée d'Harvoni<sup>®</sup>, de Viekirax<sup>®</sup> et d'Exviera<sup>®</sup> au début de l'année 2015 a tout de même permis de diminuer les coûts de traitement des médicaments pris séparément. En fonction des associations prescrites, une baisse des prix des cures de 25 à 35% par rapport aux stratégies associant Sovaldi<sup>®</sup> à Daklinza<sup>®</sup> ou Olysio<sup>®</sup> a été observée.

Tableau 7. Coût d'une cure de 12 semaines de traitement

Spécialités	Prix HT
Sovaldi <sup>®</sup> + Olysio <sup>®</sup>	41 000 + 21 000 = 62 000 €
Sovaldi <sup>®</sup> + Daklinza <sup>®</sup>	41 000 + 25 500 = 65 500 €
Harvoni <sup>®</sup>	46 000 €
Viekirax <sup>®</sup> + Exviera <sup>®</sup>	42 500 €

Comme précisé précédemment, l'impact budgétaire élevé est notamment lié à la taille de la population cible. En 2004, on estimait à 230 000 le nombre de patients porteurs d'une hépatite C chronique. Bien que la France ait restreint le périmètre de remboursement à certaines catégories de patients conformément aux recommandations du Collège de la HAS<sup>32</sup>, le nombre de patients éligibles à un traitement par les antiviraux d'action directe était de 70 000 à 80 000 patients en novembre 2014.

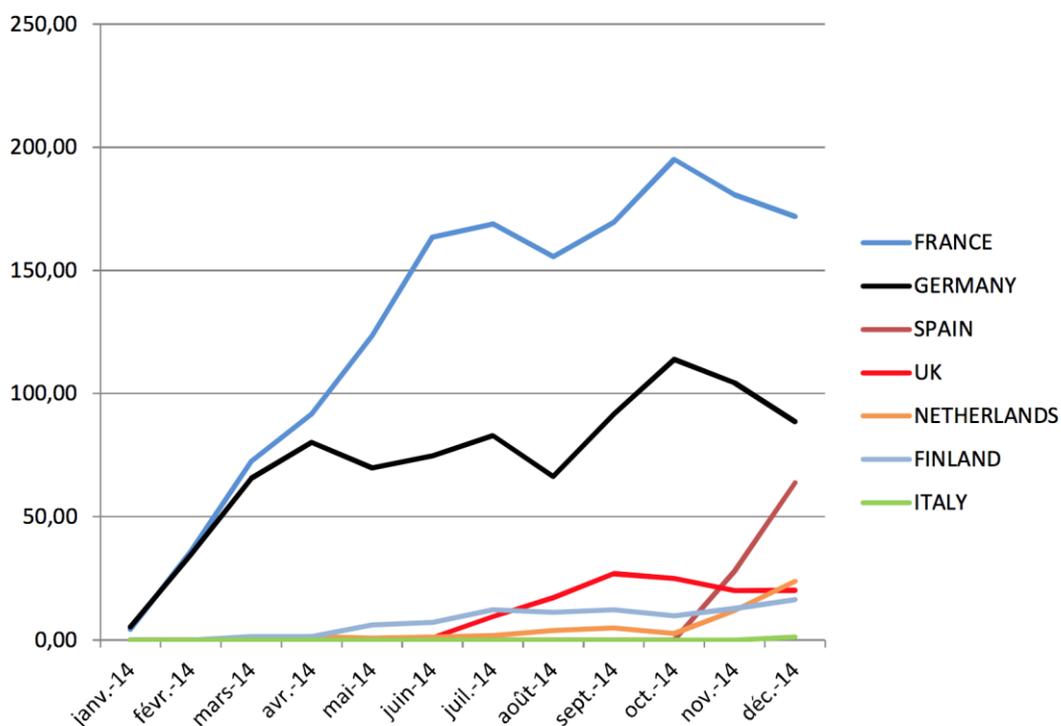
Grâce à une politique volontariste d'accès à ces nouveaux médicaments se caractérisant par la mise à disposition des traitements dans le cadre de l'ATU et du dispositif post-ATU et la rapidité des négociations entre le CEPS et les industriels, 14 000 patients ont pu être traités en 2014 en France<sup>98</sup>. A l'exception de l'Allemagne, de nombreux pays européens (Royaume-Uni, Espagne, Autriche, Pays-Bas, Belgique) ont encadré plus sévèrement ou limité plus strictement la prise en charge de ces médicaments à certains patients (Figure 18).

Par ailleurs, comme nous pouvons le voir sur la Figure 19, la combinaison de cette politique d'accès facilité au marché et d'encadrement moins stricte par rapport aux autres pays européens s'est traduite par une diffusion beaucoup plus rapide et plus large en France que dans les autres pays.

Quel encadrement ? Quels patients pris en charge ?	
<b>France</b>	- Stade de fibrose F2 sévère, F3, F4 - Co infection VHC/VIH - VHC + cryoglobulinémie mixte (II et III) - VHC + lymphome B
<b>Royaume-Uni</b>	- Fort risque de mortalité - Attente greffe foie
<b>Allemagne</b>	Pas d'encadrement
<b>Espagne</b>	- Stade fibrose F4 - Attente greffe foie et greffé avec récurrence VHC - Co infection VHC/VIH
<b>Autriche</b>	Seuls certains centres, parmi les 25 centres spécialisés HCC, sont éligibles à la prescription
<b>Pays-Bas</b>	- Stade fibrose F3/F4 - En attente de greffe hépatique et greffé avec récurrence VHC

**Figure 18. Prise en charge de Sovaldi® dans les autres pays européens**

Source : CNAMTS<sup>63</sup>



**Figure 19. Evolution des volumes de Sovaldi consommés en 2014 (nombre d'unités pour 10 000 habitants)**

Source : Réforme des modalités d'évaluation des médicaments<sup>99</sup>

Face à une prévision de dépenses de santé importantes, une contribution financière de l'industrie pharmaceutique au titre de ces médicaments a été mise en place par l'article 3 de la LFSS 2015. Cette contribution, d'une logique proche de celle du mécanisme de régulation existant déjà dans le domaine du médicament (taux L) et

ayant pour but de rendre ces dépenses compatibles avec le respect de l'ONDAM, prévoit le reversement d'une partie du chiffre d'affaires réalisé par les médicaments de l'hépatite C lorsque<sup>27</sup> :

- le chiffre d'affaires, minoré des remises est supérieur à un taux W fixé par la loi
- le taux de croissance de ce chiffre d'affaire s'est accru de plus de 10% par rapport au chiffre d'affaire réalisé l'année précédente

Le taux W a été fixé à 450 millions € en 2014 et 700 millions en 2015. Le taux de la contribution est progressif en fonction du pourcentage d'évolution (Tableau 8).

**Tableau 8. Contribution au titre des médicaments destinés au traitement de l'hépatite C**

<b>Montant du chiffre d'affaires de l'ensemble des entreprises redevables (S)</b>	<b>Taux de la contribution</b>
S supérieur à W et inférieur ou égal à W + 10%	50%
S supérieur à W + 10 % et inférieur ou égal à W + 20%	60%
S supérieur à W + 20%	70%

Ce mécanisme permet de faire supporter un éventuel dépassement imputable aux médicaments de l'hépatite C aux seuls laboratoires concernés. Il évite donc de demander à l'ensemble du secteur de verser des contributions au titre d'un dépassement provoqué par ces médicaments. Le montant de la contribution reversée par les industriels s'est élevé à 250 millions € en 2014.

Par ailleurs, les remises conventionnelles reversées par les laboratoires au titre de la différence entre les prix de l'ATU et les prix négociés ainsi que les accords prix-volumes ont été à l'origine d'une économie pour l'Assurance Maladie de 300 millions € en 2014. Le montant des remises conventionnelles incluant l'ensemble des médicaments remboursés à plus que doublé par rapport à l'année 2013 (Figure 20). Au final, le coût net après remises des nouveaux AAD a été ramené à 650 millions pour l'année 2014.

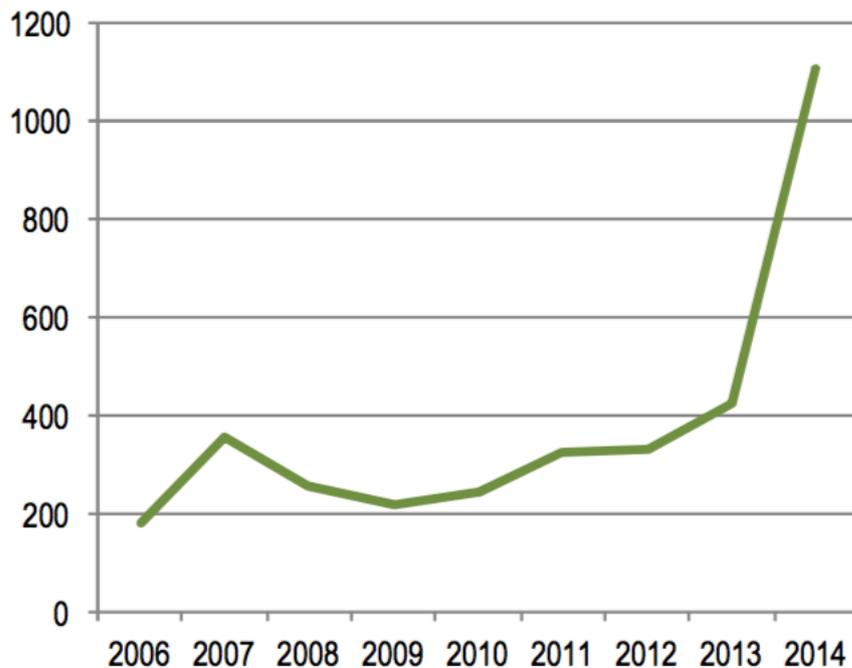


Figure 20. Montant des remises conventionnelles reversées par l'industrie pharmaceutique (en millions €)

Source : DREES<sup>2</sup>

### 3.5. Conclusion

L'infection par le virus de l'hépatite C est une pathologie grave. En l'absence de prise en charge thérapeutique, elle peut être responsable d'une cirrhose à l'origine de complications telles que l'hypertension portale, l'infection du liquide d'ascite, ou encore la rupture de varices oesophagiennes. De plus, l'évolution de cette pathologie peut entraîner l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire à l'origine d'une mortalité élevée et de coûts de prise en charge des patients importants.

La mise à disposition récente des nouveaux antiviraux d'action directe a permis d'obtenir des taux de guérison supérieurs à 90% tout en apportant un meilleur profil de tolérance et une durée de traitement réduite par rapport aux anciens traitements. De par leurs prix, ces nouveaux médicaments ont fait peser une menace sur la soutenabilité du système de protection sociale. En effet, ce progrès médical majeur s'est accompagné d'une forte répercussion sur les dépenses d'Assurance Maladie en raison de la sollicitation de prix élevés par les industriels et de l'importance de la population à traiter. En 2014, le coût de ces traitements s'est élevé à 650 millions € pour l'Assurance Maladie.

L'arrivée de ces innovations a fait l'objet de nombreux débats et d'une pression médiatique puisque, 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. Afin d'assurer la soutenabilité du système tout en permettant l'accès à l'innovation et sur recommandation de la HAS, les autorités ont été amenées à restreindre l'accès au traitement aux patients les plus sévères ainsi qu'à mettre en place un système de régulation des dépenses basé sur une contribution de l'industrie pharmaceutique. Dans ce contexte, l'évaluation de leur efficacité s'est avérée nécessaire et primordiale.

L'évaluation médico-économique de Sovaldi<sup>®</sup> et Olysio<sup>®</sup> a permis de montrer l'hétérogénéité d'efficacité de ses traitements en fonction des sous-populations traitées puisque les RDCR ont varié entre 5 866 et 75 518 €/QALY. La valeur de ces RDCR restant tout de même à interpréter avec prudence en raison des niveaux de réserves méthodologiques émises par la HAS. Les résultats ont également montré que l'efficacité était croissante avec la mise en place d'un traitement aux stades de fibroses les plus avancées.

A l'issue des négociations entre les industriels et le CEPS, des diminutions de prix de l'ordre de 27 à 40% ont été observées. Néanmoins, ces prix étant faciaux et n'incluant pas les remises reversées par les laboratoires, il reste difficile d'apprécier l'impact qu'a pu avoir l'avis d'efficacité sur les négociations même si une tendance se dégage.

## Discussion

---

L'évaluation médico-économique des produits de santé est encore récente en France mais elle tend à se développer en raison des restrictions financières qui pèsent sur le système de santé. Dans ce contexte, la notion d'efficience apparaît comme un levier fondamental dans la recherche de maîtrise du budget consacré à la santé. L'objectif de ce travail était donc d'évaluer l'impact de la mise en place de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des produits de santé.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux nouveaux traitements de l'hépatite C en raison du changement de paradigme dans la prise en charge thérapeutique qu'a entraîné l'arrivée de ces nouvelles molécules et compte-tenu de l'enjeu économique associé. Ainsi, il paraissait pertinent d'étudier comment l'évaluation médico-économique pouvait documenter leur efficience. Bien que des médicaments orphelins ou cancéreux soient également commercialisés à des prix très élevés, aucun d'entre eux ne ciblait une population aussi large. Pour rappel, on estimait en 2004 à 350 000 le nombre de patients atteints par le virus de l'hépatite C en France. Même si la prévalence semble avoir diminué depuis, le nombre de patients ciblés reste important.

L'étude de l'ensemble des avis d'efficience rendus par la CEESP et publiés sur le site de la HAS à l'issue des négociations permet d'observer une très grande hétérogénéité des RDCR en fonction des produits analysés allant de quelques milliers d'euros à plus de 200 000 €/QALY. Concernant l'hépatite C, pour les avis d'efficience de Sovaldi<sup>®</sup> et Olysio<sup>®</sup>, les RDCR s'échelonnent de 15 000 à 30 000 €/QALY dans la majorité des cas. Néanmoins, nous avons pu remarquer que la répartition des RDCR pour Sovaldi<sup>®</sup> était très hétérogène en fonction des sous-populations. Il semblerait donc qu'il soit plus efficient de traiter les patients les plus sévères, ce qui est en adéquation avec les recommandations actuelles qui préconisent le traitement des patients à partir du stade de fibrose F2.

Contrairement au Royaume-Uni, en France, le choix a été fait de ne pas fixer de valeur seuil pour juger de l'efficience des produits de santé. Il n'a jamais été souhaité, jusqu'à présent, d'inscrire l'étude médico-économique dans un cadre

décisionnel binaire pour statuer au sujet de la possibilité d'une prise en charge par la collectivité. Il s'agit davantage d'un élément de réflexion sur le prix des produits de santé. La question du seuil demeure très sensible en France puisqu'elle tendrait à exclure la prise en charge de certains patients nécessitant d'être traités par des produits de santé jugés non efficaces au-delà d'une certaine valeur. Néanmoins, elle permettrait de statuer plus objectivement sur l'efficacité des produits. Même si aucun seuil n'est fixé pour le moment, la HAS commence à réfléchir à des valeurs de référence afin de déterminer ce qui est acceptable ou non en terme de RDCR. Afin d'ouvrir les débats, la HAS a publié en décembre 2014, un document permettant de décrire les méthodes proposées pour estimer ces valeurs dans d'autres pays, de recenser les valeurs identifiées dans la littérature ainsi que de discerner les points de débat soulevés par leur utilisation dans les décisions de remboursement et de fixation des prix des produits de santé<sup>100</sup>. De nombreuses limites sont néanmoins associées à la définition d'une telle valeur. En effet, au Royaume-Uni, la spécialité Kadcyra<sup>®</sup> a été considérée comme non efficace par le NICE empêchant de ce fait une prise en charge par le NHS. Elle reste néanmoins financée par le *Cancer Drug Fund* à un prix supérieur à celui qui aurait été négocié comme cela a été fait en France. La création d'une base de données regroupant l'ensemble des résultats des évaluations devrait permettre à terme de comparer l'efficacité des produits de santé entre eux.

L'évaluation médico-économique réalisée par la CEESP comporte des limites inhérentes à la méthodologie de ces études. En effet, elles se basent sur une modélisation qui reste seulement le reflet théorique de ce qui se passe en vie réelle. Néanmoins, une méthodologie rigoureuse permet de corriger en partie ce biais.

Concernant l'évaluation des produits de santé en primo-inscription, les données d'efficacité sont issues des essais cliniques mis en place pour le développement de ces produits. Un doute subsiste toujours sur la transposabilité de ces données en vie réelle puisque les populations destinataires du traitement ne rejoignent pas toujours celles incluses dans les études cliniques. De plus, l'extrapolation de données d'efficacité à long terme et le faible recul sur la tolérance des traitements évalués limitent également l'évaluation. En revanche, la réalisation d'études en réinscription devrait permettre de confirmer les hypothèses faites en premier lieu.

Il reste également difficile de mesurer correctement la qualité de vie. En effet, chaque individu la perçoit différemment en fonction de nombreux facteurs. Des questionnaires de qualité de vie ont été mis en place mais à l'heure actuelle, de nombreuses critiques sont formulées notamment sur leur fiabilité et leur validité.

Le décret publié prévoit l'évaluation de l'efficacité des produits de santé dont l'industriel revendique une ASMR I, II ou III et un impact significatif sur les dépenses en termes de chiffre d'affaires. L'évaluation peut se limiter à une seule indication ou sous-population alors que le produit peut en avoir plusieurs autres avec revendication d'une ASMR IV ou V. Cette situation ne permet pas, dans certains cas, d'étudier l'efficacité d'un produit dans sa globalité d'autant plus que le chiffre d'affaire considéré pour l'éligibilité est calculé toutes indications confondues.

A l'heure actuelle, l'impact de l'évaluation médico-économique dans la fixation des prix des produits de santé reste tout de même difficile à déterminer pour plusieurs raisons. D'une part, les prix revendiqués par les industriels ne sont pas connus rendant parfois impossible le calcul d'un décretement de prix après négociation comme cela a été le cas pour la spécialité Adempas<sup>®</sup>. Seule la mise à disposition de certains médicaments dans le cadre d'une ATU permet ce calcul lorsque le prix de cession est connu. De plus, le prix des médicaments vendus uniquement à l'hôpital étant libre et dépendant de chaque établissement, aucun calcul sur l'impact ne peut être réalisé.

Concernant les médicaments ayant obtenu une ASMR I, II ou III, l'accord-cadre signé entre les industriels et le CEPS prévoit que leur prix facial « ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparable... »<sup>25</sup>. Le rôle de l'évaluation médico-économique reste donc cantonné à la détermination du prix net après remise qui ne fait pas l'objet d'une publication au JORF puisque ces accords sont confidentiels.

A l'heure actuelle, la réalisation d'une étude d'impact budgétaire n'est pas obligatoire lors du dépôt d'un dossier d'efficacité. Devant l'objectif de garantir le respect de la contrainte budgétaire fixée chaque année par l'ONDAM, il paraît néanmoins indispensable que l'évaluation d'efficacité soit couplée à l'impact budgétaire. En effet, l'arrivée de nouveaux traitements, notamment dans le domaine de la cancérologie, devrait fortement peser sur les dépenses de santé. Il est donc

nécessaire d'anticiper ces arrivées et de maîtriser le rythme de diffusion des traitements.

Les résultats de ce travail mené sur l'apport de l'évaluation médico-économique restent toutefois limités à l'introduction récente de l'évaluation de l'efficacité des produits de santé innovants et ayant un impact significatif sur les dépenses d'Assurance Maladie. Bien qu'une montée en charge de ces évaluations soit en cours, seulement 7 avis ont été publiés pour le moment dont 2 traitants des médicaments de l'hépatite C. Devant un objectif de transparence envers le grand public, une publication plus rapide des avis d'efficacité serait à envisager à l'avenir.

A l'avenir, l'évaluation médico-économique devrait continuer à jouer un rôle primordial dans l'accès au marché des produits de santé comme l'ont souligné Marine Jeantet et Alain Lopez de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) dans leur rapport publié en décembre 2014<sup>50</sup>. De même, dans son rapport sur les réformes des modalités d'évaluation des médicaments, Dominique Polton émet le souhait de consolider l'évaluation médico-économique et d'accroître son utilisation raisonnée<sup>99</sup>. Plus globalement, elle pourrait permettre à terme l'évaluation des produits de santé par indication ou par classe thérapeutique mais également celle des pratiques cliniques, des parcours de soins et de leur organisation.

## Conclusion

---

La coexistence d'une augmentation des besoins de santé et d'une diminution des budgets alloués est à l'origine d'une recherche d'une meilleure efficacité dans le système de santé. La mise en œuvre de l'évaluation médico-économique a permis d'ajouter un levier supplémentaire dans la maîtrise du budget dédié à la santé.

Auparavant limitée aux données cliniques d'efficacité et de tolérance, l'évaluation des produits de santé s'est récemment enrichie d'une composante économique. Désormais, l'évaluation médico-économique, confiée à la Haute Autorité de Santé, est devenue obligatoire pour tous les médicaments revendiquant une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) majeure, importante ou modérée et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie.

L'avis d'efficacité est devenu un des critères d'aide à la fixation du prix de ces produits de santé en France contrairement à d'autres pays qui considèrent l'évaluation médico-économique comme déterminante pour la prise en charge au sein du panier de soin remboursé. L'étude menée sur les sept avis publiés par la HAS fait ressortir des Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR) allant de quelques milliers à près de 200 000 €/QALY à l'origine de décrets variant de 4 à 40% entre les prix proposés dans le cadre de l'ATU et les prix faciaux négociés entre les industriels et le CEPS.

L'évaluation de l'efficacité des nouveaux traitements de l'hépatite C a permis de montrer que, malgré le poids des dépenses estimées à près de 650 millions € en 2014, ces traitements étaient associés à des niveaux d'efficacité « acceptables » en fonction des sous-populations.

En raison de son introduction récente, du manque de transparence sur les prix nets remboursés après remises et de l'incertitude concernant son poids par rapport aux autres critères de fixation du prix, il reste, aujourd'hui encore, difficile d'évaluer l'impact qu'a pu réellement avoir l'évaluation médico-économique.

## Bibliographie

---

1. DREES. Les Comptes nationaux de la santé en 2013 - Edition 2014. at [http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/comptes\\_sante\\_2013\\_edition\\_2014.pdf](http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/comptes_sante_2013_edition_2014.pdf)
2. DREES. Les Comptes nationaux de la santé en 2014 - Edition 2015. at [http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_cns\\_2015\\_commission.pdf](http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_cns_2015_commission.pdf)
3. Direction de l'Information Légale et Administrative. Qu'est ce qu'une loi de financement de la Sécurité sociale. (2012). at <http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/finances-publiques/protection-sociale/financement/qu-est-ce-qu-loi-financement-securite-sociale.html>
4. Hirtzlin, I. L'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie : d'un outil global de régulation à une simple prévision des dépenses. (2003).
5. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2013. (2014). at [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_d\\_activite\\_du\\_CEPS\\_en\\_2013\\_version\\_francaise.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_d_activite_du_CEPS_en_2013_version_francaise.pdf)
6. Code de la Santé Publique. Article L5121-9. at <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689891&dateTexte=&categorieLien=cid>
7. Code de la Sécurité Sociale. Article R163-3. at <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006746697&dateTexte=&categorieLien=cid>
8. HAS. Évaluation médico-économique des produits de santé. (2013). at [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1502595/fr/evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1502595/fr/evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante)
9. HAS. Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III. (2013). at [http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/c\\_2013\\_0111\\_definition\\_impact\\_significatif.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_significatif.pdf)
10. Drummond, M. F. *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. (1998).
11. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 12 novembre 1997 relatif au comité technique des vaccinations. (1997). at <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000202993&dateTexte=>

e=>

12. HAS. L'évaluation médico-économique des médicaments et des dispositifs médicaux. Dossier de presse. (2014). at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/dossier\\_presse\\_evaluation\\_medico\\_eco.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/dossier_presse_evaluation_medico_eco.pdf)>
13. Deuffic-Burban, S., Cossais, S. & Yazdanpanah, Y. Coût-efficacité et VHC : mise au point. *J. Anti-Infect.* **16**, 50–63 (2014).
14. Affinito, S. Intégration de l'évaluation-médico économique des médicaments en France au sein de la HAS : impact sur l'accès et le maintien des médicaments sur le marché français. (2014).
15. Woronoff-Lemsi, M.-C., Limat, S. & Husson, M.-C. Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. (2000). at <[http://193.51.50.30/master/Biblio\\_E6/2000\\_Woronoff.pdf](http://193.51.50.30/master/Biblio_E6/2000_Woronoff.pdf)>
16. Borget, I. Principes généraux des évaluations médico-économiques.
17. Code de la Sécurité Sociale. Article L161-37. at <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000017832778&cidTexte=LEGITEXT000006073189>>
18. HAS. La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP). (2012). at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/questionnaire\\_que\\_la\\_ceesp-brochure2clics\\_2012-11-22\\_10-13-34\\_631.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/questionnaire_que_la_ceesp-brochure2clics_2012-11-22_10-13-34_631.pdf)>
19. HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. (2011). at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)>
20. HAS. Notice de dépôt. (2013). at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/notice\\_de\\_depot.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/notice_de_depot.pdf)>
21. HAS. Étapes d'élaboration. (2013). at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/etapes\\_delaboration\\_des\\_avis\\_defficiance.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/etapes_delaboration_des_avis_defficiance.pdf)>
22. Code de la Sécurité Sociale. Article L162-16-4. at <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740846&dateTexte=&categorieLien=cid>>
23. Code de la Sécurité Sociale. Article L162-17-3. at <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740851&dateTexte=&categorieLien=cid>>
24. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. La signature de l'accord cadre avec les industries du médicament marque la volonté d'une politique conventionnelle active - Communiqué de presse. (2012). at <<http://proxy-pubminefi.diffusion.finances.gouv.fr/pub/document/18/13741.pdf>>

25. Accord-cadre du 5 décembre 2012 entre le Comité Economique des Produits de Santé et Les Entreprises du Médicament. (2012). at [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_du\\_051212.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf)
26. Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999. at <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000392993>
27. Loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015. (2014). at <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029953502>
28. HAS. Rapport d'activité 2014. at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/rapport\\_activite\\_2014.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/rapport_activite_2014.pdf)
29. HAS. KADCYLA (Trastuzumab emtansine) - Avis d'efficience. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/kadcyla\\_11032014\\_avis\\_efficience.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/kadcyla_11032014_avis_efficience.pdf)
30. HAS. KADCYLA (Trastuzumab emtansine) - Avis de la Commission de Transparence. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13453\\_KADCYLA\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13453.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13453_KADCYLA_PIC_INS_Avis2_CT13453.pdf)
31. HAS. SOVALDI (Sofosbuvir) - Avis d'efficience. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/sovaldi\\_15042014\\_avis\\_efficience.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/sovaldi_15042014_avis_efficience.pdf)
32. HAS. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD) - Recommandation du Collège. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite\\_c\\_prise\\_en\\_charge\\_anti\\_viraux\\_aad.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf)
33. HAS. TIVICAY (Dolutégravir) - Avis d'efficience. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/tivicay\\_27052014\\_avis\\_efficience.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/tivicay_27052014_avis_efficience.pdf)
34. HAS. ROTATEQ (vaccin rotavirus) - Avis d'efficience. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/rotateq\\_-\\_avis\\_masque.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/rotateq_-_avis_masque.pdf)
35. HAS. ROTARIX (Vaccin rotavirus) - Avis d'efficience. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/rotarix\\_-\\_avis\\_masque.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/rotarix_-_avis_masque.pdf)
36. HAS. ROTATEQ (Vaccin rotavirus) - Avis de la Commission de Transparence. (2015). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13560\\_ROTATEQ\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT13560.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13560_ROTATEQ_PIC_INS_Avis3_CT13560.pdf)
37. HAS. ROTARIX (Vaccin rotavirus) - Avis de la Commission de Transparence. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13564\\_ROTARIX\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT13564.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13564_ROTARIX_PIC_INS_Avis3_CT13564.pdf)
38. HAS. ADEMPAS (Riociguat) - Avis d'efficience. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/adempas\\_14102014\\_avis\\_efficience.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/adempas_14102014_avis_efficience.pdf)

39. HAS. OLYSIO (Siméprévir) - Avis d'efficience. (2014). at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/olysio - avis defficience masque.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/olysio_-_avis_defficience_masque.pdf)>
40. Le Pen, C. L'analyse mensuelle du marché des médicaments. Médico-économie, le vrai départ ? Lettre d'informations IMS PHARMANEWS n°73. at <<http://www.ims-pharmastat.fr/images/tendance-du-mois/IMS-PharmaNews-201412-n-73.pdf>>
41. Code de la Sécurité Sociale. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. (2014). at <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029755205>>
42. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2- positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane - Final appraisal determination. (2014). at <<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag350/resources/breast-cancer-her2-positive-unresectable-trastuzumab-emtansine-after-trastuzumab-taxane-final-appraisal-determination-document2>>
43. Code de la Sécurité Sociale. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. (2014). at <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029717994>>
44. Code de la Sécurité Sociale. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale. (2014). at <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029810699>>
45. Persiaux, R. Dolutégravir (TIVICAY) : feu vert en Europe. (2014). at <<http://www.seronet.info/article/dolutegravir-tivicay-feu-vert-en-europe-65558>>
46. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandations. (2013). at <<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=404>>
47. Haut Conseil de la Santé Publique. Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons. (2015). at <<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501>>
48. HAS. ADEMPAS (Riociguat) - Avis de la Commission de Transparence. (2014). at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13594\\_ADEMPAS\\_PIC\\_INS\\_avis2\\_CT13594.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13594_ADEMPAS_PIC_INS_avis2_CT13594.pdf)>
49. Direction de l'Information Légale et Administrative. Systèmes bismarckien et beveridgien : quelles caractéristiques. (2014). at <<http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/finances-publiques/protection-sociale/definition/systemes-bismarckien-beveridgien-protection-sociale-queelles-caracteristiques.html>>
50. Jeantet, M., Lopez, A. & Destais, N. *Evaluation médico-économique en santé*. (IGAS, 2014). at <[http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R - Rapport\\_DEF.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf)>

51. National Institute for Health and Care Excellence. Value Based Assessment of Health Technologies. (2014). at <<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/VBA-TA-Methods-Guide-for-Consultation.pdf>>
52. Cancer Research UK. Cancer Drugs Fund. (2015). at <<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/cancer-drugs-fund>>
53. DSS. Les comptes de la Sécurité sociale. Résultats 2013 - Prévisions 2014. (2014). at <<http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport-ccss-2014v2-2.pdf>>
54. Choo, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* **244**, 359–362 (1989).
55. Dhumeaux, D. *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C: rapport de recommandations 2014.* (2014). at <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=811786>>
56. Pillonel, J., Legrand, D., Sommen, C. & Laperche. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. (2012). at <[http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=8540](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8540)>
57. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (France), Meffre, C., Centre technique d'appui et de formation des centres d'examens de santé (France) & Institut de veille sanitaire (France). *Prévalence des hépatites B et C en France en 2004.* (Institut de veille sanitaire, 2007).
58. Hermanstynne, K. A., Bangsberg, D. R., Hennessey, K., Weinbaum, C. & Hahn, J. A. The association between use of non-injection drug implements and hepatitis C virus antibody status in homeless and marginally housed persons in San Francisco. *J. Public Health Oxf. Engl.* **34**, 330–339 (2012).
59. Tohme, R. A. & Holmberg, S. D. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology. Baltim. Md* **52**, 1497–1505 (2010).
60. Shepard, C. W., Finelli, L. & Alter, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect. Dis.* **5**, 558–567 (2005).
61. Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite C - Aide-mémoire N°164. (2015). at <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>>
62. Meffre, C. *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J. Med. Virol.* **82**, 546–555 (2010).
63. CNAMTS. Rapport charges et produits pour l'année 2016. (2015). at <<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et->

[periodiques/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2016.php>](#)

64. HAS. HARVONI (Lédipasvir/Sofosbuvir) - Avis de la Commission de Transparence. (2015). at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13953\\_HARVONI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT\\_13953.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13953_HARVONI_PIC_INS_Avis2_CT_13953.pdf)>
65. Direction Générale de la Santé. Enquête PREVACAR - Volet Offre de Soins - VIH, hépatites et traitements de substitution en milieu carcéral. (2011). at <[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete\\_PREVACAR - Volet offre de soins - VIH hépatites et traitements de substitution en milieu carcéral octobre 2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete_PREVACAR_-_Volet_offre_de_soins_-_VIH_hepatites_et_traitements_de_substitution_en_milieu_carceral_octobre_2011.pdf)>
66. Cox, A. L. *et al.* Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **40**, 951–958 (2005).
67. Maasoumy, B. & Wedemeyer, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **26**, 401–412 (2012).
68. Santantonio, T., Wiegand, J. & Gerlach, J. T. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J. Hepatol.* **49**, 625–633 (2008).
69. Planas, R. *et al.* Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J. Hepatol.* **40**, 823–830 (2004).
70. Wiegand, J. *et al.* Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatol. Baltim. Md* **43**, 250–256 (2006).
71. Pawlotsky, J.-M. & Dhumeaux, D. *Hépatite C*. (Éditions E.D.K., 2004). at <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=393492>>
72. Marcellin, P. *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J. Hepatol.* **48**, 200–207 (2008).
73. Marcellin, P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J. Hepatol.* **31 Suppl 1**, 9–16 (1999).
74. AFEF. Recommandations AFEF sur la prise des hépatites virales C. (2015). at <[http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws\\_fullText/fr/Recommandations AFEF Hépatite C Juin 2015.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws_fullText/fr/Recommandations_AFEF_Hepatite_C_Juin_2015.pdf)>
75. Benomar-Haurez, A. & Del Missier, N. Traitement actuel de l'hépatite C : place de la ribavirine. (2000). at <[http://www.cnhim.org/Dossier du CNHIM - PDF/dossiers/Articles/Dossier 2000, 4 Hépatite C - Ribavirine.pdf](http://www.cnhim.org/Dossier_du_CNHIM_-_PDF/dossiers/Articles/Dossier_2000_4_Hepatite_C_-_Ribavirine.pdf)>
76. Asselah, T., Bouton, V., Boyer, N. & Marcellin, P. Traitement de l'hépatite chronique C. *J. Pharm. Clin.* **25**, 57–65 (2006).
77. HAS. VICTRELIS (Bocéprévir) - Avis de la Commission de Transparence. (2014). at <<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT->

[13126\\_VICTRELIS\\_REEV\\_Avis2\\_CT13126.pdf](#)>

78. Fontaine, H. *et al.* SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 221 cirrhotic non responders treated in the french early access program (ANRS CO20-CUPIC). *J. Hepatol.* **58**, S27 (2013).

79. Hézode, C. *et al.* Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* **147**, 132–142.e4 (2014).

80. Wendt, A. & Bourlière, M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials. *Ther. Adv. Infect. Dis.* **1**, 191–208 (2013).

81. HAS. SOVALDI (Sofobuvir) - Avis de la Commission de Transparence. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392\\_SOVALDI\\_Insc\\_PIC\\_Avis\\_1\\_CT13392.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis_1_CT13392.pdf)>

82. HAS. OLYSIO (Siméprévir) - Avis de la Commission de Transparence. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13651\\_OLYSIO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT13651.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13651_OLYSIO_PIC_INS_Avis3_CT13651.pdf)>

83. HAS. DAKLINZA (Daclatasvir) - Avis de la Commission de Transparence. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza\\_pic\\_ins\\_avis2\\_modifiele22012015\\_ct13899.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza_pic_ins_avis2_modifiele22012015_ct13899.pdf)>

84. HAS. VIEKIRAX - EXVIERA (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir - dasabuvir) - Avis de la Commission de Transparence. (2015). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14069\\_VIEKIRAX\\_EXVIERA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14068\\_CT14069.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14069_VIEKIRAX_EXVIERA_PIC_INS_Avis3_CT14068_CT14069.pdf)>

85. APM 23/04/2015. Hépatite C: très bons résultats de deux nouveaux AAD de Merck en phase III et dans la cirrhose décompensée. (2015).

86. APM 23/03/2015. Hépatite C: neuf cas d'arythmies cardiaques dont un fatal lors de la co-administration d'amidarone et Sovaldi ou Harvoni. (2013).

87. ANSM. Risque d'arythmies cliniquement significatives avec Harvoni ou Sovaldi en association avec Daklinza lors de la co-administration avec l'amiodarone - Lettre aux professionnels de santé. (2015). at [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a6290c6c5e30246b9b29c57aa60ba03c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6290c6c5e30246b9b29c57aa60ba03c.pdf)>

88. ANSM. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? at [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)>

89. Code de la Sécurité Sociale. Article L162-16-5-2. at <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000029354495&cidTexte=LEGITEXT000006073189>>

90. Code de la Sécurité Sociale. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale. (2014). at <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029780485>>
91. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Mettre l'innovation au service des malades rapidement et au juste prix (fixation du prix de la spécialité Sovaldi) - Communiqué de presse. (2014). at [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/201114\\_CP\\_Sovaldi.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/201114_CP_Sovaldi.pdf)>
92. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2014/2015. (2015). at [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/RA\\_2014\\_FINAL\\_18092015.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/RA_2014_FINAL_18092015.pdf)>
93. Persiaux, R. Hépatite C : Feu vert européen pour le siméprévir (Olysio). *Seronet* at <http://www.seronet.info/article/hepatite-c-feu-vert-europeen-pour-le-simeprevir-olysio-66491>>
94. Code de la Sécurité Sociale. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. (2015). at <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030617306>>
95. APM 25/03/2015. Le coût des traitements anti-VHC ramené de 1,2 milliard à 650 millions d'euros en 2014 par le mécanisme de régulation. (2014).
96. DSS. Les comptes de la Sécurité sociale. Résultats 2014 - Prévisions 2015. (2015). at <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport-ccss-juin2015.pdf>>
97. Schwarzingher, M. *et al.* Lifetime costs attributable to chronic hepatitis C from the french healthcare perspective (ANRS N°12188). *J. Hepatol.* **58**, S21–S22 (2013).
98. Coulomb, D. L'hépatite C n'a coûté 'que' 650 millions en 2014. (2015). at [http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/03/25/lhepatite-c-na-coute-que-650-millions-en-2014\\_747716](http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/03/25/lhepatite-c-na-coute-que-650-millions-en-2014_747716)>
99. Polton, D. Réforme des modalités d'évaluation des médicaments - Projet de rapport final. (2015).
100. HAS. Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé - Revue de littérature. (2014). at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs\\_de\\_reference\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs_de_reference_vf.pdf)>

## Annexe 1 : Décret 2012-1116 du 2 octobre 2012

4 octobre 2012

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 8 sur 86

### Décrets, arrêtés, circulaires

#### TEXTES GÉNÉRAUX

##### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

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

NOR : AFSS1208661D

*Publics concernés* : Haute Autorité de santé (HAS), entreprises de produits de santé, régimes d'assurance maladie.

*Objet* : mise en œuvre de l'évaluation médico-économique nécessaire à l'évaluation des produits et des technologies de santé.

*Entrée en vigueur* : les dispositions de ce décret sont applicables aux demandes d'inscription ou de renouvellement d'inscription déposées par les entreprises à compter de l'expiration d'une période d'un an suivant la publication du présent décret.

*Notice* : ce décret précise les cas dans lesquels une évaluation médico-économique est requise pour les produits de santé, en raison notamment de l'amélioration du service médical rendu par le produit ou la technologie et des coûts prévisibles de son utilisation ou de sa prescription ; il précise également les conditions dans lesquelles elle est réalisée, notamment les critères d'appréciation et les délais applicables.

Une évaluation médico-économique est requise lorsqu'un produit de santé présente une amélioration du service attendu ou une amélioration du service médical rendu élevée et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. Cette évaluation intervient au moment du dépôt de la demande d'inscription au remboursement ou lors de son renouvellement. La commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la Haute Autorité de santé émet un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge du produit sur la base de critères définis par le décret. Cet avis, public, est soumis à une procédure contradictoire et transmis au comité économique des produits de santé (CEPS).

*Références* : les dispositions du code de la sécurité sociale modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction résultant de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>). Le décret est pris pour l'application de l'article 47 de la loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012.

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37, L. 161-37-1 et L. 161-41 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 10 avril 2012 ;

Vu l'avis de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 11 avril 2012 ;

Vu l'avis du conseil de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie en date du 12 avril 2012 ;

Vu l'avis du conseil central d'administration de la Mutualité sociale agricole en date du 18 avril 2012 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – L'article R. 161-71 du code de la sécurité sociale est complété par les dispositions suivantes :

« 4° Etablit et diffuse des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de prévention, de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces et contribue à leur comparaison ou leur hiérarchisation dans un objectif de santé publique et d'optimisation des dépenses d'assurance maladie.

« Elle définit et rend publics :

« a) Les méthodologies d'évaluation médico-économique adaptées aux différentes activités de prévention et de soins en prenant en compte l'efficacité, la qualité, la sécurité, l'organisation et les coûts de la prévention et des soins ainsi que leur intérêt pour la santé publique, la qualité de vie des patients, l'amélioration de l'égal accès à la prévention et aux soins et le respect des principes éthiques ;

« b) Les modalités et critères d'évaluation médico-économique applicables dans l'exercice des missions mentionnées à l'article L. 161-37 et réalise, le cas échéant, les évaluations médico-économiques requises. A ces fins, elle s'appuie, en tant que de besoin, sur les travaux émanant d'autorités scientifiques ou d'organismes français ou étrangers. »

**Art. 2.** – Après l'article R. 161-71 du code de la sécurité sociale, il est inséré un article R. 161-71-1 ainsi rédigé :

« Art. R. 161-71-1. – I. – Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 165-1 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique, une évaluation médico-économique est requise lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

« 1° La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de l'article R. 163-18 et du 3° de l'article R. 165-11, est sollicitée par l'entreprise ;

« 2° Le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.

« Dans ce cas, l'entreprise soumet à la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37, lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement, toute étude médico-économique relative au produit ou à la technologie concernée dont elle dispose et lui transmet, par voie électronique, les modèles ou données médico-économiques nécessaires à l'évaluation mentionnée au premier alinéa ainsi que les éléments prévus, selon le cas, aux articles R. 163-8, R. 163-10, R. 165-7 ou R. 165-10. L'entreprise adresse, concomitamment, une copie de ces éléments et données, par voie électronique, au comité économique des produits de santé.

« Si la commission estime que les modèles et données médico-économiques transmis et, le cas échéant, les études médico-économiques produites ne permettent pas de réaliser l'évaluation médico-économique, elle précise les éléments nécessaires à sa réalisation ainsi que le délai de transmission de ces éléments. Elle peut auditionner l'entreprise concernée.

« II. – Lorsqu'une évaluation médico-économique est requise en application du I du présent article, la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37 émet un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge par l'assurance maladie du produit de santé ou de la technologie.

« L'avis émis par la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37 se fonde sur l'analyse comparative, entre les différentes alternatives thérapeutiques médicalement pertinentes, du rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées.

« L'avis est communiqué à l'entreprise qui exploite le produit concerné. L'entreprise peut, dans les huit jours suivant la réception de cet avis, demander à être entendue par la commission ou présenter des observations écrites. La commission peut modifier son avis compte tenu des observations présentées.

« L'avis définitif est communiqué à l'entreprise avec copie au comité économique des produits de santé. Il est rendu public. »

**Art. 3.** – Au sixième alinéa de l'article R. 163-18 du code de la sécurité sociale, après les mots : « mentionnées au 1° ci-dessus » sont ajoutés les mots : « . L'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament peut être majeure, importante, modérée, mineure ou inexistante ».

**Art. 4.** – L'article D. 162-2-2 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1° Après le *e*, il est ajouté un *f* ainsi rédigé :

« *f*) Le président de la commission mentionnée au treizième alinéa de l'article L. 161-37. » ;

2° Il est ajouté un dernier alinéa ainsi rédigé :

« Le comité peut également saisir la Haute Autorité de santé d'une demande d'évaluation ou d'avis relevant des compétences de l'une des commissions mentionnées au présent article. »

**Art. 5.** – Les dispositions de l'article 2 sont applicables aux demandes d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées par ce même article déposées par les entreprises à compter de l'expiration d'une période d'un an suivant la publication du présent décret.

**Art. 6.** – Le ministre de l'économie et des finances, la ministre des affaires sociales et de la santé et le ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé du budget, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 2 octobre 2012.

JEAN-MARC AYRAULT

Par le Premier ministre :

La ministre des affaires sociales  
et de la santé,

MARISOL TOURAINE

## Annexe 2 : Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de Santé

REPUBLIQUE FRANCAISE



### Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 18 septembre 2013,  
Vu les articles L. 161-37 1° et R.161-71-1 du code de la sécurité sociale,

Décide :

#### Article 1<sup>er</sup>

Afin de déterminer si un produit a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, au sens de l'article R.161-71-1 2° du code de la sécurité sociale, la Haute Autorité de santé apprécie les revendications de l'industriel en termes d'incidence du produit sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et prend en compte le chiffre d'affaires prévisionnel de ce produit, toutes indications confondues.

Le chiffre d'affaires du produit est entendu comme le chiffre d'affaires toutes taxes comprises prévisionnel après deux ans de commercialisation en cas de primo inscription et comme le chiffre d'affaires toutes taxes comprises constaté en cas de renouvellement d'inscription.

#### Article 2

L'entreprise transmet à la Haute Autorité de santé, au moment du dépôt de son dossier, ses revendications en matière d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, selon le format demandé par la Haute Autorité de santé dans le bordereau de dépôt, ainsi que le chiffre d'affaires du produit tel que défini à l'article 1<sup>er</sup>.

En l'absence de revendication spécifique d'une incidence potentielle sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, le collège de la Haute Autorité de santé considère que l'évaluation médico-économique est requise dès lors que le chiffre d'affaires du produit tel que défini à l'article 1<sup>er</sup> est supérieur ou égal à vingt millions d'euros annuels.

Dans les autres situations, le collège de la Haute Autorité de santé appréciera l'opportunité de l'évaluation médico-économique sur le fondement des revendications de l'industriel en termes d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

#### Article 3

Le collège de la Haute Autorité de santé considère qu'une évaluation médico-économique n'est pas nécessaire lorsque le brevet du produit est dans le domaine public ou lorsque le produit est engagé dans des baisses de prix prévues conventionnellement.

#### Article 4

Le directeur de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au *Bulletin Officiel Santé-Protection sociale-Solidarité*.

Fait le 18 septembre 2013

Pour le collège :  
*Le président,*  
PR J.-L. HAROUSSEAU  
*signé*

## Annexe 3 : Résumé de l'analyse de référence du guide méthodologique

### Analyse de référence HAS

Tableau 2. Résumé de l'analyse de référence		
L'analyse de référence distingue les références « à respecter », auxquelles l'auteur de l'évaluation doit s'astreindre, et les références « à privilégier » qui autorisent le recours à une méthode différente dès lors qu'elle est clairement justifiée.		
	Analyse de référence	Statut
La méthode d'évaluation économique	Analyse coût-utilité ou coût-efficacité en fonction de la nature des effets des interventions sur la santé	Référence à respecter
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si la qualité de vie est une conséquence importante, l'ACU est privilégiée.</li> <li>- Si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante, l'ACE est privilégiée.</li> </ul>	Références à privilégier
La perspective <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur les coûts</li> <li>- Sur les résultats</li> </ul>	Perspective collective <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous financeurs</li> <li>- Population dont la santé est affectée (identification et mesure) et population générale (scores de préférence)</li> </ul>	Référence à respecter
La population d'analyse	Ensemble des individus concernés directement ou de manière induite	Référence à privilégier
Les interventions à comparer	Toutes les interventions en concurrence avec l'intervention étudiée sont identifiées. La sélection des interventions comparées est de la responsabilité de l'auteur, qui argumente son choix.	Référence à respecter
L'horizon temporel	Horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus	Référence à respecter
L'actualisation	L'actualisation adopte le taux d'actualisation public fixé à 4 % au moment de l'édition de ce guide et considère que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps. Le taux d'actualisation décroît après 30 ans jusqu'à 2%.	Référence à respecter
Synthèse des données	- Basée sur une revue systématique et critique des études cliniques et économiques	Référence à respecter
	- Tous types d'études, sous réserve de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques	Référence à respecter
	- Données françaises	Référence à privilégier
Critère de résultat	- Le QALY dans les ACU	Référence à respecter
	- La durée de vie dans les ACE	Référence à privilégier
Critère de coût	Coûts de production	Référence à respecter
Conclusion de l'évaluation	- Calcul d'un ratio différentiel coût-résultat sur les interventions non dominées	Référence à respecter
	- Analyse des transferts de dépenses entre financeurs	Référence à privilégier
Analyse critique de l'évaluation	- Analyse de la variabilité et de l'incertitude, quelle qu'en soit la source	Référence à respecter
	- Discussion des conclusions et des limites de l'évaluation	Référence à respecter

#### Annexe 4 : Produits de santé évalués par la CEESP (au 15/07/2015)

Produit de santé	Laboratoire	Pathologie
DEFITELIO® – Défibrotide	Gentium SpA	Maladie veino-occlusive hépatique
VECTIBIX® – Panitumumab	Amgen	Cancer colorectal
LEMTRADA® – Alemtuzumab	Genzyme	Sclérose en plaques
KADCYLA® – Trastuzumab emtansine	Roche	Cancer du sein
XOFIGO® – Dichlorure de radium 223	Bayer	Cancer de la prostate
ZOSTAVAX® – Vaccin zona	Sanofi-Pasteur MSD	Prévention du zona
SOVALDI® – Sofosbuvir	Gilead	Hépatite C
OPSUMIT® – Macitentan	Actelion	Hypertension artérielle pulmonaire
TIVICAY® – Dolutégravir	ViiV Healthcare	VIH
TECFIDERA® – Diméthyl fumarate	Biogen Idec	Sclérose en plaque
ROTATEQ® – Vaccin rotavirus	Sanofi-Pasteur MSD	Prévention des gastro-entérites à rotavirus
ROTARIX® – Vaccin rotavirus	GSK	Prévention des gastro-entérites à rotavirus
NPLATE® – Romiplostim	Amgen	Purpura thrombopétique auto-immun
ADEMPAS® – Riociguat	Bayer	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
OLYSIO® – Siméprévir	Janssen	Hépatite C
MITRACLIP® – Clip de réparation mitrale	Abbott	Insuffisance mitrale
BOTOX® – Toxine botulique	Allergan	Hyperactivité vésicale idiopathique
XOLAIR® – Omalizumab	Novartis	Urticaire chronique spontanée
ENTYVIO® – Vedolizumab	Takeda	Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn

ESBRIET® – Pirféridone	InterMune	Fibrose pulmonaire idiopathique
GAZYVARO® – Obinutuzumab	Roche	Leucémie lymphoïde chronique
DAKLINZA® – Daclatasvir	BMS	Hépatite C
FLUENZ TETRA® – Vaccin grippal	AstraZeneca	Prévention de la grippe saisonnière
ZYDELIG® – Idelalisib	Gilead	Leucémie lymphoïde chronique Lymphome folliculaire
HARVONI® – Lédipasvir/sofosbuvir	Gilead	Hépatite C
IMBRUVICA® – Ibrutinib	Janssen-Cilag	Leucémie lymphoïde chronique Lymphome à cellules du manteau
XTANDI® – Enzalutamide	Astellas	Cancer de la prostate
VIEKIRAX® – Ombitasvir/paritaprévir	Abbvie	Hépatite C
EXVIERA® - Dasabuvir	Abbvie	Hépatite C
HALAVEN® – Eribuline	Eisai	Cancer du sein
NEXPLANON® – Etonogestrel	MSD	Contraception par implant
COREVALVE® – Valve aortique par voie transartérielle	Medtronic	Sténose aortique
COSENTYX® – Sécukinumab	Novartis	Psoriasis
ZONTIVITY® – Vorapaxar	MSD	Athérosclérose
OPDIVO® – Nivolumab	BMS	Mélanome
REPNEU® – Système à spirale	PneumRx	Emphysème
REPATHA® - Evolocumab	Amgen	Hypercholestérolémie

## Annexe 5 : Recommandations de l'AFEF (Juin 2015)

<b>Génotype 1</b>	Traitement	Durée (semaines)	Preuve	
<b>Génotype 1 non cirrhotique</b>				
Naifs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A	
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A	
	Grazoprevir + Elbasvir	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A	
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B	
	Pré-traités PEG ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b, échec PEG ribavirine)	12	B
Sofosbuvir + Daclatasvir		12	A	
Sofosbuvir + Ledipasvir		12	A	
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)		12	A	
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)		12	A	
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		12	A	
Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b échec PEG ribavirine)		12	C	
Sofosbuvir + GS-5816		12	B	
<b>Génotype 1 avec cirrhose compensée</b>				
Naifs		Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine	12	A	
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A	
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B	
	Pré-traités PEG RBV ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
Sofosbuvir + Daclatasvir		24	A	
Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine		12	A	
Sofosbuvir + Ledipasvir		24	A	
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)		24	A	
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1b échec PEG ribavirine)		12	A	
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		16	C	
<b>Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B</b>				
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	B	
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE	
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	AE	

<b>Génotype 2</b>	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Pas de cirrhose</b>			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
<b>Cirrhose compensée</b>			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE

<b>Génotype 3</b>	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Pas de cirrhose</b>			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
<b>Cirrhose compensée</b>			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	B
	Sofosbuvir + GS-5816 + ribavirine	12	B
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	AE

<b>Génotype 4</b>	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Pas de cirrhose</b>			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	C
Naifs	Grazoprevir + Elbasvir	12	C
	Sofosbuvir + GS-5816	12	C
<b>Cirrhose compensée</b>			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	AE
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C

<b>Génotype 5 et 6</b>	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Pas de cirrhose</b>			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
<b>Cirrhose compensée</b>			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	AE
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	C

## *Serment de Galien*

*« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »*

## **RESUME en français :**

Depuis la publication de décret du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la HAS, une évaluation médico-économique est requise pour toute inscription ou réinscription au remboursement des produits de santé dès lors que l'industriel revendique une ASMR majeure, importante ou modérée et un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie (> 20 millions €). L'efficacité est donc un nouveau critère de fixation du prix des produits de santé. Dans le but de mesurer l'impact de l'évaluation médico-économique sur l'accès au marché des produits de santé, une analyse a été menée sur les produits de santé évalués par la CEESP. L'étude a permis de montrer que les prix négociés entre les industriels et le CEPS ont été diminués de 4 à 40% par rapport aux prix sollicités initialement par les industriels. Les plus fortes diminutions de prix se sont concentrées sur les nouveaux médicaments de l'hépatite C en raison des enjeux économiques importants malgré des niveaux de RDCR acceptables. En raison de l'introduction récente de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des produits de santé, de l'incertitude concernant son poids par rapport aux autres critères de fixation du prix, du manque de transparence sur les prix nets remboursés après remises, il reste, aujourd'hui encore, difficile d'évaluer l'impact qu'a pu réellement avoir l'évaluation médico-économique.

---

## **TITRE et RESUME en anglais :**

### **Place of medico-economic assessment in drugs market access and focus in the management of hepatitis C**

Since the publication of the October 2, 2012 decree related to medical and economic missions of HAS, a medico-economic assessment is required for each listing or relisting to the reimbursement list of health products thenceforth industrial claims a major, important or moderate ASMR and significant impact on Health Insurance expenditures (> 20 million €). Efficiency is now a new criterion on pricing of health products. In order to measure the impact of medico-economic assessment in drugs market access, an analysis was conducted on products evaluated by CEESP. The study showed that prices negotiated between companies and CEPS have been reduced from 4 to 40% compared with initially requested prices. The largest price decreases were focused on new drugs for treatment of hepatitis C because of the significant economic burden despite acceptable levels of ICER. Due to the recent introduction of medico-economic assessment in health products market access, uncertainty concerning his weight compared with other pricing criteria and lack of transparency on net prices after rebates, it remains today difficult to assess the real impact of medico-economic assessment.

---

**MOTS-CLES** : évaluation médico-économique, efficacité, prix, médicament, hépatite C, dépenses de santé, impact budgétaire

---

## **INTITULE et ADRESSE de L'UFR ou du laboratoire :**

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex