

Évaluation médico-économique des produits de santé : état des lieux et pistes de réflexion pour préciser sa place dans les négociations de prix

Alexandre Drezet

▶ **To cite this version:**

Alexandre Drezet. Évaluation médico-économique des produits de santé : état des lieux et pistes de réflexion pour préciser sa place dans les négociations de prix. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01502909

HAL Id: dumas-01502909

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01502909

Submitted on 6 Apr 2017

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.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE

Soutenu le 20 Janvier 2017

Par M. Alexandre DREZET
Né le 16 Janvier 1990 à Besançon

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE : ETAT DES LIEUX ET PISTES DE REFLEXION POUR PRECISER SA PLACE DANS LES NEGOCIATIONS DE PRIX.

Directeur de thèse : Mme RUMEAU-PICHON Catherine

----oOo----

JURY :

Président : Pr. LACARELLE Bruno, Professeur d'Aix-Marseille Université

Membres : Pr BORGET Isabelle, Maître de conférences de l'Université Paris-Sud
Mme RUMEAU-PICHON Catherine, Chef de service du SEESP (HAS)
Dr DAHAN Muriel, Directrice des recommandations et du médicament (INCa)
Dr. DEBEURET Christine, Pharmacien hospitalier
Dr. COGNET Magali, Chef de projet du SEESP (HAS)

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE

Soutenu le 20 Janvier 2017

Par M. Alexandre DREZET
Né le 16 Janvier 1990 à Besançon

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE : ETAT DES LIEUX ET PISTES DE REFLEXION POUR PRECISER SA PLACE DANS LES NEGOCIATIONS DE PRIX.

Directeur de thèse : Mme RUMEAU-PICHON Catherine

----oOo----

JURY :

Président : Pr. LACARELLE Bruno, Professeur d'Aix-Marseille Université

Membres : Pr BORGET Isabelle, Maître de conférences de l'Université Paris-Sud
Mme RUMEAU-PICHON Catherine, Chef de service du SEESP (HAS)
Dr DAHAN Muriel, Directrice des recommandations et du médicament (INCa)
Dr. DEBEURET Christine, Pharmacien hospitalier
Dr. COGNET Magali, Chef de projet du SEESP (HAS)

Faculté de Pharmacie
Aix+Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité :	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1er décembre 2015

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS »

" Aujourd'hui les gens connaissent le prix de tout mais la valeur de rien."

Oscar Wilde
1854-1900

Remerciements

En préambule, je tiens à adresser mes premiers remerciements aux personnes ci-dessous désignées qui par leur expertise, ont accepté de juger de la pertinence de ce travail.

A Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse ; je tiens personnellement à vous remercier pour votre disponibilité durant ces années d'internat où nous avons eu le temps d'échanger sur mes souhaits et volontés de formation. Votre soutien m'a permis d'y accéder et je vous en suis pleinement reconnaissant.

A Madame Catherine RUMEAU-PICHON,

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre accueil et pour m'avoir permis de réaliser ce travail au sein du Service Evaluation Economique et Santé Publique. Mon passage au sein de votre service m'a permis d'acquérir de nouvelles compétences qui me seront essentielles dans la poursuite de mon activité professionnelle. Je vous en suis entièrement reconnaissant.

A Madame le Docteur Isabelle BORGET,

Je vous suis sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de juger de la qualité de ce travail en étant membre de ce jury de thèse. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Muriel DAHAN,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Nos échanges et votre soutien précieux quant aux opportunités qui seront peut-être miennes en avril prochain m'ont été d'une aide certaine. Un sincère et grand merci.

A Madame le Docteur Christine DEBEURET,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et pour votre accueil au sein du Service Central des Opérations Pharmaceutiques. Votre disponibilité, votre dévouement et votre engagement au quotidien continueront d'être un moteur pour ces quelques mois d'internat qu'il me reste. Je tiens à vous témoigner toute ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée et pour m'avoir permis d'être impliqué dans des sujets dépassant le cadre de mes fonctions d'interne.

A Madame le Docteur Magali COGNET,

Je te remercie pour ton professionnalisme, ton dynamisme et ta spontanéité. Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans tes précieux conseils qui m'ont permis d'enrichir ma réflexion.

Au terme de ces années de travail, ce n'est sans émotion que je souhaite remercier les personnes qui m'ont permis d'être ce que je suis devenu et qui, je l'espère, continueront de m'accompagner dans les prochaines années.

A mes parents,

Sans vous, je n'en serai vraisemblablement pas là. Ce travail est la concrétisation de la confiance, de l'affection et de la patience que vous m'avez consacrées pendant ces années. La tendresse, la confiance, le désir de bien faire ont bercé mon enfance. Mon luxe était et continue d'être celui-ci et je ne vous en remercierai jamais assez.

A mes frères et grands-parents,

Malgré les distances plus ou moins longues nous séparant, merci à tous pour votre soutien qui a été indéfectible tout au long de ces années d'étude.

A Anne-Line,

Toi seule connais les sacrifices, l'exigence de ce chemin que nous avons parcouru ensemble. Par ce que tu en as constitué le socle, par ce que tu as été d'un soutien et d'un engagement sans pareil, nous avons, chacun indépendamment mais non sans consentement mutuel, trouvé notre voie professionnelle qui s'est harmonieusement construite en parallèle de notre vie de couple. Rien ne compte plus à mes yeux que notre épanouissement tant est qu'il soit partagé.

A mon oncle et parrain,

Merci de m'avoir conseillé et d'avoir été présent dans les moments difficiles. Ton soutien parmi d'autres m'a permis de rebondir.

A l'équipe Market Access de Novartis,

Ils resteront mes débuts en économie de la santé. Je vous remercie de m'avoir donné goût à cette discipline passionnante. Vous m'avez fait confiance à un moment où l'assurance me manquait et je vous en suis aujourd'hui reconnaissant.

Aux membres du Service Evaluation Economique et Santé Publique,

Je souhaite remercier Olivier pour nos échanges et ses conseils ainsi que les chefs de projet avec qui j'ai pris plaisir à travailler.

Aux membres du Service Central des Opérations Pharmaceutiques,

Un grand merci à l'équipe médicament (Aurélie, Bernadette, Christine et Lionel) pour leur accueil. Je tiens à remercier tout particulièrement le Dr Marc LAMBERT, Chef de service, pour ses conseils et pour m'avoir permis de travailler sur des projets transversaux.

A mes amis,

Aux syndicalistes de la FNSIP-BM (Thomas, Mickael, Clément, Véronique), aux amateurs de gastronomie française (Nicolas, Thomas, Mickael, Clément, ...), à mes co-internes (Nicolas,

Laurent, Etty…), et amis du master de Sciences Po (Alexandre, Denis...), à mes amis d'enfance et d'aujourd'hui, je vous remercie tous pour vos échanges et votre sympathie qui ont rythmé ces dernières années. J'espère vous rendre ce que vous me donnez au quotidien.

Aux relecteurs,

Aux oubliés, tant est qu'il y en ait,

Je tiens également à remercier les hypothétiques courageux qui liront ce travail. J'espère qu'ils y trouveront un certain intérêt et qu'ils me pardonneront les manques et éventuelles largesses.

Table des matières

Liste des figures 16

Liste des tableaux 18

Liste des abréviations 19

Introduction 22

I. L'évaluation scientifique des produits de santé conditionne leur prise en charge et leur niveau de prix 24

I.1 L'évaluation et l'accès au marché des produits de santé en France fait intervenir différentes instances publiques aux fonctions bien distinctes 24

I.1.1 Les procédures d'évaluation pour la prise en charge des médicaments sont bien définis juridiquement 24

I.1.2 Le remboursement des dispositifs médicaux est issu de dispositions législatives communautaires plus récentes et dépend de leur utilisation en pratique courante 33

I.1.3 Les évaluations de la HAS sont transmises à des instances décisionnelles identifiées en charge de la fixation du taux de remboursement et du prix 37

I.1.4 L'évaluation médico-économique, nouvel outil informationnel pour les négociations de prix du CEPS 37

I.2 La médico-économie : une nouvelle discipline évaluative pour l'aide à la décision publique 39

I.2.1 De la description macroéconomique du « marché santé » à l'évaluation médico-économique 39

I.2.2 L'évaluation de l'efficience comme indicateur de la performance économique des produits de santé 40

I.2.3 L'analyse d'impact budgétaire comme indicateur de la soutenabilité financière de la prise en charge des produits de santé innovants 45

I.3 La construction du prix des produits de santé repose juridiquement sur des critères non exclusifs d'évaluation, de concurrence et de volumétrie 46

II. La politique conventionnelle : compromis essentiel entre finances publiques et maximisation du profit industriel 49

II.1 Une nécessité de régulation des dépenses de santé qui inclut celles relatives aux produits de santé 49

II.1.1 Un environnement économique contraint renforcé du déficit conjoncturel de la crise financière de 2008 49

II.1.2 La maîtrise des dépenses comme instrument principal de la résorption des déficits publics 52

II.1.3 Les outils macroéconomiques de régulation financière sont hétérogènes et dépendent des produits de santé concernés 54

II.2 L'accord cadre LEEM-CEPS, « feuille de route » de la politique conventionnelle 56

II.2.1 De la préférence conventionnelle… 56

II.2.2 …Aux effets constatés 60

III. Etude de cas : la définition de valeurs de référence à partir des décisions antérieures peut-elle être un levier pour rationaliser les décisions futures ? 62

III.1 Objectifs et finalités 62

III.2 Méthodes 62

III.3 Résultats et discussion 64

III.3.1 Des baisses de prix hétérogènes dont l'effectif des produits considérés ne permet pas d'en faire ressortir les déterminants 64

III.3.2 Des valeurs de RDCR hétérogènes qui ne permettent pas d'en définir des seuils d'efficience 66

III.3.3 Le concept de frontière d'efficience comme rationalisation des coûts d'acquisition de l'innovation thérapeutique 69

III.3.4 Une présentation linéaire qui pourrait renforcer la place de l'efficience dans les négociations de prix 72

III.3.5 Certaines demandes récentes impliquent explicitement l'efficience 73

III.3.6 L'usage d'une valeur seuil en France : outil d'information ou de décision ? 74

IV. De nouvelles solutions pour financer l'innovation 75

IV.1 Les postulats d'un besoin de changement 75

IV.2 La performance économique comme solution potentielle 77

IV.3 La LFSS 2017 a fait le choix de sanctuariser le financement de l'innovation thérapeutique 78

Conclusion 79

Bibliographie 80

Annexes 85

Liste des figures

Figure 1 : Procédure d'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (Source : ANSM/EMA) 25

Figure 2 : Répartition des SMR (à gauche) et ASMR (à droite) attribués en 2014 et 2015 pour les demandes d'inscription ou d'extension d'indication de spécialités pharmaceutiques (Source : Rapport d'activité HAS 2014 et 2015) 28

Figure 3 : Modes de financement des médicaments dans les établissements financés par la T2A (Source : Rapport IGAS MOREL/DUHAMEL N°RM2012-044P) 29

Figure 4 : Evolution par Unité Commune de Dispensation (UCD) des médicaments de la liste en sus de 2005 à 2012 (Source : DSS) 31

Figure 5 : Répartition des SA/SR (à gauche) et ASA/ASR (à droite) attribués en 2014 et 2015 (Source : Rapport d'activité HAS 2014 et 2015) 35

Figure 6 : Construction de la frontière d'efficience 42

Figure 7 : Analyses de sensibilité déterministes – Diagramme de Tornado (Source : Avis d'efficience Xolair® 150 mg rendu par la CEESP le 25 novembre 2014) 43

Figure 8 : Analyses de sensibilité probabilistes – Nuage de points (à gauche) et courbe d'acceptabilité (à droite) (Source : Avis d'efficience Xolair® 150 mg rendu par la CEESP le 25 novembre 2014) 44

Figure 9 : Niveau de réserve émis par la CEESP pour les 39 dossiers déposés par les industriels (Source : SEESP- Date cut-off : 31 /01/2016) 44

Figure 10 : Contributions à la croissance en valeur de la CSBM et évolution du PIB (Source : DREES/INSEE) 50

Figure 11 : Dépenses de protection sociale (à gauche), ONDAM constaté (au centre) et écarts à l'ONDAM (à droite) pour l'exercice 2015 (Source : Les comptes de la sécurité sociale – Résultats 2015) 51

Figure 12 : Evolution du déficit en milliards d'euros du régime général de l'assurance maladie entre 2006 et 2015 (branche maladie) (Source : Les comptes de la sécurité sociale – Résultats 2015, Prévisions 2016 et 2017) 52

Figure 13 : Présentation des économies sur l'ONDAM 2016 en millions d'€ (Source : PLFSS 2016 - Annexe 9) 53

Figure 14 : Principales conclusions de l'évaluation médico-économique au regard des dispositions de l'accord-cadre LEEM-CEPS du 31/12/2015 (Source : CEESP) 60

Figure 15 : Diminution du prix facial sollicité (PFHT) au terme des négociations par aires thérapeutiques 64

Figure 16 : Valeur des RDCR des produits disposant d'un prix négocié avec le CEPS au 01/09/2016 67

Figure 17 : Pourcentage de variation du RDCR en fonction de la baisse de prix sollicité (PPTTC) 68

Figure 18 : Valeur des RDCR des 4 NAAD disposant d'un prix négocié avec le CEPS au 01/09/2016 69

Figure 19 : Utilisation de la frontière d'efficience pour une décision de prix (Source : IQWIG, General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Cost, 2009) *70*

Figure 20 : Baisse de prix à consentir pour diminuer le prix selon la méthode d'arbitrage de l'IQWIG (exemple 1) *71*

Figure 21 : Baisse de prix à consentir pour diminuer le prix selon la méthode d'arbitrage de l'IQWIG (exemple 2) *71*

Figure 22 : Expression du niveau d'efficience en fonction du prix sollicité *73*

Liste des tableaux

Tableau I : Taux de remboursement et niveau de SMR (Source : articles R.163-3, R.163-18 et R.322-2 du CSS) *27*

Tableau II : Niveau d'ASMR et fondement de la décision (Source : article R.163-18 du CSS) *27*

Tableau III : Critères d'inscription sur la liste en sus (Source : Décret no2016-349 publié au JORF le 25 mars 2016) *30*

Tableau IV : Scénarii proposés par la mission de D.POLTON (Source : Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments – D.POLTON) *33*

Tableau V : Différence entre l'analyse d'impact budgétaire et l'évaluation de l'efficience (Source : Guide méthodologique – L'analyse d'impact budgétaire, SEESP) *46*

Tableau VI : Régulation du CAHT observé au titre du taux L (Source : article L.138-10 du CSS) *54*

Tableau VII : Outils de la régulation dans le domaine du médicament et du dispositif médical (Source : Adapté du rapport de l'IGAS MOREL/KIOUR N°RM2010-154P) *56*

Tableau VIII : Exonération des médicaments au titre du taux L s'étant vus reconnaître une ASMR I à IV (Source : Accord-cadre LEEM-CEPS du 31/12/2015) *57*

Tableau IX : Contribution redevable par les industriels commercialisant des traitements de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (Source : Accord-cadre LEEM-CEPS du 31/12/2015) *58*

Tableau X : Contribution du CEPS à l'équilibre des comptes de l'AMO en millions d'euros (Source : Rapport d'activité du CEPS) *61*

Tableau XI : Analyses descriptives des baisses de prix observées en fonction des variables qualitatives considérées dans la définition des tarifs de médicament *65*

Tableau XII : Analyses descriptives des baisses de prix observées en fonction des variables quantitatives considérées dans la définition des tarifs de médicament *65*

Tableau XIII : RDCR obtenu par implémentation du prix facial obtenu dans les données d'entrée des modèles d'efficience et pourcentage de variation par rapport au RDCR initial *67*

Tableau XIV : Scénarii proposés afin de limiter le prix des médicaments (Source : KCE – Scénarios futurs pour le développement des médicaments et la fixation de leurs prix) *75*

Liste des abréviations

ACE : Analyse Coût-Efficacité
ACU : Analyse Coût-Utilité
AIB : Analyse d'Impact Budgétaire
AME : Aide Médicale d'Etat
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMO : Assurance Maladie Obligatoire
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASA : Amélioration du Service Attendu
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ASR : Amélioration du Service Rendu
ARS : Agence Régionale de Santé
ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAHT : Chiffre d'Affaires Hors Taxes
CBUMPP : Contrat de Bon Usage des Médicaments, Produits et Prestations
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CCP Certificat Complémentaire de Protection
CE : Commission Européenne
CEESP : Commission Evaluation Economique et Santé Publique
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*
CME : Commission Médicale d'Etablissement
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNEDIMTS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CPOM : Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens
CSBM : Consommation de Soins et Biens Médicaux
CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé
CSP : Code de la Santé Publique
CSS : Code de la Sécurité Sociale
CSG : Contribution Sociale Généralisée
CT : Commission de la Transparence
CTJ : Coût de Traitement Journalier
DCI : Dénomination Commune Internationale
DM : Dispositif(s) Médical(aux)
DMIA : Dispositif(s) Médical(aux) Implantable(s) Actif(s)
DMDIV : Dispositif(s) Médical(aux) de Diagnostic In Vitro
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DSS : Direction de la Sécurité Sociale
EMA : *European Medicines Agency*

FIR : Fonds d'Intervention Régional
GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GHM : Groupe Homogène de Malades
GHS : Groupe Homogène de Séjours
GHT : Groupe Homogène de Tarifs
HAD : Hospitalisation A Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HCAAM : Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie
ICER : *Incremental Cost Effectiveness Ratio*
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IGWIG : *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
INCa : Institut National du Cancer
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
ISP : Intérêt de Santé Publique
ITR : Index Thérapeutique Relatif
JORF : Journal Officiel de la République Française
KCE : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
KPI : *Key Performance Indicator*
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique
MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
MIGAC : Mission d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
MSA : Mutualité Sociale Agricole
MTI-PP : Médicament(s) de Thérapie Innovante Préparé(s) Ponctuellement
NAAD : Nouveaux Antiviraux d'Action Directe
NHS : *National Health Service*
NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*
ODMCOO : Objectif de Dépenses en Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie
ONDAM : Objectif National de Dépense d'Assurance Maladie
PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes
PIB : Produit Intérieur Brut
PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PLV : Prix Limite de Vente
PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises
PTT : Protocole(s) Thérapeutique(s) Temporaire(s)
QALY : *Quality Adjusted Life Year*
RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultat
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
RSI : Régime Social des Indépendants
SA : Service Attendu
SEESP : Service Evaluation Economique et Santé Publique
SMR : Service Médical Rendu

SNS :	Stratégie Nationale de Santé
SR :	Service Rendu
SS :	Sécurité Sociale
T2A :	Tarification A l'Activité
TFR :	Tarif Forfaitaire de Responsabilité
UCD :	Unité Commune de Dispensation
UE :	Union Européenne
UNCAM :	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VTR :	Valeur Thérapeutique Relative

Introduction

Afin de se tenir aux exigences d'une contrainte budgétaire forte et de maîtriser les coûts d'une innovation en santé toujours plus consommatrice en ressources, les dispositions législatives votées ces dernières années ont visé à accroître l'utilisation du calcul économique dans les processus de décision en santé. En sus des mesures cumulatives d'ordre comptable issues des lois de financement de la sécurité sociale successives, l'introduction récente de l'évaluation médico-économique s'inscrit spécifiquement dans cette dynamique et concoure à aviser le décideur public sur l'efficience comparée de stratégie de soins. Son périmètre étant principalement restreint aux produits de santé dans le cadre de leur inscription au remboursement, l'évaluation médico-économique est devenue un impératif juridique pour toute thérapeutique revendiquant un progrès incrémental *a minima* modéré (Amélioration du Service Médical Rendu I à III) et dont le coût est susceptible de peser sur les dépenses des régimes d'assurance maladie obligatoire (plus de 20 millions d'euros en deuxième année de commercialisation ou constatés dans le cadre d'une réinscription au remboursement). Comme en dispose explicitement la loi, ces résultats sont, le cas échéant, pris en compte dans la construction du prix des médicaments (fixation initiale et révisions de prix ultérieures).

En complément de l'évaluation médico-scientifique assurée par la Commission de la Transparence, l'évaluation médico-économique des produits concernés est sous la responsabilité de la Commission Evaluation Economique et Santé Publique qui, par appréciation de la portée scientifique des dossiers transmis par les industriels, émet des conclusions quant à l'efficience de l'intervention évaluée. Lorsque cette dernière est plus efficace mais également plus coûteuse, l'interprétation du ratio différentiel coût-résultat nécessite de porter un jugement de valeur sur son acceptabilité qui, en France, n'est pas spécifiée *stricto sensu* par une valeur de référence – seuil monétaire limite – au-delà de laquelle le produit n'est plus considéré comme efficient. Bien que d'autres considérations soient prises en compte dans les négociations tarifaires des produits de santé, l'absence de seuil de référence limite l'implication des résultats médico-économiques dans les processus d'arbitrage de prix ; ces résultats étant principalement cantonnés aux garanties de prix européens comme en dispose l'accord sectoriel en vigueur. La Commission ne dispose donc pas de l'assise juridique lui permettant de porter un jugement sur le caractère excessif ou non du ratio différentiel coût-résultat du produit de santé examiné.

L'évaluation des décisions antérieures permettrait ainsi de structurer la place des résultats médico-économiques dans celles qui se profilent. Comme recommandé par l'Inspection Générale des Affaires Sociales, la tenue d'un répertoire de valeurs de ratio différentiel coût-résultat tenant compte des prix faciaux négociés pourrait témoigner d'un décrochage de la valeur du ratio d'un nouvel accédant au marché (valeur plus importante que celles des stratégies antérieurement évaluées). Ce répertoire

permettrait vraisemblablement de faire émerger des valeurs de référence qui pourraient entraîner des ajustements plus concrets, plus transparents et dont les conséquences seraient moins sujettes aux polémiques. Ainsi, ces valeurs obtenues pourraient constituer une option particulièrement efficace quant à l'inflation des prix de l'innovation. Adossée à cette logique d'ancrage de l'efficience au cœur de la décision publique, la mise à disposition d'une liaison directe entre niveau de prix et niveau d'efficience permettrait au décideur d'apprécier *a priori* la portée de ses décisions en termes de résultats médico-économiques.

Il est nécessaire de convenir que si la finalité de l'évaluation médico-économique n'est pas mieux établie, un risque pèse sur son intégration pleine et entière au processus décisionnel alors qu'elle pourrait définir les fondements d'un nouveau modèle de financement des produits de santé innovants qui passerait d'une rémunération assise sur les volumes de vente à celle, plus légitime, d'une rémunération de leur valeur ajoutée.

Ce travail qui reprendra successivement ces notions se décline autour de quatre axes qui traiteront successivement :

- Du cadre structurant l'évaluation des produits de santé et des décisions de remboursement et de prix qui en adviennent ;
- De l'environnement extrinsèque (relatif aux politiques publiques de santé) et intrinsèque (spécifique aux produits de santé) visant à concilier maîtrise du budget public et impératif de rentabilité industrielle ;
- D'un travail expérimental cherchant à établir des valeurs de référence et disposant de nouvelles techniques concourant à optimiser l'utilisation de l'outil économique ;
- De l'émergence de nouveaux modèles de financement de l'innovation où l'efficience pourrait occuper une place plus conséquente.

I. L'évaluation scientifique des produits de santé conditionne leur prise en charge et leur niveau de prix

I.1 L'évaluation et l'accès au marché des produits de santé en France fait intervenir différentes instances publiques aux fonctions bien distinctes

I.1.1 Les procédures d'évaluation pour la prise en charge des médicaments sont bien définis juridiquement

I.1.1.1 Un cadre général qui se singularise par une prise en charge des médicaments différenciée entre les soins ambulatoires et le secteur hospitalier

Comme le dispose l'article L.5111-1 du Code de Santé Publique (CSP), « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* »[1]. Cette définition est commune à l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne (UE) car elle résulte de la transposition en droit français de la Directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2011, elle-même modifiée par la Directive communautaire 2004/27/CE du 31 mars 2004[2,3].

En conformité avec l'article L.5121-8 du CSP (procédure nationale) et les dernières Directives susciteés (procédure communautaire) et ne considérant que les médicaments de médecine humaine, la mise sur le marché d'un nouveau médicament est conditionnée par la délivrance préalable d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) accordée soit par la direction de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) après avis de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque, soit par la Commission Européenne[a] (CE) après avis du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) – Comité des médicaments à usage humain – de l'*European Medicines Agency* (EMA) – Agence européenne des médicaments – (*cf.* Figure 1). Cette autorisation dispose d'une période de validité initiale de 5 ans qui peut être renouvelée sans limitation de durée à la demande du titulaire des droits d'exploitation[b]. La délivrance ou le renouvellement d'une

[a] *La Commission Européenne est la branche exécutive de l'UE chargée d'élaborer des propositions législatives et de mettre en œuvre les décisions du Parlement européen et du Conseil de l'UE. Elle veille à la bonne application des politiques et exécute le budget de l'UE.*

[b] *Au titre des procédures communautaires, lorsque le médicament concerné répond à des besoins non couverts, l'AMM octroyée peut être « conditionnelle » et sa période de validité est ramenée à 1 an. L'EMA fait état des obligations qui s'imposent au titulaire de l'AMM et du calendrier pour y répondre.*

AMM atteste d'une évaluation du rapport bénéfice/risque (ou rapport efficacité/tolérance) favorable quant à l'utilisation thérapeutique du médicament[2–5].

A titre dérogatoire en France, l'AMM peut être précédée d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative ou de cohorte délivrée par l'ANSM conformément à l'article L.5121-12 du CSP[6]. Ce dispositif est une spécificité nationale d'accès aux traitements innovants héritée de la mise à disposition précoce des trithérapies antivirales dans les années 1990[7]. Si ces ATU engagent des coûts dont le montant est librement fixé par l'industriel (peuvent être fournis à titre gracieux), leur prise en charge est alors intégralement assurée par une dotation forfaitaire spécifique allouée aux établissements hospitaliers et prévue à l'article L.162-22-13 du Code de Sécurité Sociale (CSS)[8]. Cet éventuel financement au titre des Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation (MERRI)[c] s'arrête à la date de d'inscription de ces médicaments au remboursement[9].

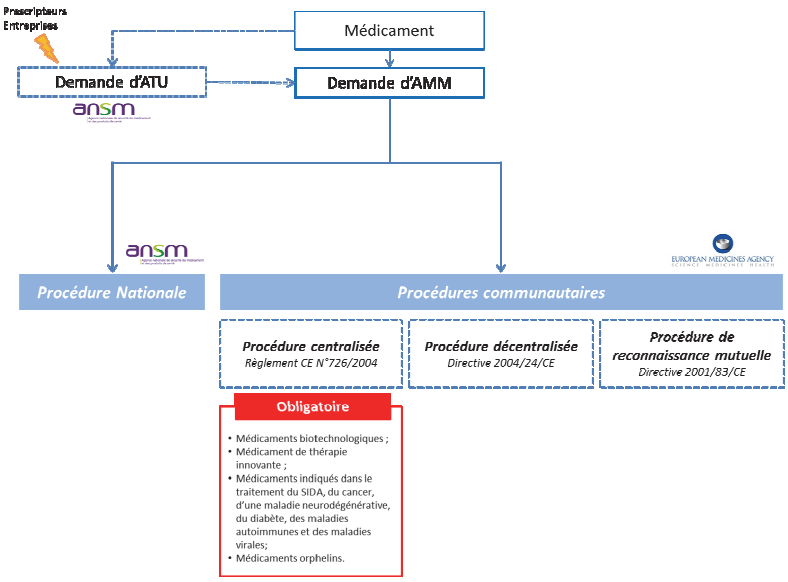


Figure 1 : Procédure d'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (Source : ANSM/EMA)

Face à l'augmentation des prescriptions non conformes à l'AMM, le législateur a complété les champs réglementaires existant en France (AMM, ATU) par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Par cette dernière, il a introduit la possibilité d'encadrer les prescriptions hors AMM en objectivant leur intérêt thérapeutique par des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)[d-10]. Ces RTU sont élaborées par l'ANSM pour une période renouvelable ne pouvant excéder 3 ans. La prise en charge de ces RTU se fait selon des dispositions dérogatoires prévues à l'article L.162-17-2-1 du CSS[11].

[c] *Les MERRI constituent l'une des trois sous-enveloppes des Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC), dotation globale fixée chaque année par l'Etat (et non par le Parlement) et permettant d'assurer le financement des missions ne constituant pas des activités productrices de soins quantifiables financées par la Tarification A l'Activité (T2A).*

[d] *Au 01/09/2016, seules 13 Dénominations Communes Internationales (DCI) disposent d'une RTU validée par l'ANSM. Depuis sa mise en application, le dispositif est très peu utilisé.*

En dehors des dispositifs dérogatoires sus-cités, une fois l'AMM obtenue, l'intégration du ou des médicaments au panier de soins remboursables par l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) est laissée à l'initiative du laboratoire exploitant qui, le cas échéant, sollicite une inscription du (ou des) produit(s) concerné(s) sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (article L.162-17 du code de CSS) et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (article L.5123-2 du CSP)[12,13]. Ces demandes d'inscription sont évaluées scientifiquement par la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui évalue, indication par indication, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Une appréciation de ces critères est rendue pour chaque indication de chaque spécialité pharmaceutique et reprise dans un avis qui se veut informatif auprès des pouvoirs publics concernés[e-14].

Le SMR, dont les composantes intégrant son appréciation sont énoncées à l'article R.163-3 du CSS, doit ainsi *« prendre en compte :*

- *L'efficacité et les effets indésirables du médicament ;*
- *Sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;*
- *La gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;*
- *Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ;*
- *Son intérêt pour la santé publique. »*[f-15]

La législation par l'intermédiaire des articles R.163-3 et R.163-18 du CSS a défini quatre niveaux de SMR spécifiant la participation des assurés (financée soit par les organismes complémentaires soit directement par les patients – « reste à charge ») et par différence celle des régimes obligatoires d'assurance maladie[g-15,16]. On distingue ainsi les SMR majeur ou important, modéré, faible et insuffisant correspondant à un taux respectif de prise en charge par la Sécurité Sociale (SS) de 65%, 30%, 15% et 0%[h] (*cf.* Tableau I).

Au titre de l'article R.322-2 du CSS, la participation de l'assuré est supprimée pour les *« médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux »*[17] ; la participation de la SS est alors de

[e] *L'article L.161-37 du CSS précise l'ensemble des missions de la CT dont la première est de rendre un avis aux Ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur les demandes d'inscription et de renouvellement des médicaments.*

[f] *Il est spécifié à l'alinéa 2 de l'article R.163-3 que les spécialités génériques sont présumées remplir les conditions relatives à l'appréciation du SMR.*

[g] *L'article R.163-18 du CSS définit les niveaux de SMR majeur ou important, modéré et faible et l'article R.163-3 du CSS définit le niveau de SMR insuffisant.*

[h] *Ces taux sont fixés par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui a retenu les valeurs centrales des fourchettes de remboursement définies par décret.*

100%. A noter que ce critère d'évaluation est sujet à modification par la mise à disposition de nouvelles données ou par l'apparition d'alternatives thérapeutiques reconnues comme plus efficaces[i].

Tableau I : Taux de remboursement et niveau de SMR (Source : articles R.163-3, R.163-18 et R.322-2 du CSS)

Taux de remboursement	Catégories de médicaments
100%	Médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux quel que soit le niveau de SMR
65%	SMR important
30%	SMR modéré
15%	SMR faible
Non pris en charge	SMR insuffisant

Au 2° de ce même article R.163-18, l'ASMR est définie comme un critère comparatif visant à positionner le médicament au sein de ceux déjà existants au regard de leurs rapports bénéfice/risque respectifs[j]. L'ASMR factualise et quantifie le progrès thérapeutique qu'il échelonne sur 5 niveaux ; on distingue ainsi les ASMR majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) et inexistante (V) (*cf.* Tableau II). Comme le prévoit la loi, cette comparaison doit se faire, sauf incapacité, avec « *les médicaments inscrits venant en premiers par le nombre de journées de traitement, avec le médicament de cette classe dont le coût du traitement est le moins élevé et avec le dernier médicament inscrit dans la même classe ; le cas échéant, cette comparaison porte sur les médicaments à même visée thérapeutique* »[16].

Tableau II : Niveau d'ASMR et fondement de la décision (Source : article R.163-18 du CSS)

ASMR	Libellé d'ASMR	Rationnel de décision
I	Majeure	Progrès thérapeutique majeur
II	Importante	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et de réduction des effets indésirables
III	Modérée	Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou réduction des effets indésirables
IV	Mineure	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou réduction des effets indésirables
V	Inexistant	Pas d'Amélioration du service médical rendu devenue « Amélioration du service médical rendu inexistante »

[i] *Pour les médicaments remboursés aux assurés sociaux, le SMR est systématiquement révisé lors des procédures de réinscription quinquennales. Des réévaluations de produits ou de classes peuvent également être réalisées sur demande du laboratoire, sur saisine du Ministère ou sur l'initiative de la HAS elle-même.*

[j] *L'évaluation de l'ASMR intervient après évaluation du SMR uniquement si celui-ci n'est pas qualifié d'insuffisant.*

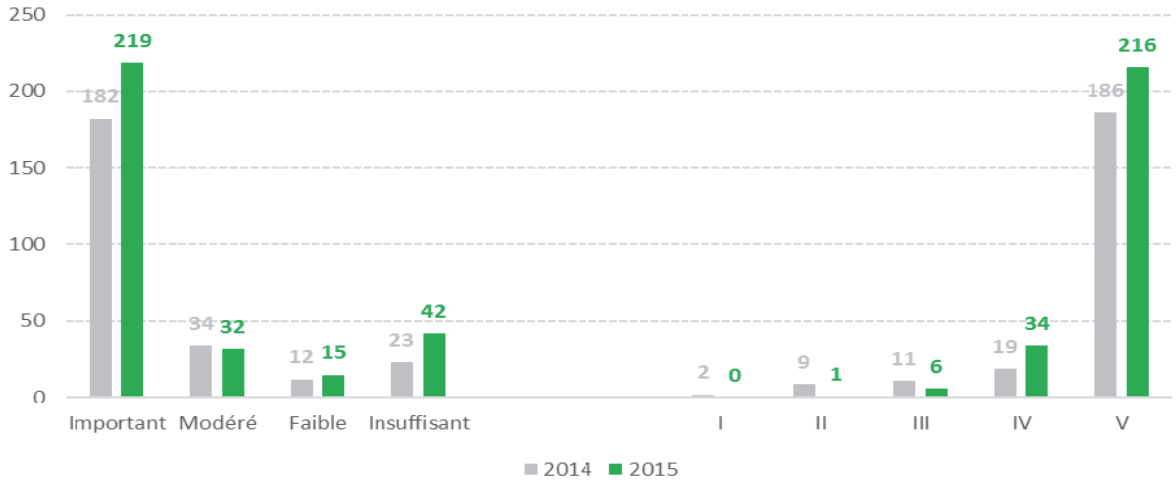


Figure 2 : Répartition des SMR (à gauche) et ASMR (à droite) attribués en 2014 et 2015 pour les demandes d'inscription ou d'extension d'indication de spécialités pharmaceutiques (Source : Rapport d'activité HAS 2014 et 2015)

On observe simultanément une augmentation du nombre de SMR importants et insuffisants attribués entre 2014 et 2015. Dans le même temps, les produits pour lesquels la CT a reconnu une forte valeur ajoutée incrémentale (ASMR I, II, III) sont en diminution entre ces deux exercices. L'association d'une prédominance d'attribution de SMR importants et d'ASMR V laisse entrevoir les contours d'un marché à haut niveau de remboursement et à faible progrès incrémental (« mass market »).

Alors que l'inscription sur la liste agréée aux collectivités et divers services publics n'est pas expressément limitée dans le temps, l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est valable pour une durée maximale de 5 ans. Une réinscription quinquennale est alors de mise pour proroger la prise en charge du médicament par la solidarité nationale (peu de diminution du panier de soins remboursable car le maintien du SMR est prononcé dans 90% des cas). L'inscription sur les listes précédemment citées est laissée à la discrétion du Ministre de la santé qui fixe par arrêté les médicaments qui y sont éligibles après avoir pris connaissance de l'avis de la CT. Malgré le fait que ces deux listes soient juridiquement distinctes, le Conseil d'Etat a précisé que l'inscription d'une spécialité sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux permettait l'inscription de droit sur la liste agréée aux collectivités et divers services publics mais que sa réciproque n'est pas vraie. De même, le Conseil d'Etat a statué au contentieux que la radiation d'une spécialité de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux n'entraînait pas mécaniquement sa radiation de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics[18].

I.1.1.2 Des dispositions dérogatoires spécifiques à l'innovation et aux conditions de délivrance des médicaments

Depuis l'instauration de la Tarification à l'Activité (T2A) en 2005, la règle générale veut que le financement des médicaments dans les établissements de soins soit assuré au titre des tarifs des prestations hospitalières afférents au Groupe Homogène de Séjour (GHS)[19]. Ces GHS correspondent à

un tarif forfaitaire de remboursement par l'assurance maladie couvrant la totalité des charges de l'établissement pour un motif d'hospitalisation donné. Ces tarifs sont réévalués annuellement et tiennent compte des coûts de production qui proviennent de l'Echelle Nationale des Coûts à méthodologie Commune[k] (ENCC). L'ENCC est néanmoins qu'un élément de la construction tarifaire étant donné que la somme de l'activité en volume pour tous les GHS ne doit pas engendrer une dépense globale supérieure à celle prévue par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS)[20].

Toutefois, en complément du dispositif ATU permettant un accès précoce à l'innovation, un dispositif dérogatoire spécifique au financement des produits innovants et onéreux disposant d'une AMM a été mis en place par l'article L.166-22-7 du CSS. Le tarif de remboursement des GHS ne pouvant couvrir à lui seul les coûts de certains traitements innovants, la création de cette liste a permis de favoriser la diffusion du progrès technique notamment dans la prise en charge de pathologies lourdes (*cf.* Figure 3)[21].

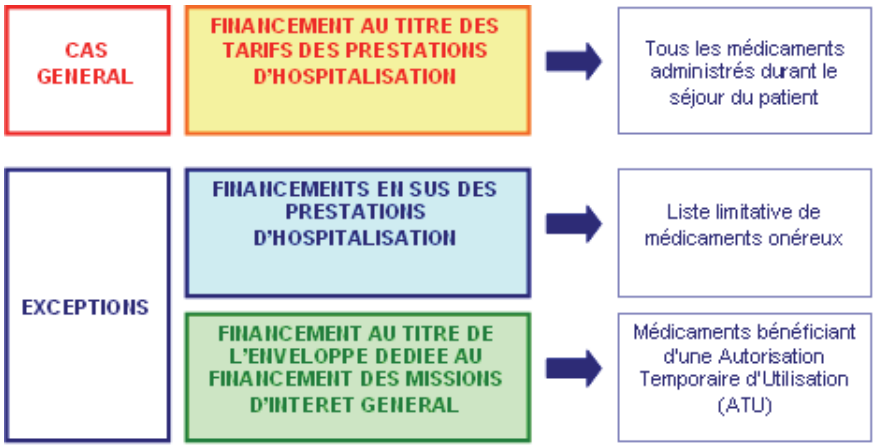


Figure 3 : Modes de financement des médicaments dans les établissements financés par la T2A (Source : Rapport IGAS MOREL/DUHAMEL N°RM2012-044P)

En France, le financement des médicaments innovants (ATU, liste en sus) fait figure d'exception. Leur remboursement en supplément des tarifs de prestations hospitalières s'explique par l'hétérogénéité qu'ils seraient susceptibles d'introduire dans les coûts de séjour.

Initialement, ces spécialités étaient inscrites après avis du Conseil de l'hospitalisation sur la liste dite « *liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation* » appelée plus communément « *liste en sus* ». Le décret du 25 mars 2016 a modifié les modalités d'inscription sur cette liste l'encadrant par des critères spécifiés et transparents qui permettent d'objectiver si l'indication d'un médicament est susceptible d'y être inscrite ou d'en être radiée. Ainsi, pour être inscrit sur la liste en sus les produits doivent justifier d'une utilisation majoritaire à l'hôpital, d'un SMR important, d'une ASMR I à III et que leur coût unitaire dépasse 30% du forfait hospitalier de la

[k] *L'ENCC s'appuie sur un modèle de comptabilité analytique permettant la construction annuelle d'une échelle de coût par Groupe Homogène de Malade (GHM) présenté de manière décomposée par postes de coût. Dernier en date, l'ENCC 2014 est disponible sur le site de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).*

majorité des prestations dans lesquelles ils sont susceptibles d'être administrés. A des fins de cohérence et pour permettre une diffusion large de l'innovation, les produits ayant une ASMR IV peuvent également y prétendre sous réserve de l'obtention d'un Intérêt de Santé Publique (ISP)[1]. De la même manière, les spécialités ayant obtenu une ASMR V et dont le ou les comparateurs sont inscrits sur la liste y sont également ajoutées. Les médicaments génériques et biosimilaires dont la spécialité de référence figure sur la liste en sus sont présumés remplir les exigences posées par le décret et y sont inscrits *de facto*[22,23].

Tableau III : Critères d'inscription sur la liste en sus (Source : Décret n°2016-349 publié au JORF le 25 mars 2016)

L'ensemble des conditions énumérées ci-dessous doit être rempli pour qu'une spécialité soit inscrite sur la liste en sus. La radiation est prononcée si l'une de ces conditions n'est pas remplie ou si la prescription est concentrée à plus de 80% dans les GHS concernés et entraîne des dépenses injustifiées pour l'AMO.

	Objectif
Critère d'utilisation	▪ Utilisation majoritaire à l'hôpital
Critère d'évaluation	▪ SMR majeur ou important ▪ ASMR I, II ou III ▪ ASMR IV avec ISP reconnu
Critère de coûts	▪ > 30% du coût de la majorité des GHS *Les spécialités de la liste en sus étant principalement des chimiothérapies, les GHS 9606 et 9616 respectivement associés au GHM 28Z07Z (« Chimiothérapie pour tumeur en séances ») et 28Z17Z (« chimiothérapie pour affection non tumorale en séances ») font partie des GHS servant de base de comparaison.*
Critère d'équivalence	▪ Comparateurs inscrits sur la liste en sus (ASMR V) ▪ Génériques/Biosimilaires

L'encadrement de l'inscription sur la liste en sus par une critériologie stricte et objective n'est pas sans poser certaines difficultés. La première radiation prononcée - celle de la spécialité Avastin® dans 3 de ces indications - a contraint le Ministère à publier une instruction visant à préciser leur mise en œuvre au sein des établissements de santé. En complément du financement assuré par le tarif des prestations, deux mesures d'accompagnement financier ont été mises en place afin :

- d'assurer une continuité de traitement des patients qui ont bénéficié du traitement Avastin® avant le 31/08/2016 dans le cadre des indications radiées ;
- de permettre la prise en charge d'une sous-population spécifique en raison d'un besoin thérapeutique non couvert par les spécialités actuellement disponibles et pour laquelle Avastin® aurait un intérêt thérapeutique.

[1] *L'ISP apprécie le besoin de santé publique, l'impact du médicament sur la santé de la population et son impact sur l'organisation des soins. Seul un faible nombre de médicaments se voit reconnaître un ISP et ce lorsqu'ils s'adressent à une population cible importante ou à un besoin de santé publique identifié pouvant s'inclure dans des plans nationaux.*

Ainsi des mécanismes dérogatoires continueront vraisemblablement d'exister afin de limiter la perte de chance pour les patients tant pour ceux qui bénéficient déjà du traitement que pour ceux qui sont en impasse thérapeutique[24].

Par ailleurs, cette liste fait l'objet d'un suivi particulier du fait d'une forte dynamique des dépenses qui y sont dorénavant consacrées (+5,1% pour les médicaments pour l'exercice 2015)[25]. La part prise en charge par l'assurance maladie suit le taux applicable aux séjours d'hospitalisation (ticket modérateur de 20% applicable à la prise en charge hospitalière), soit 80% sauf conditions d'exonération particulières. Le remboursement des établissements de santé est intégral lorsqu'ils ont adhéré et respecté les engagements du Contrat de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations (CBUMPP) contractés avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) et l'assurance maladie et dans la limite de 70% en l'absence de contraction ou en cas de non-respect des engagements pris avec ces mêmes instances tutélaires[m]. Pour que les établissements de santé puissent bénéficier du remboursement intégral des spécialités pharmaceutiques de la liste en sus, leur utilisation doit être conforme à l'AMM, aux Protocole(s) Thérapeutique(s) Temporaire(s) (PTT) établi(s) par l'ANSM, la HAS et l'Institut National du Cancer (INCa). Par exception, le prescripteur garde la possibilité d'argumenter sa prescription sur la base des travaux de sociétés savantes ou sur ceux de publications des revues à comité de lecture. En concordance avec cette logique de financement à l'indication, il est spécifié que le remboursement des médicaments de la liste en sus est subordonné à la traçabilité de leur prescription et au suivi de leur consommation[26].

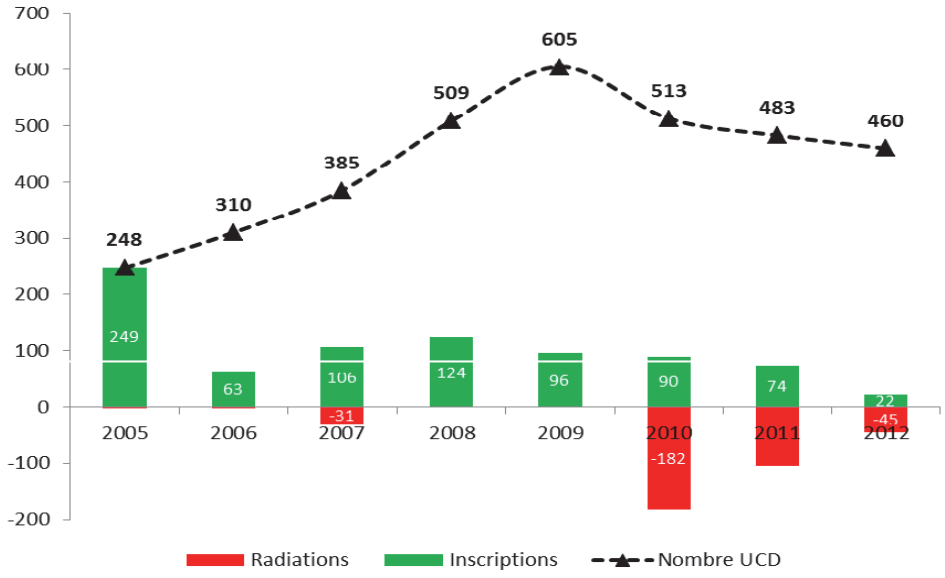


Figure 4 : Evolution par Unité Commune de Dispensation (UCD) des médicaments de la liste en sus de 2005 à 2012 (Source : DSS)

Dans un objectif de maîtrise des dépenses de la liste en sus, les radiations observées à compter de 2009 n'ont permis de contenir que partiellement l'effet inflationniste des dépenses de la liste en sus. Les sorties bien que plus importantes pour les exercices 2010, 2011 et 2012 n'ont pas annihilé les dépenses relatives à l'effet structurel (déplacement des prescriptions pour des médicaments plus efficaces mais également plus onéreux). Les données n'étant pas disponibles entre 2012 et 2015, elles ne sont pas représentées.

[m] *Mis en place en 2005, le CBUMPP est une annexe du Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens (CPOM) signé entre les établissements de santé et l'ARS pour une durée de cinq ans.*

Malgré ces prérequis, les sanctions prévues ne sont que très rarement employées (neuf établissements ont été contraints de décliner un plan d'action visant à corriger des écarts constatés en matière de prescription de molécules onéreuses en 2014)[25,27]. Le Ministère de la Santé a d'ailleurs souligné un essoufflement de l'implication des ARS dans la régulation de la liste en sus[28].

Dans un autre objectif, à des fins d'une meilleure maîtrise de l'utilisation à laquelle ils prétendent, les médicaments disposant d'une AMM ou d'une ATU non reservés à l'usage hospitalier exclusif et qui présentent des contraintes particulières quant à leur distribution, leur dispensation ou leur administration peuvent être rétrocédés à des patients ambulatoires, en application de l'article L.5126-1 du CSP[29]. Pour être rétrocédés, ces médicaments doivent disposer de l'agrément aux collectivités et divers services publics et être inscrits sur une liste positive prévue à l'article L.5126-4 du CSP arrêtée par le Ministre en charge de la santé après avis de l'ANSM (liste dérogatoire de rétrocession hospitalière)[30]. Considérant l'article R.5126-110 du CSP, le remboursement des médicaments inscrits sur cette liste est effectué directement auprès de l'AMO et n'entre pas dans la tarification des prestations hospitalières[31]. Il en résulte que, d'un point de vue purement comptable, les dépenses relatives à l'activité de rétrocession sont intégrées aux dépenses de soins ambulatoires.

Par ailleurs, selon un dispositif similaire à celui existant pour les médicaments de la liste en sus, la restriction de la délivrance des traitements de l'infection chronique au virus de l'hépatite C au périmètre de l'activité de rétrocession a poussé le législateur à introduire un mécanisme d'intéressement pour les établissements délivrant des médicaments rétrocédés à un tarif inférieur à celui indiqué dans les bases de l'Assurance Maladie (article L.162-16-5 du CSS)[n-32].

I.1.1.3 Un système en phase d'évolution

Dans les suites de la crise sanitaire du Mediator®, un rapport d'information du Sénat est le premier à faire état d'une nécessité de changement des principes d'évaluation et d'admission au remboursement des médicaments. Il préconise la suppression du SMR et de substituer la notion de niveau de progrès thérapeutique à celle de l'ASMR[33]. Sur fond de crise sanitaire et sur la base de ces préconisations, la HAS a proposé l'Index Thérapeutique Relatif (ITR), critère composite unique, qui inscrit l'évaluation des médicaments dans une démarche d'emblée comparative. Dans son projet initial, cet ITR à cinq niveaux permettait de rendre une décision sur le taux de remboursement et le niveau de prix du médicament évalué. Une phase de validation rétrospective de 33 médicaments n'a cependant pas permis de valider cette nouvelle méthodologie. Cette phase de test ayant été non conclusive, de nouvelles propositions ont été formulées pour instruire le changement que le système d'évaluation français nécessite[34]. Dans son rapport remis à Marisol TOURAINE en novembre 2015, Dominique

[n] *Cette mesure vise à encourager les établissements de soins dans les négociations des médicaments. La mise en place par l'Assurance Maladie d'une prestation « Ecart rétrocession indemnisable » permet, selon un calcul spécifié, de restituer une partie des économies constatées aux établissements.*

POLTON, propose de réformer l'admission au remboursement en proposant plusieurs *scenarii*. Elle suggère de réformer le critère ASMR en un indicateur à quatre niveaux, la Valeur Thérapeutique Relative (VTR) et de simplifier voire de supprimer le SMR par instauration d'un taux de remboursement unique[35]. Partant du constat que le SMR n'est en vérité que le déterminant d'un taux de remboursement théorique complété par des critères de coût (article R.322-2 du CSS) et de gravité (dispositif ALD), elle fait état que les médicaments seront pris en charge à 100% par l'AMO dans des pathologies graves indépendamment de leur niveau de prix[17,36]. De fait, le dispositif ALD et celui de prise en charge des « *médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux* » neutralisent l'impact financier du SMR. Malgré des propositions étayées et l'expression de différentes alternatives, le Ministère n'a, à ce jour, annoncé aucun calendrier de réforme.

Tableau IV : Scénarii proposés par la mission de D.POLTON (Source : Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments – D.POLTON)

	Principales propositions
Scénario 1	▪ 2 critères d'évaluation : SMR, VTR ; ▪ SMR clarifiés et simplifiés (prise en compte de l'efficacité et de la tolérance au regard de la couverture du besoin et de la gravité de la maladie) ; ▪ VTR en remplacement de l'AMSR utilisé en primo-inscription et en réévaluation : 4 niveaux au lieu de 5 avec critères explicités (quantité d'effet par rapport au comparateur, pertinence clinique de ces effets, qualité de la démonstration…).
Scénario 2	▪ Critère d'évaluation unique (VTR) et taux de remboursement unique.
Scénario 3	▪ Critère d'évaluation unique (VTR) avec taux différenciés : - Choix du taux en fonction d'un critère externe (taux par classe en fonction de la gravité de la maladie) ; - Choix du taux en fonction du comparateur (identique aux traitements comparateurs).

La dualité des critères SMR et ASMR étant reconnue par les différents partis concernés, l'évaluation des médicaments devrait évoluer dans les prochaines années pour rendre compte d'une plus grande lisibilité et d'une plus grande transparence vis-à-vis des enjeux de santé publique et de régulation.

I.1.2 Le remboursement des dispositifs médicaux est issu de dispositions législatives communautaires plus récentes et dépend de leur utilisation en pratique courante

I.1.2.1 Un cadre général qui s'attache à une distinction entre marché de ville et marché hospitalier

Au sens de l'article L.5211-1 du CSP, est un dispositif médical « *tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul*

ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme[o]*, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens* »[37].

Conformément à l'article L.5211-3 du CSP, la mise sur le marché des Dispositifs Médicaux (DM) comprenant les Dispositifs Médicaux Implantables Actifs (DMIA) et les Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV) est, quant à elle, subordonnée à l'apposition d'un marquage CE placé sous la responsabilité du fabricant après évaluation de la conformité aux exigences essentielles par un organisme notifié. Ce marquage est le témoin de la conformité des produits précédemment cités avec la législation communautaire en vigueur[38].

Au même titre que les médicaments, la demande de remboursement des DM est laissée à l'initiative du fabricant mais elle se singularise par l'existence de plusieurs procédures d'inscription et par des modes de tarification variés.

Ainsi on distingue :

- Les DM dont le financement est inclus dans les tarifs de prestations GHS et dont le référencement s'effectue après avis de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) pour les établissements publics de santé, ou de la conférence médicale d'établissement pour les établissements de santé privés ;
- Les DM pour lesquels les exploitants sollicitent une inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables[p] (LPPR) notamment lorsque l'utilisation du DM est associée à une prestation de soins.

Cette dernière inscription sur la LPPR peut se faire selon deux modalités :

- L'inscription sous forme de description générique réservée aux DM dont l'utilisation correspond à une ligne générique de la LPPR existante ;
- L'inscription sous forme de marque ou de nom commercial (obligatoire si description générique disponible, optionnelle à l'inverse) pour les produits à caractère innovant ou susceptibles d'engendrer des dépenses importantes pour l'assurance maladie (article R.165-3 du CSS)[39–41].

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et de Technologies de Santé (CNEDIMTS) de la HAS évalue scientifiquement les demandes d'inscription sous nom de marque sur la LPPR, les réinscriptions sur la LPPR pour les produits initialement inscrits sous forme générique (pas d'évaluation *a priori*) et une liste annuelle de DM arrêtée par le Ministre de la santé dont le financement est inclus dans les prestations hospitalières.

[o] *Par opposition au médicament défini à l'article L.5111-1 du CSP.*

[p] *La LPPR est une disposition récente qui s'est substituée au tarif interministériel des prestations sanitaires en 2000.*

Dans le cadre d'une primo-inscription, cette évaluation repose sur l'appréciation du Service Attendu (SA) et de l'Amélioration du Service Attendu (ASA). Au titre de l'article R.165-2 du CSS, le SA est qualifié de suffisant ou insuffisant *« dans chacune des indications du produit ou de la prestation et, le cas échéant, par groupe de population, en fonction des deux critères suivants :*

- *L'intérêt du produit ou de la prestation au regard, d'une part, de son effet thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap ainsi que des effets indésirables ou des risques liés à son utilisation, d'autre part, de sa place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap compte tenu des autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensation disponibles ;*
- *Son intérêt de santé publique attendu, dont notamment son impact sur la santé de la population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie, sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie ou du handicap, son impact sur le système de soins et son impact sur les politiques et programmes de santé publique »*[42].

Sous mesure que le SA est jugé suffisant, la mise à disposition du DM est jugée au regard de l'existant par évaluation de l'ASA la considérant comme majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou absente (V).

Alors que l'article R.322-1 du CSS dispose d'une fourchette comprise entre 40 et 50% pour le ticket modérateur des DM, le taux de remboursement fixé par l'Assurance Maladie des DM de la LPPR est unique et est de 60%[43]. Par analogie au système de remboursement des médicaments, un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de 2010 a fait état de l'inadaptabilité de la modulation du taux de remboursement dans la prise en charge des DM[44].

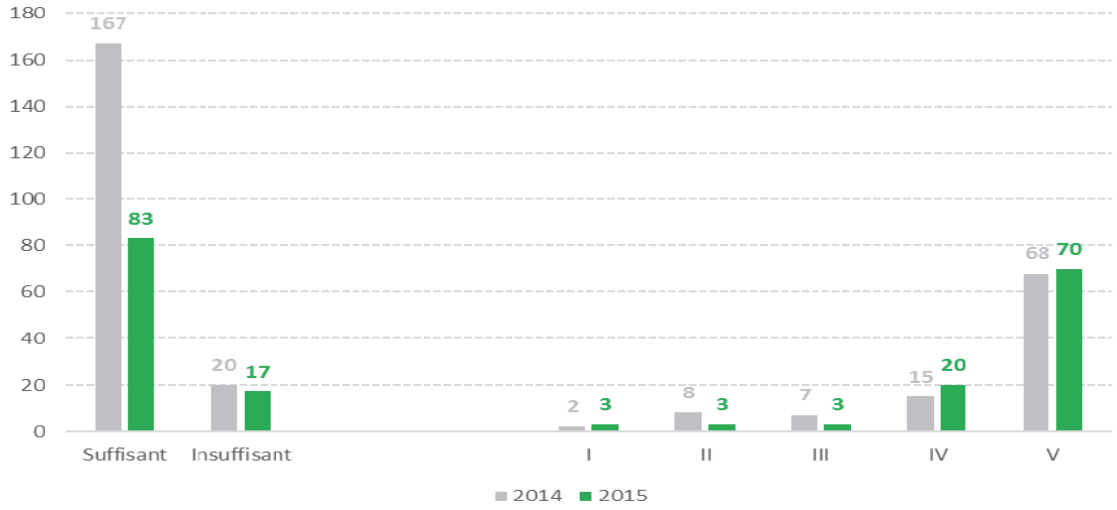


Figure 5 : Répartition des SA/SR (à gauche) et ASA/ASR (à droite) attribués en 2014 et 2015 (Source : Rapport d'activité HAS 2014 et 2015)

Une diminution notable de l'admission au remboursement des DM s'est opérée pour l'année 2015 en comparaison à l'exercice précédent. Comme c'est le cas pour les médicaments, on note une diminution du nombre d'ASA/ASR I, II et III attribuées.

Depuis 2004, l'inscription sur la liste LPPR sous forme de description générique est de 5 années (à compter de la date de déclaration obligatoire à l'ANSM) qui, le cas échéant, peuvent être renouvelées dans le cadre d'une procédure de réinscription. Dans celle-ci, la CNEDIMTS statue du Service Rendu (SR) et de l'Amélioration du Service Rendu (ASR) qui visent à justifier le maintien de leur financement socialisé. L'inscription d'un DM sous nom de marque a vocation à être transitoire car sa mise en concurrence devrait entraîner la création d'une ligne générique ce qui n'est pas systématiquement observé en pratique[41].

I.1.2.2 Des dispositions dérogatoires spécifiques à l'innovation

Au même titre que les médicaments innovants, les DM utilisés pour un patient hospitalisé, prescrits dans des pathologies rares et/ou particulièrement coûteux et susceptibles d'introduire une hétérogénéité dans les coûts de séjours, peuvent être remboursés aux établissements de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO), en sus des GHS et, pour l'Hospitalisation A Domicile (HAD), en sus des Groupes Homogènes de Tarifs (GHT). Leurs conditions de prise en charge et leurs remboursements par l'assurance maladie s'effectuent selon des modalités identiques à celles des médicaments : les obligations et engagements contractés dans le cadre du CBUMPP s'appliquent selon les mêmes conditions[27]. Les dépenses qui leur sont consacrées augmentent selon une dynamique similaire à celle du médicament (+4,2% pour les DM pour l'exercice 2015) mais leur inscription n'est pas, pour l'heure, encadrée par l'atteinte d'un niveau de preuve aussi restrictif que celui qui s'applique aux médicaments (inscription non encadrée par l'atteinte d'un niveau d'évaluation minimum)[25].

A titre dérogatoire, par application de l'article L.165-1-1 du CSS, un DM susceptible *« de présenter un bénéfice clinique ou médico-économique peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge partielle ou totale conditionnée à la réalisation d'une étude clinique ou médico-économique ».* Ce dispositif appelé « forfait innovation » prévoit de faciliter l'accès aux technologies innovantes en phase précoce de développement clinique[q]. La HAS a pour mission d'évaluer l'éligibilité de la demande qui conditionnera la prise en charge par l'AMO arrêtée par le Ministre de la Santé[45].

[q] *Le forfait innovation peut s'adresser à des solutions multi-technologiques pouvant associer un médicament. Ceci est particulièrement vrai dans le cadre des médicaments associés à des diagnostics compagnons, des Médicaments de Thérapies Innovantes Préparés Ponctuellement (MTI-PP) susceptibles d'être financés via un acte de préparation/administration.*

I.1.3 Les évaluations de la HAS sont transmises à des instances décisionnelles identifiées en charge de la fixation du taux de remboursement et du prix

Pour les médicaments, le ticket modérateur opposable aux assurés sociaux est arrêté par décision du directeur général de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie[r] (UNCAM) (article R.163-10-1 du CSS)[46]. Les assurés peuvent être exonérés de ticket modérateur redevable pour les produits de santé au titre du dispositif des Affections de Longue Durée (ALD) qui permet la prise en charge des patients ayant une maladie chronique comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse[s-36]. Pour les DM, dans le cadre d'une inscription sous ligne générique, si un produit répond à l'intitulé d'une des lignes de la nomenclature de la LPPR, l'industriel se doit seulement d'étiqueter son produit avec le code de la ligne correspondante pour assurer sa prise en charge. L'inscription directe sur une ligne générique est la voie la plus courante d'admission au remboursement[47].

En application des articles L.162-16-4 et R.165-14 du CSS, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des Ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, fixe par convention, ou à défaut, par décision unilatérale, le prix de vente des produits de santé[48,49].

Les décisions relatives aux taux de prise en charge et aux prix sont publiées conjointement au Journal Officiel de la République Française (JORF) dans des délais réglementaires prévus par la loi.

I.1.4 L'évaluation médico-économique, nouvel outil informationnel pour les négociations de prix du CEPS

Dans son rapport « Sécurité sociale 2011 », la Cour des comptes est la première à souligner l'absence de prise en compte de considération médico-économique dans le cadre de l'admission au remboursement et de la fixation du prix des produits de santé en France[50]. Bien que les vaccins bénéficient toutefois depuis 1997 d'une évaluation médico-économique par le Comité Technique des

---

[r] *L'UNCAM est une instance créée en 2004 regroupant les trois principaux régimes d'AMO que sont le régime général représenté par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et des Travailleurs Salariés (CNAMTS), la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et le Régime Social des Indépendants (RSI).*

[s] *La liste et les critères médicaux utilisés pour l'admission et le renouvellement de ces ALD ont été actualisés par le décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 (JORF du 21 janvier 2011) qui précise également la durée d'exonération pour chacune de ces pathologies. Dans une note récente de 2015, le ministère des finances et des comptes publics et le ministère de l'économie, de l'industrie et du numérique prônent conjointement une réforme systémique du dispositif ALD qu'ils analysent comme inégalitaire et responsable de fort reste à charge pour les assurés en bénéficiant. Ce dispositif est donc susceptible d'évoluer dans les prochaines années.*

Vaccinations (CTV), cette dernière n'intervient pas directement dans la construction tarifaire de ces produits[t].

Ainsi, par publication du décret en Conseil d'Etat n°2012-1116 du 2 octobre 2012, il est confié à la Commission Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP) de la HAS d'évaluer l'efficience de certains produits de santé. Ce décret précise et prévoit que « *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 :*

- *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 ;*
- *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 »*[51].

Par décision n°2013/0111/DC/SEESP du collège de la HAS en date du 18 septembre 2013, la notion d'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie a été fixée à 20 millions d'euros toutes taxes comprises en deuxième année pleine de commercialisation en cas de primo-inscription ou les dépenses constatées en cas de renouvellement d'inscription, et ceci toutes indications confondues[u]. Les produits dont le brevet ou le Contrat Complémentaire de Protection (CCP) est arrivé à échéance ainsi que ceux dont le prix est sujet à des baisses conventionnelles ne sont pas concernés par ledit décret[52].

L'évaluation médico-économique est concomitante mais est effectuée indépendamment de l'évaluation de la CT ou de la CNEDIMTS. Elle n'entre pas dans le périmètre de décision de prise en charge par la SS mais ses résultats entrent dans les composantes de la définition du prix de vente des produits de santé.

Considérant exclusivement les spécialités pharmaceutiques, le dernier accord-cadre Les Entreprises du Médicament (LEEM) - CEPS du 31 décembre 2015 qui sera détaillé dans les prochaines pages de ce document stipule que les analyses médico-économiques doivent être complétées par une Analyse d'Impact Budgétaire (AIB) pour tout produit dont le Chiffre d'Affaires Hors Taxe (CAHT) est supérieur à 50 millions d'euros en deuxième année de commercialisation au prix revendiqué par l'industriel (article 9)[53]. L'AIB renseigne sur la soutenabilité financière de l'introduction d'une

[t] *Par arrêté du 7 juin 2016 (JORF du 15 juin 2016) le CTV rattaché au Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a été supprimé. Cette suppression est la première étape juridique nécessaire avant la création du futur CTV au sein de la HAS.*

[u] *Dans son rapport « Evaluation médico-économique en santé », l'IGAS fait état de la nécessité d'abaisser le seuil d'examen de l'efficience des DM à 10 millions d'euros afin d'adapter la notion d'impact significatif au marché des DM.*

nouvelle thérapeutique dans une indication donnée et permet d'apprécier les exigences de résultats des industriels en termes de pénétration de marché. Ces nouvelles informations mises à disposition des décideurs peuvent s'avérer être de nouveaux leviers de négociation quant au respect des objectifs de dépenses publiques en santé.

I.2 La médico-économie : une nouvelle discipline évaluative pour l'aide à la décision publique

I.2.1 De la description macroéconomique du « marché santé » à l'évaluation médico-économique

A la différence des autres pans de l'économie publique, celui de la santé est resté longtemps imperméable à l'application de la discipline économique. Ayant connu un développement considérable ces dernières décennies, l'économie de la santé est une discipline récente qui est née des travaux avant-gardistes de 1963 du Nobel d'économie Kenneth J. Arrow. Dans sa publication « *Uncertainty and the welfare economics of medical care* » publiée dans la revue « *The American Economic Review* », Arrow dénombre successivement les singularités du « marché santé » et y décrit pour la première fois les difficultés liées à l'allocation des ressources financières. Son argumentaire part du constat que l'incertitude liée au risque maladie ne peut être financée que par des mécanismes assurantiels (mutualisation du risque)[54]. Cette incertitude est d'autant plus importante qu'elle s'adresse également aux traitements prescrits et qu'elle s'associe à une asymétrie d'information entre soignants (producteurs de soin) et soignés mais également entre soignés et assureurs[v]. La définition d'un marché distinct à trois acteurs - patients-assureurs-médecins - et la connaissance théorique et pratique des derniers leur conférant un monopole d'exercice, distinguent la santé des schémas économiques concurrentiels néoclassiques (concurrence pure et parfaite). La conjugaison de ces traits spécifiques de l'économie dédiée au système de santé en fonde la légitimité et démontre la place prépondérante qu'occupent les pouvoirs publics dans le financement et la régulation financière des prestations de soins. L'essor plus récent de cette discipline s'explique d'ailleurs par les difficultés récurrentes de financement des dépenses de santé dans le cadre de contraintes économiques toujours plus fortes. Ainsi, les pouvoirs publics s'efforcent à préserver performance et qualité des soins tout en assurant leur soutenabilité. Confronter ces deux allégations revient à poser la question de l'efficience (efficacité allocative) de notre système de santé qui passe nécessairement par une optimisation de l'allocation de ressources.

[v] *Les économistes parlent de théorie de l'agence ou théorie Principal – Agent. Les modèles Principal – Agent font état d'échanges bilatéraux entre un Agent informé et une partie non informée ; le but pour cette dernière étant de proposer à l'Agent un contrat qui lui soit acceptable tout en maximisant son utilité. Selon Arrow, la relation médecin – patient est l'archétype de la relation Principal – Agent. Ces allégations ont été nuancées par d'autres économistes (Rochaix, 1997).*

Le concept de « médico-économie » incarne cette confrontation par la contraction de deux entités dont le rapprochement syntaxique en fait ressortir l'opposition ; le terme « médico » tend à formuler l'intérêt du patient vis-à-vis d'une prestation d'ordre médical tandis que le second rappelle au réalisme économique des finances publiques. Dans un contexte de financements fortement socialisés, la réunion de ces deux entités jugées antinomiques permet en vérité d'appréhender la décision dans toutes ses dimensions : individuelle et collective, économique et financière.

I.2.2 L'évaluation de l'efficience comme indicateur de la performance économique des produits de santé

I.2.2.1 Un cadre de référence méthodologique comme base de l'évaluation de l'efficience des produits de santé

L'évaluation médico-économique est définie par la HAS comme une analyse visant à « *mettre en regard les résultats attendus d'une intervention de santé avec les ressources consommées pour la produire. Cela suppose que les interventions de santé soumises à la décision publique soient comparées sur la base de leurs résultats et de leur coûts respectifs* »[55].

Le Service Evaluation Economique et Santé Publique (SEESP) en charge de l'instruction des dossiers techniques soumis par les industriels a édité un guide méthodologique reprenant les principes fondamentaux sur lesquels il émet son analyse critique. Ce guide a fait l'objet d'une large concertation avec les parties prenantes concernées afin que les bases des jugements émis soient partagées et intégrées par les dépositaires[56].

Les analyses recommandées par le SEESP sont des analyses de type coût-résultat. On distingue :

- Les Analyses de type Coût-Efficacité (ACE) qui rapportent le différentiel de coût au différentiel de résultat de santé permettant d'apprécier la dépense à consentir pour gagner une unité d'efficacité supplémentaire (années de vie gagnées, nombre de récidives évitées…) ;
- Les Analyses de type Coût-Utilité (ACU) qui pondèrent les résultats de santé exprimés en « années de vie gagnées » par la notion de qualité de vie. Les bénéfices sont ainsi exprimés en *Quality Adjusted Life Year* (QALY)[w].

Ces analyses reposent sur des méthodes de modélisation qui permettent de réduire la complexité des pathologies à leurs points cliniques et économiques essentiels. Les modèles auxquels ont recours les industriels sont principalement les arbres décisionnels et les modèles multi-états comme les modèles de Markov. Bien que plus complexes, ces derniers présentent l'avantage d'intégrer la notion de temporalité dans les analyses permettant de modéliser des évènements intercurrents pouvant survenir plus d'une fois selon des probabilités dépendantes du temps (probabilité de transition). Ils présentent

[w] *Des échelles de score validées en population générale sont utilisées pour mesurer la qualité de vie. L'EQ-5D à 3 ou 5 dimensions est l'instrument le plus utilisé.*

cependant l'inconvénient de ne pas intégrer la notion de « mémoire » : la probabilité de progresser d'un état de santé à un autre n'est donc pas dépendant de ses transitions antérieures[57].

La HAS recommande que ces analyses soient menées selon une perspective collective prenant en compte les ressources des différents financeurs de soins (AMO, organismes complémentaires, patients) sur un horizon temporel suffisamment long pour capturer les différentiels de résultats entre les différentes stratégies comparées. Afin de tenir compte de la préférence des individus pour l'immédiateté, la valorisation des résultats de santé et de coût doit être dépréciée de 4% chaque année pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans et de 2% au-delà[x]. La sélection des comparateurs (produits de santé mais également toutes stratégies non thérapeutiques médicalement pertinentes) est essentielle quant aux conclusions de l'analyse qui doivent répondre de l'efficience comparative du produit évalué vis-à-vis de toutes les interventions en concurrence.

Les différentes interventions sont représentées dans un repère coût-résultat, système cartésien où l'axe des abscisses représente l'efficacité et celui des ordonnées les coûts totaux (ou inversement). Considérant l'hypothèse que le produit évalué est plus efficace et plus coûteux que la stratégie de référence, le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR, *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) en anglais) qui correspond au différentiel de coûts rapporté au différentiel d'efficacité, traduit de l'investissement à consentir pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire. Selon d'autres dispositions potentielles, le produit évalué peut être dominant (supériorité d'efficacité et moins coûteux) ou dominé. Dans le cadre d'une intervention dominée, on distingue :

- la dominance stricte lorsque la stratégie est plus coûteuse et que ses résultats de santé sont quantitativement moins importants ;
- la dominance généralisée qui exclut les interventions qui sont dominées par une combinaison, supposée linéaire en coût et en résultat, de deux autres stratégies.

Ces notions permettent de construire la frontière d'efficience qui est définie par l'ensemble des stratégies thérapeutiques qui ne sont pas dominées au sens de la dominance stricte ou généralisée. En France, en l'absence d'un seuil d'acceptabilité de coût par unité de résultat, la frontière d'efficience est considérée comme l'outil de prédilection pour statuer de la pertinence économique d'un produit au regard de l'ensemble de ses comparateurs pour une indication donnée.

[x] *On parle de taux d'actualisation. Ce taux permet de ramener sur une base comparable les coûts et les bénéfices qui sont échelonnés sur une période.*

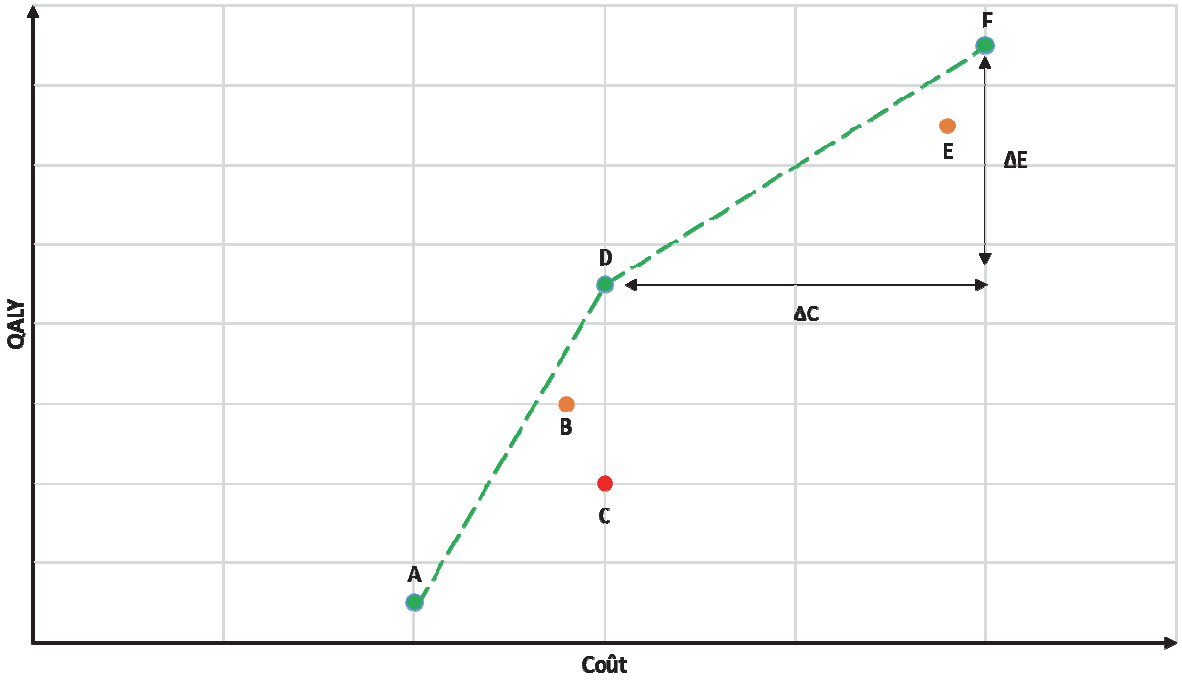


Figure 6 : Construction de la frontière d'efficience

Le RDCR correspond à l'inverse du coefficient directeur de la pente reliant 2 traitements (RDCR = ΔC/ΔE). Les produits A, D et F constituent la frontière d'efficience qui est matérialisée par la courbe pointillée de couleur verte. Le produit C est dominé strictement et les produits B et E sont dominés au sens de la dominance généralisée. Comme figuré, les RDCR sont croissants le long de la frontière d'efficience (lois des rendements décroissants). Ainsi en santé, les coûts engendrés pour l'obtention de résultats incrémentaux toujours plus modestes sont systématiquement plus importants.

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes viennent compléter les conclusions de l'analyse de référence afin de discuter des incertitudes quant aux hypothèses formulées. Une analyse de sensibilité déterministe univariée est systématiquement réalisée sur des paramètres sélectionnés *a priori*, les faisant varier chacun entre des valeurs extrêmes inférieure et supérieure. La représentation graphique de ces analyses sous forme d'un diagramme de Tornado permet d'ordonner les variables par leurs niveaux d'influence sur les résultats (*cf.* Figure 7). Lorsqu'une corrélation entre deux paramètres se justifie, des analyses déterministes multivariées peuvent également être réalisées et présentées selon le même principe.

L'interprétation des analyses déterministes étant limitée, les résultats de l'analyse probabiliste sont à privilégier du fait qu'elle intègre l'incertitude de manière simultanée sur des variables prédéfinies. Par attribution d'une loi de distribution de probabilité (normale, béta, gamma, log normale...) à chaque paramètre pertinent, la méthode de Monte Carlo permet de simuler un grand nombre d'itérations qui permet de visualiser le niveau de variation du RDCR. Chaque simulation étant représentée sous forme d'un point dans un repère coût-résultat, l'incertitude est d'autant plus faible que la densité de répartition de l'ellipse des itérations est importante. Afin de confronter les résultats de l'analyse probabiliste aux dispositions de financement du décideur public, le nuage de points obtenu peut être

converti en une courbe d'acceptabilité où l'axe des abscisses représente la propension à payer et celui des ordonnées la probabilité que le RDCR soit inférieur pour une propension à payer donnée.

La représentation des courbes d'acceptabilité de chaque produit comparé permet de les hiérarchiser selon leurs niveaux d'efficience au regard de la disposition à payer de l'ensemble des agents payeurs. Elle permet donc de visualiser les produits maximisant le bénéfice net pour une disposition à payer donnée (*cf.* Figure 8). Sur ce fondement, une intervention est jugée efficiente si le coût marginal du résultat de santé produit en comparaison à ces comparateurs est inférieur à une disposition à payer maximale communément appelée valeur de référence. A la différence de certains pays comme l'Angleterre, en France, cette valeur n'est pas spécifiée ; il n'est donc pas possible de juger de l'acceptabilité du RDCR pour la collectivité.

En termes de sollicitation de prix, le SEESP a spécifié que les résultats devaient être présentés selon trois niveaux de prix qui doivent être compris dans une fourchette allant de 50 à 120% du prix revendiqué dont deux simulations inférieures à celui-ci.

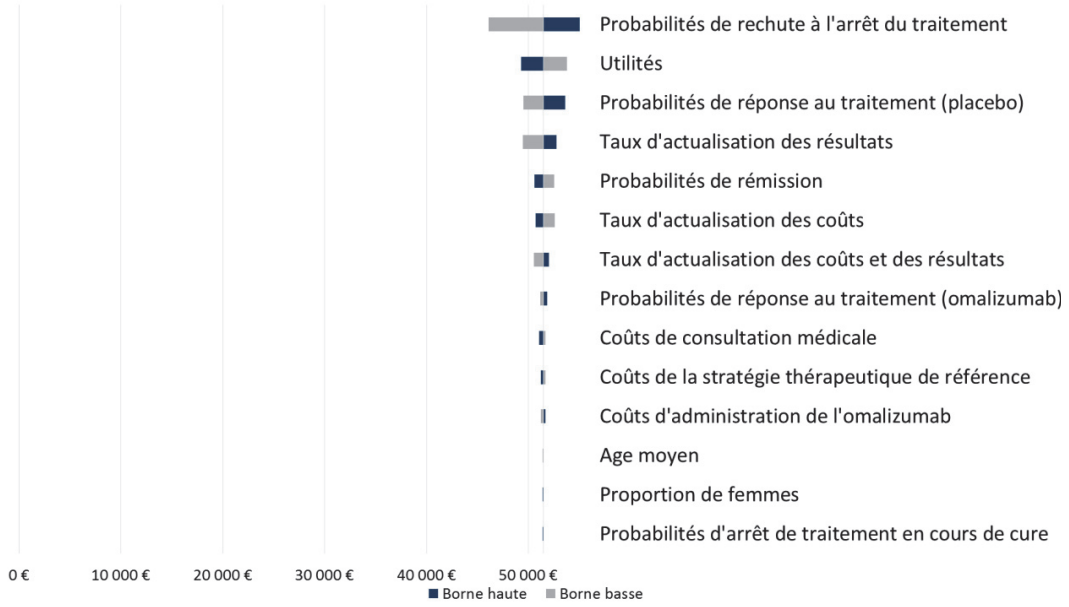


Figure 7 : Analyses de sensibilité déterministes – Diagramme de Tornado (Source : Avis d'efficience Xolair® 150 mg rendu par la CEESP le 25 novembre 2014)

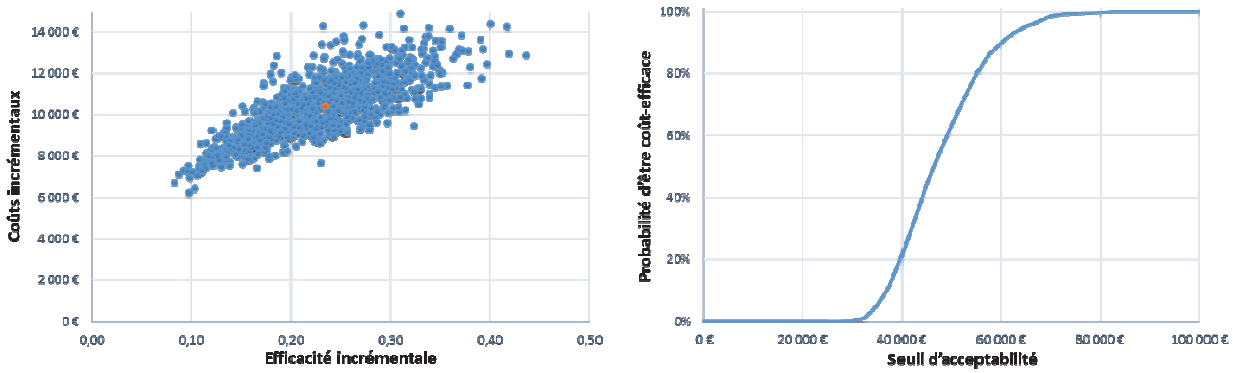


Figure 8 : Analyses de sensibilité probabilistes – Nuage de points (à gauche) et courbe d'acceptabilité (à droite) (Source : Avis d'efficience Xolair® 150 mg rendu par la CEESP le 25 novembre 2014)

I.2.2.2 Les avis d'efficience expriment des conclusions qui s'adressent au CEPS

Par vérification de la pertinence technique des modèles déposés au regard des méthodes sus-citées, le SEESP fait part de ses conclusions à la CEESP qui rend compte de la conformité de l'analyse réalisée. Dans l'avis d'efficience, la CEESP est en droit d'émettre une ou plusieurs réserves qu'elle peut qualifier de :

- Mineure : mise en évidence d'une non-conformité considérée comme ayant un impact faible sur les résultats ;
- Importante : identification d'un élément non conforme mais dont l'impact sur les résultats est jugé comme important ;
- Majeure : mise en exergue d'un élément non conforme invalidant tout (réserve majeure globale) ou partie (réserve majeure partielle) de l'étude médico-économique.

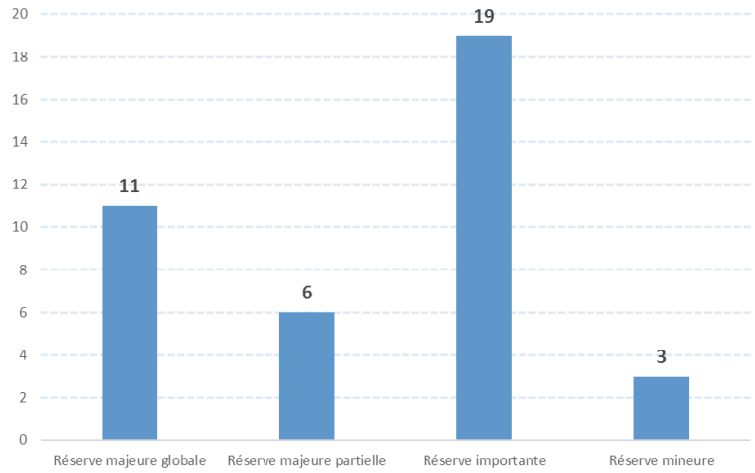


Figure 9 : Niveau de réserve émis par la CEESP pour les 39 dossiers déposés par les industriels (Source : SEESP- Date cut-off : 31 /01/2016)

Les dossiers pouvant cumuler les réserves, le graphique ci-dessus ne fait état que de la réserve la plus pénalisante. Sur les 39 dossiers instruits, tous ont reçu au minimum une réserve et la CEESP a pu se prononcer sur l'efficience de 28 produits (dont 6 partiellement).

La CEESP ne porte pas de jugement sur l'importance excessive ou non du RDCR auquel l'évaluation parvient (et ce, d'autant plus qu'il n'existe pas de valeur seuil). Il revient au décideur, en l'occurrence le CEPS et le ministre, d'en apprécier l'importance et d'en tirer les conséquences qui s'imposent.

I.2.3 L'analyse d'impact budgétaire comme indicateur de la soutenabilité financière de la prise en charge des produits de santé innovants

La prise en charge des Nouveaux Antiviraux d'Action Directe (NAAD) qui a contraint le législateur à créer une enveloppe dédiée à leurs financements dans la LFSS de 2014 a également disposé du besoin préalable d'apprécier l'accessibilité financière à l'innovation *a priori* (*cf. infra*). Dans ce sens, l'AIB cherchant à déterminer les conséquences budgétaires de l'implémentation et de la diffusion d'une nouvelle intervention de santé répond à cette demande en renseignant sur la soutenabilité financière quant à son intégration au panier de soins remboursables.

Comme l'IGAS l'a formulé dans son rapport d'évaluation de 2015 (recommandation n°8), les analyses médico-économiques devraient être systématiquement complétées d'une AIB ; la complémentarité de ces deux analyses permettant d'apprécier le produit concerné dans toutes ses composantes économiques (pertinence économique et incidence financière sur les budgets publics)[55]. Pour les médicaments, selon les termes de l'article 9 de l'accord conventionnel entre représentants des industriels et CEPS, cette recommandation a été retenue comme une obligation pour les produits dont le CAHT prévisionnel est supérieur à 50 M€ en deuxième année de commercialisation. Dans les autres situations, il est laissé à la discrétion de l'industriel dépositaire[53].

Dans ce contexte, en mai 2016, la HAS a soumis à consultation publique un guide qui émet des recommandations méthodologiques quant à l'évaluation des AIB par le SEESP[58]. Les méthodes qui ont été retenues se basent sur une revue systématique de la littérature et les choix structurants proposés se distinguent de ceux de l'évaluation de l'efficience (*cf.* Tableau V). Ainsi, a *contrario* des études d'efficience, la perspective retenue dans les AIB est celle de l'AMO afin de rendre compte des seuls fonds publics engagés au prix revendiqué par l'industriel ce qui permet au décideur de procéder à des arbitrages en pleine conscience de leurs incidences sur les dépenses. L'horizon temporel se concentre sur les toutes premières années de commercialisation du produit (3 à 5 ans) et les résultats se présentent sous forme de flux financiers annuels non actualisés.

Bien que l'AIB puisse faire l'objet de réserves méthodologiques similaires à celle de l'analyse d'efficience, ces conclusions bien qu'informatives ont une incidence moins formalisée sur les politiques tarifaires des médicaments (aucune mesure est précisée dans ce sens dans la loi et dans le dernier accord cadre). Néanmoins, l'affichage d'impacts budgétaires élevés devrait procéder à des ajustements bien aussi conséquents étant donné que les volumes représentent un des critères de fixation du prix des produits de santé.

Tableau V : Différence entre l'analyse d'impact budgétaire et l'évaluation de l'efficience (Source : Guide méthodologique – L'analyse d'impact budgétaire, SEESP)

	Impact budgétaire	Evaluation de l'efficience
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Perspective collective
Objectif	Soutenabilité financière	Maximisation des gains de santé pour un coût donné
Population	Totalité de la population concernée par l'intervention	Population restreinte à l'indication sollicitant une ASMR I à III*
Comparateur(s)	Panier d'interventions en pratique courante *vs* panier avec le produit évalué	Tous les produits/interventions pertinents
Coûts pris en compte	Coûts supportés par le financeur public	Ensemble des coûts associés à la prise en charge
Horizon temporel	Cycle budgétaire de 3 à 5 ans	Horizon suffisamment long pour tenir compte des effets de l'intervention
Actualisation	Pas d'actualisation	Actualisation des coûts et résultats
Résultats	Différence des dépenses entre les deux schémas d'intervention (résultats annuels)	Présentation des résultats en termes de RDCR (résultats sur l'horizon temporel)
Analyse de sensibilité	Analyses de sensibilité essentiellement déterministes	Analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

* *: la CEESP s'est déjà prononcée pour disposer de l'analyse coût-efficacité de toute la population de remboursement.*

I.3 La construction du prix des produits de santé repose juridiquement sur des critères non exclusifs d'évaluation, de concurrence et de volumétrie

En France et comme dans la plupart des autres pays membres de l'UE, par application du principe d'impartialité et pour éviter toute confusion du genre, l'évaluation scientifique des produits de santé et la fixation de leurs prix sont laissées à la charge de deux instances différentes.

Comme mentionné dans les premières pages de ce document, le CEPS a la charge de fixer les prix des médicaments inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, de la liste en sus et de la liste rétrocession. Depuis la parution de l'ordonnance relative à la liberté des prix et de la concurrence de décembre 1986, les médicaments dont le financement est assuré dans le cadre des tarifs des prestations d'hospitalisation sont achetés par les établissements à prix libre[y-59].

Comme le prévoit l'article L.162-16-4 du CSS, le CEPS assure la fixation du prix de vente en tenant compte « *principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles*

[y] *Les pouvoirs publics ont mis en place un intéressement pour les hôpitaux qui négocient un prix d'achat inférieur au tarif de responsabilité des produits de santé inscrits sur la liste en sus et sur la liste rétrocession. Lorsque l'établissement de santé négocie un prix d'achat inférieur au prix de cession publié, la moitié de l'écart entre le prix officiel et le prix d'achat effectif est reversée à l'assurance maladie.*

d'utilisation du médicament »[48]. Cette liste des paramètres pris en compte dans la fixation du prix n'est ni exhaustive ni hiérarchisée, le Conseil d'Etat ayant rejeté le recours en contentieux de la société Bayer qui intentait un recours en manquement du CEPS quant à la baisse de prix du produit Izilox® pour prise en compte d'un critère non défini dans l'article législatif sus-cité[60]. Par ailleurs, comme le précise l'article R.163-5-2 du CSS, les produits présentant une ASMR V ne sont plus admis au remboursement que s'ils permettent de réaliser une économie dans le coût de traitement. Cette économie évaluée principalement à partir des prix accordés aux traitements comparateurs peut résulter d'une diminution du prix de vente du médicament mais également d'une diminution de la fréquence d'administration que peut proposer une nouvelle forme de traitement. L'importance de l'économie est laissée à l'appréciation du CEPS[61].

Les médicaments génériques et biosimilaires répondent à des règles spécifiques. Concernant le générique, le prix du médicament princeps diminue de 20% à la perte de protection et celui du générique est égale à 40% du prix initiale du princeps[62]. Compte tenu de la spécificité des médicaments biosimilaires, le CEPS a adopté une politique différente les concernant ; les règles tarifaires sont posées, dans un souci « *d'économie pour la collectivité et de viabilité des produits* ». Ainsi le prix du médicament de référence subit une baisse de prix d'au moins 15% et pour le biosimilaire « *le comité retient pour l'instant une décote minimale de 30% par rapport au prix initial du biomédicament de référence* »[63].

Au même titre que les médicaments, il est précisé dans l'article R.165-14 du CSS que la fixation des tarifs des DM est à la charge du CEPS qui, dans leur détermination « *tient compte principalement du service attendu ou rendu, de l'amélioration éventuelle de celui-ci, le cas échéant des résultats des études complémentaires demandées, des tarifs et des prix du ou des actes, produits ou prestations comparables, des volumes de vente prévus et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation* »[49]. Dans le cadre spécifique des DM, la reconnaissance d'une ASA est un prérequis à la fixation d'un prix supérieur à ceux pratiqués sur la ligne générique. Même si la notion d'évaluation médico-économique n'est pas clairement énoncée dans le texte réglementaire sus-cité, les DM ne sont pas exclus du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 (qui inclut explicitement les produits sollicitant une inscription ou un renouvellement sur la liste prévue à l'article L.165-1 du CSS) dont les résultats sont, le cas échéant, mis à la connaissance du CEPS. En symétrie à la législation sur le médicament, l'article R.165-4 du CSS dispose que les DM *« qui n'apportent ni amélioration du service qui en est attendu ou du service qu'ils rendent, ni économie dans le coût du traitement ou qui sont susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie* » ne peuvent être inscrits sur la LPPR[64]. Cette règle est peu appliquée en pratique courante du fait que l'inscription sous ligne générique est prédominante et que, par extension, la tarification qui y est rattachée est identique. Lorsque des écarts entre les tarifs et les prix sont observés, le CEPS peut, par ailleurs, convenir de fixer un Prix Limite de Vente (PLV) comme l'en encourage la lettre d'orientation en date du 17 août 2016[65].

Le prix « facial »[z] (prix publié au JORF par opposition au prix réel qui intègre les remises conventionnelles) est généralement inférieur au prix sollicité par l'industriel et ne correspond pas exactement à celui réellement payé par l'AMO car il ne prend pas en compte les remises potentielles contractées avec le CEPS. Par ailleurs, le prix des médicaments et DM ne constitue qu'un paramètre des dépenses de produits de santé qui nécessite d'être complété par les conditions de remboursement et la pénétration de marché auxquels ils prétendent (l'introduction de l'AIB dans les processus évaluatifs témoigne de ces différents aspects). Ces trois grands éléments -haut niveau de prix, important niveau de prise en charge par l'AMO et forte pénétration de marché – sont les principaux déterminants de la réussite industrielle. Comme le stipule la lettre de mission du 17 août 2016, le CEPS doit composer avec ces impératifs des entreprises dont « *la compétitivité, la croissance et l'emploi* » entrent en ligne de compte[65].

Les produits de santé représentent ainsi des enjeux économiques majeurs tant pour les industriels dont les résultats sont tributaires des sommes remboursées que pour les Etats financeurs dont les comptes publics sont toujours plus contraints. Dans ce contexte de divergence, l'Etat français s'est attelé à mettre en place des instruments de régulation des dépenses de produits de santé qui, conformément à l'article L.162-17-4 du CSS, tendent à mettre en équilibre politique de santé publique (équilibre comptable et promotion de l'innovation) et impératif industriel (haut niveau de rentabilité et réinvestissement dans la recherche)[66]. Dans un environnement économique difficile, l'aménagement d'une politique conventionnelle factualisée par la signature d'un accord sectoriel a permis de construire le cadre d'une gouvernance concertée et responsable.

[z] *La notion de prix facial ne concerne que les produits de santé disposant d'un prix négocié avec le CEPS.*

II. La politique conventionnelle : compromis essentiel entre finances publiques et maximisation du profit industriel

II.1 Une nécessité de régulation des dépenses de santé qui inclut celles relatives aux produits de santé

II.1.1 Un environnement économique contraint renforcé du déficit conjoncturel de la crise financière de 2008

Depuis maintenant plusieurs décennies, les dépenses consacrées à la production de services de santé sont en augmentation constante. Les comptes nationaux examinent chaque année le montant, la structure et la croissance de celles-ci principalement par l'intermédiaire de la Consommation de Soins et Biens Médicaux (CSBM), agrégat principal des comptes de santé[aa]. Cet indicateur représente la valeur totale des biens et services consommés sur le territoire national par les assurés sociaux et les personnes prises en charge au titre de l'Aide Médicale d'Etat (AME) pour la satisfaction des besoins de santé individuels et qui concourent au traitement d'une perturbation provisoire de l'état de santé. La part de la CSBM prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie était de 76,6% en 2014 en progression de 2,5% par rapport à 2013[bb]. Alors qu'elle ne représentait que 3,4% du Produit Intérieur Brut (PIB) en 1960, elle en constitue 8,9% en 2014 et sa croissance moyenne s'est montrée supérieure à celle de la richesse nationale (*cf.* Figure 10)[67]. Or, à taux de prélèvement constant, les recettes de l'AMO augmentent dans les mêmes proportions que le PIB. L'assurance maladie a donc connu des déséquilibres financiers qui, loin d'être le signe exclusif d'une mauvaise gestion, sont inhérents aux écarts entre la forte dynamique des dépenses de soins et celle de la croissance économique[68].

Afin de limiter la dynamique de croissance des dépenses, les réformes introduites dans le secteur de la santé ont œuvré à la construction d'une régulation des dépenses basée sur la mise en place d'enveloppes globales fermées légiférées *a priori*. Dernier grand projet d'envergure concourant à cet objectif, la réforme constitutionnelle du 22 février 1996 qui a introduit les lois de financement de la sécurité sociale, a parachevé cette politique de régulation prospective l'élargissant notamment au champ des produits de santé. Introduit par voie d'ordonnance en avril 1996, le vote annuel dans le cadre de la LFSS de l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) tend à définir

[aa] *Les comptes de santé sont des comptes satellites des comptes nationaux (seuls comptes à ne pas être intégrés à ceux de la comptabilité nationale) et rendent compte de trois agrégats : la CSBM, la dépense courante en santé et la dépense totale en santé.*

[bb] *Les autres organismes financeurs de la CSBM sont l'Etat, les organismes complémentaires et les ménages.*

un cadre budgétaire plutôt qu'un budget « fermé » du panier des biens et services remboursables par l'AMO[69].

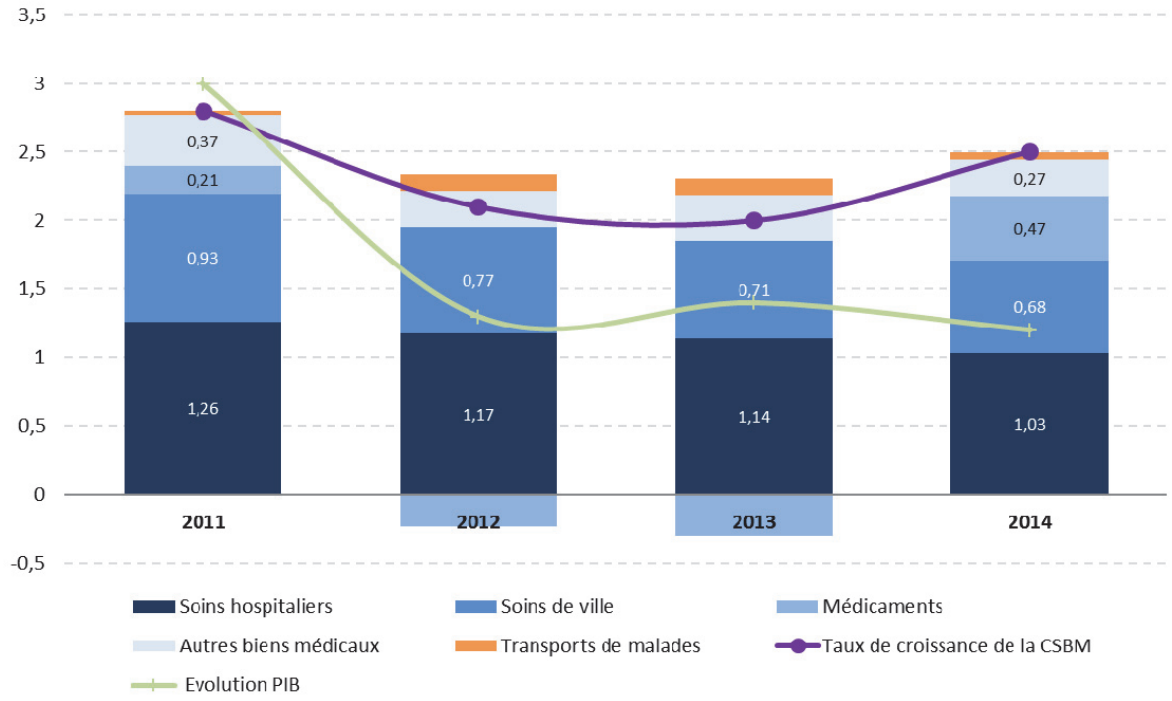


Figure 10 : Contributions à la croissance en valeur de la CSBM et évolution du PIB (Source : DREES/INSEE)

Après deux années de recul, les dépenses de médicaments ont augmenté en 2014 dû à l'introduction des NAAD qui ont accru les dépenses de la rétrocession hospitalière de plus de 80% (fort impact des traitements contre l'infection chronique du virus de l'hépatite C). Hormis pour l'année 2011, qui fait figure d'exception, la croissance de la CSBM est supérieure au PIB.

L'ONDAM[cc] comptabilise les seules dépenses des différents régimes de l'assurance maladie (et non les dépenses de santé) et se décompose en six sous-objectifs distincts :

- Les dépenses de soins de ville, poste de dépense le plus important, comprenant notamment les honoraires des professionnels de santé et le remboursement des produits de santé ;
- Les dépenses relatives aux établissements de santé tarifés à l'activité, constituées de l'Objectif de Dépenses de Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie (ODMCOO) et d'une dotation financière annualisée et reliée à des financements spécifiques (enveloppe Mission d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC)) ;
- Les autres dépenses relatives aux établissements de santé comprenant les dotations des établissements non tarifés à l'activité (psychiatrie, soins de suite et de réadaptation (SSR)…).

[cc] *Le champ de l'ONDAM, dépense prospective, diffère de celui de la CSBM, dépense constatée. L'ONDAM correspond à la partie de la CSBM financée par la SS augmentée de certains postes compris dans les dépenses courantes de santé.*

- Les dépenses contributives de l'AMO au titre de l'objectif global des dépenses du secteur médico-social (contribution aux dépenses des établissements et services pour personnes âgées ou handicapées) ;
- Les dépenses au titre du Fonds d'Intervention Régional[dd] (FIR) finançant des missions spécifiques à l'échelle régionale (permanence des soins, la télémédecine, les réseaux de santé…) ;
- Les autres dépenses n'entrant dans aucun des champs cités ci-dessus.

L'ONDAM de l'ensemble des régimes obligatoires de l'assurance maladie a été fixé à 185,2 milliards par la LFSS initiale de 2016 du 21 décembre 2015. Le niveau de l'ONDAM voté correspond à un objectif de progression des dépenses de + 1,75 %, en baisse par rapport à l'exercice précédent (voté +2,1% constaté + 2,05%)[70,71].

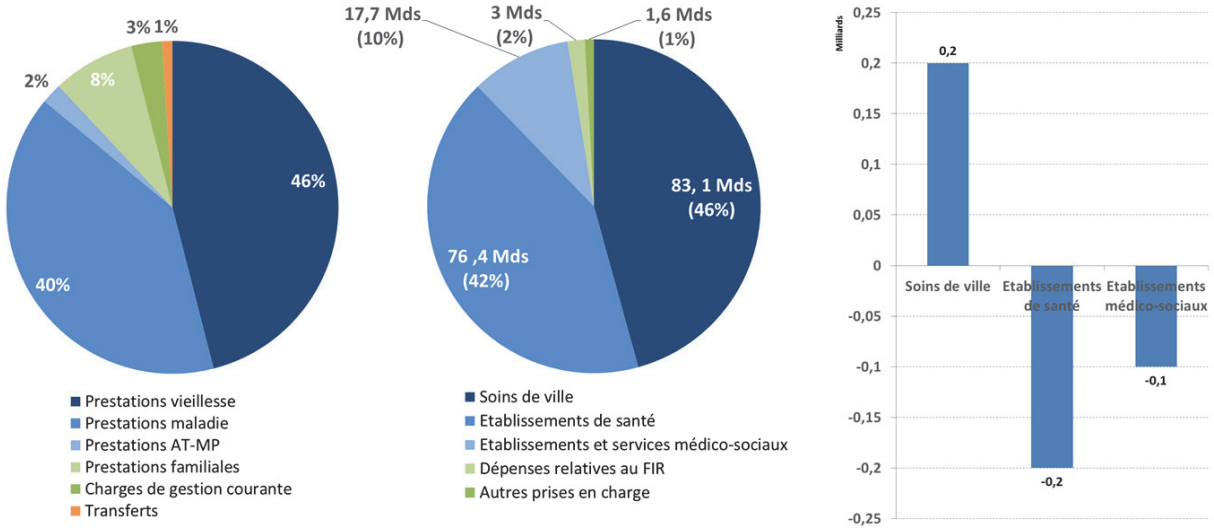


Figure 11 : Dépenses de protection sociale (à gauche), ONDAM constaté (au centre) et écarts à l'ONDAM (à droite) pour l'exercice 2015 (Source : Les comptes de la sécurité sociale – Résultats 2015)

Pour l'exercice 2015, l'ONDAM a été respecté malgré un dépassement du sous-objectif dédié aux soins ambulatoires (200 millions d'euros entièrement compensés par la sous-exécution des dépenses liées aux établissements de santé et aux établissements médico-sociaux).

Après plusieurs années de dépassement de l'ONDAM, les tendances observées *ex post* depuis 2011 témoignent d'une meilleure prévisibilité des dépenses définies *a priori* et ce, d'autant plus qu'elles se veulent moins dynamiques (diminution des taux de croissance annuels de l'ONDAM depuis 2010). Ce respect des objectifs votés adossé à une croissance des dépenses limitée ont permis de réduire le déficit des dépenses de l'assurance maladie qui s'était fortement aggravé dans les suites de la crise financière de 2008 soit à compter de 2009 (baisse importante des ressources fiscales et sociales). Cette réduction du déficit est primordiale au maintien de la pérennité du système de santé français, celui-ci ne pouvant

[dd] *Le FIR a été nouvellement créé par la LFSS de 2014 et intégré au périmètre de l'ONDAM. Il ne rentre pas dans le périmètre de la CSBM.*

être continuellement financé par la dette et/ou par l'augmentation des prélèvements obligatoires. Au-delà du seul déficit de l'assurance maladie, la résorption de la totalité des déficits publics est un impératif consenti par l'Etat français auprès de ses partenaires européens[ee]. Ces engagements se concentrent sur l'infléchissement de la forte dynamique des dépenses publiques dont la santé représente un fort contributeur par la mise en œuvre de politiques de responsabilité budgétaire qui se doivent d'être adaptées à d'autres objectifs comme la croissance ou l'emploi.

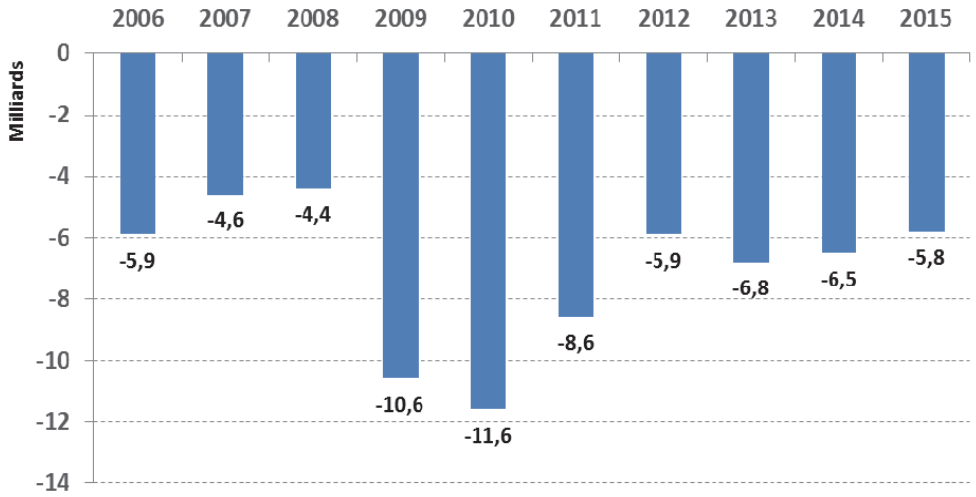


Figure 12 : Evolution du déficit en milliards d'euros du régime général de l'assurance maladie entre 2006 et 2015 (branche maladie) (Source : Les comptes de la sécurité sociale – Résultats 2015, Prévisions 2016 et 2017)

II.1.2 La maîtrise des dépenses comme instrument principal de la résorption des déficits publics

En France, la maîtrise des dépenses de santé est le levier qui a toujours prévalu par rapport à une augmentation des recettes publiques. Comme le stipulent les projections effectuées par le Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie (HCAAM) dans son dernier rapport rendu public, les évolutions tendancielles des dépenses ne sauraient être contenues que par la seule hausse des recettes ou par les diminutions des taux de prise en charge. Dans l'hypothèse d'une seule augmentation des recettes, celles-ci devraient être augmentées de manière récurrente jusqu'en 2040 de 0,07 point de PIB ce qui équivaut à une augmentation annuelle de 0,1 point de Contribution Sociale Généralisée (CSG)[ff]. Si la voie de la seule baisse de prise en charge était retenue, elle témoignerait d'un désengagement continu et progressif de la SS avec des reculs massifs et reconductibles jusqu'en 2040. Le HCAAM

[ee] *Le pacte de stabilité et de croissance dont l'objectif est de coordonner les politiques budgétaires des pays de la zone Euro impose une réduction du déficit annuel public de 3% du PIB.*

[ff] *La CSG est un impôt introduit dans la loi de finance de 1991 opéré sur l'ensemble des revenus destiné à participer au financement de la protection sociale.*

« *réaffirme l'impérieuse nécessité d'une maitrise des dépenses de santé, mobilisant les nombreux gisements d'efficience du système de soins* » ainsi que « *l'urgence du passage à l'acte au regard des déficits accumulés et de l'évolution démographique en cours* ». Toutefois, dans le contexte exigeant d'une diminution rapide des déficits de l'assurance maladie, des mesures sur les recettes et sur les taux de remboursement pourront être entreprises dans l'attente d'une optimisation des allocations de ressources[72].

Ces propositions ont été reprises par le gouvernement dans le cadre du programme de stabilité 2014-2017 qui a prévu une économie de 10 milliards d'euros sur les dépenses d'assurance maladie pour la période 2015-2017[73,74]. La mise en œuvre de ce plan d'économie triennal repose sur certaines mesures de la Stratégie Nationale de Santé (SNS) qui vise à promouvoir le virage ambulatoire, accroître l'efficacité de la dépense hospitalière, poursuivre les efforts engagés sur le prix des médicaments et améliorer la pertinence et le bon usage des soins[75]. Par rapport aux projections présentées en avril 2014, le taux d'évolution de l'ONDAM voté en 2016 est plus faible que celui qui était initialement prévu (+1,75% voté *vs* + 2,1% projeté). Cette baisse de l'évolution témoigne de projections de croissance jugées trop optimistes (les recettes ont été surévaluées nécessitant une réévaluation de l'évolution des dépenses à la baisse).

Concernant les produits de santé, il était prévu pour 2016 que le principal levier de maîtrise des dépenses serait assuré par des baisses de prix afin de financer l'innovation et de garantir l'accès de tous aux dernières thérapies[76]. Ces baisses de prix ont été accompagnés de la radiation de certains produits de la liste en sus (certaines indications d'Avastin®, Herceptin®, Caelyx® et Velcade® ont été radiées durant l'été 2016). L'effort devait également porté sur la promotion des médicaments génériques par la mise en œuvre des mesures du plan du même nom qui a pour objectif

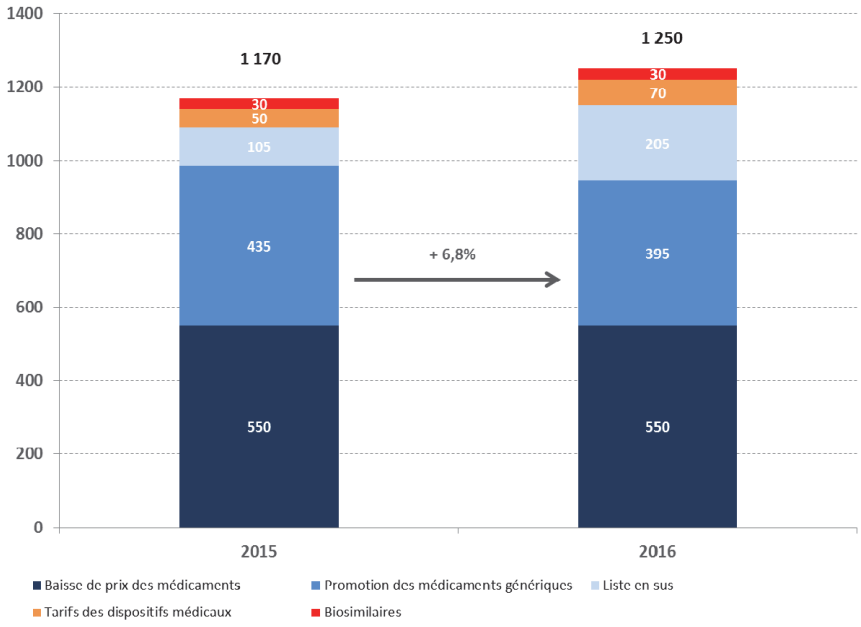


Figure 13 : Présentation des économies sur l'ONDAM 2016 en millions d'€ (Source : PLFSS 2016 - Annexe 9)

d'augmenter la pénétration de marché de 5 points au sein du répertoire à horizon 2017[69]. A ces mesures aux conséquences directes sur les produits de santé se sont ajoutés des actions sur les professionnels visant à mobiliser toutes les marges d'efficience visant à réduire les actes et prescriptions inutiles (la CNAMTS estime que les actions de maîtrise médicalisée devraient générer 430 millions d'euros pour l'exercice 2016)[78].

II.1.3 Les outils macroéconomiques de régulation financière sont hétérogènes et dépendent des produits de santé concernés

II.1.3.1 Des dépenses de médicaments encadrées par la loi comme incitatif à la politique conventionnelle entre industriels du médicament et CEPS

Parce qu'elles sont matérialisées, facilement comptabilisables et exclusivement issues de l'économie de marché, les spécialités pharmaceutiques sont une cible de premier plan pour tout réformateur de l'économie publique en santé. Poste important de dépenses de soins, les médicaments sont les premiers contributeurs aux économies de l'AMO ces dernières années. Fortement tributaire des finances publiques, le marché des médicaments nécessite d'être d'autant plus maîtrisé qu'il se singularise par un mécanisme inflationniste structurel du au déplacement des prescriptions vers des médicaments plus efficaces et donc plus coûteux. A des fins de régulation, un arsenal de mesures législatives marquées par des niveaux de succès inégaux a été engagé. Parmi ces mesures, le taux « K » introduit par la LFSS de 1999 a instauré une clause de sauvegarde visant à responsabiliser les industriels vis-à-vis de l'évolution de leurs résultats de vente[79]. Ce dispositif prudentiel consiste au versement d'une contribution des laboratoires pharmaceutiques lorsque leur CAHT réalisé en France au titre des spécialités remboursables a crû plus vite que le taux K voté chaque année par le Parlement. La LFSS de 2014 a réformé ce dispositif élargissant l'assiette des produits de santé concernés aux médicaments disposant d'une ATU n'ayant pas finalisé leur processus d'inscription (post-ATU). Les médicaments orphelins dont le chiffre d'affaires est inférieur à 30 millions d'euros hors taxe et les médicaments génériques (hormis s'ils sont remboursés sur la base d'un Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR)) sont exclus du calcul de la clause de sauvegarde.

Tableau VI : Régulation du CAHT observé au titre du taux L (Source : article L.138-10 du CSS)

Exemple : L'augmentation entre 2 exercices est de 2% pour un taux L légiféré à 1%. Considérant le marché remboursable des médicaments à 18 milliards d'euros HT l'année n, le CAHT maximal exonérant de la clause de sauvegarde est de 18,18 milliards pour l'année n+1 L'exercice fait état d'un CAHT de 18,36 milliards soit d'un dépassement de 180 millions. La contribution au titre de cette clause est calculée comme suit : 1) 1ère tranche = 18 000(taux L – 0,5)*50% ; 2) 2ème tranche = 18 000*((taux L+1)-(taux L+0,5))*60%. Le montant total de la clause de sauvegarde redevable au titre de la clause de sauvegarde est de 99 millions.*

Taux d'accroissement t du CAHT	Contribution
L < t < L+0,5	50%
L +0,5< t < L+1	60%
t > L+1	70%

Compte tenu de l'augmentation tendancielle de la part prise en charge en ALD ouvrant droit à une exonération du ticket modérateur, la dépense remboursée progresse 1 point plus vite que le CAHT des laboratoires[80]. La contribution au titre du taux K devenu taux L a donc été logiquement fixée à -1 point pour les années 2015 et 2016[70,71]. Néanmoins, les entreprises peuvent être exonérées de la clause de sauvegarde lorsqu'elles signent une convention avec le CEPS et sous réserve que celle-ci respecte certaines conditions : les entreprises consentent à accepter certaines baisses de prix et à payer des remises. Ces dernières doivent garantir un rendement d'au moins 80% de ce qui aurait été dû en vertu de l'application stricte de la clause de sauvegarde. En 2015, la contribution au titre du taux L s'est élevée, selon un résultat prévisionnel, à 52 millions d'euros[25].

II.1.3.2 Un encadrement prospectif du chiffre d'affaire des dispositifs médicaux absent des dispositifs législatifs

Compte tenu de la forte hétérogénéité du secteur DM et des acteurs qui y interviennent, il n'existe pas de dispositif macroéconomique permettant une régulation des dépenses constatées *a posteriori*. L'instauration d'une politique conventionnelle entre les syndicats du secteur des DM (comprenant également les représentants syndicaux des professionnels de santé concernés) et le CEPS étant récente (2011), aucun incitatif à la contraction symétrique à celui légiféré pour les médicaments n'a encore été établi[81]. Ainsi, l'accord-cadre se destine essentiellement à améliorer la connaissance du secteur et à procéder, le cas échéant, à des évolutions tarifaires. Notamment, la mise en place d'une base de données nationale comparable à celle du médicament (base Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS) utilisée pour suivre les indicateurs clés du marchés) devrait progressivement se mettre en place[82]. Pour l'heure, ce panel peine à se mettre en place et le CEPS dispose de très peu de données pour procéder aux arbitrages qui s'imposeraient.

Etant donné l'absence d'incitatifs contractuels lisibles concernant le secteur DM, seules les dispositions relatives aux médicaments seront énoncées ci-après.

Tableau VII : Outils de la régulation dans le domaine du médicament et du dispositif médical (Source : Adapté du rapport de l'IGAS MOREL/KIOUR N°RM2010-154P)

	Médicaments	Dispositifs médicaux
Outil macroéconomique	▪ Clause de sauvegarde (taux L) ▪ Taux W ▪ Accord-cadre	▪ Accord-cadre
Outil microéconomique	▪ Tarif de remboursement = PLV. ▪ 4 taux de remboursement. ▪ Modalités prévues à l'article L.162-16-4 du CSS. ▪ Possibilité de préciser les conditionnements. ▪ Possibilité de sanctions financières en l'absence de réalisation d'études	▪ Tarif de remboursement mais pas toujours de PLV. ▪ Pas d'encadrement des marges (hormis si PLV). ▪ Eléments de comparaison prévus dans l'article R.165-4 du CSS mais manque de données en l'état actuel des choses

II.2 L'accord cadre LEEM-CEPS, « feuille de route » de la politique conventionnelle

II.2.1 De la préférence conventionnelle…

Les produits de santé sont au croisement de plusieurs logiques qui sont le plus souvent divergentes entre industriels et payeurs. Sur la base de ces confrontations, l'Etat français s'est attaché à privilégier la voie conventionnelle aux mesures exclusivement normatives. Le principe de « préférence conventionnelle » veut donc qu'en matière de régulation économique, une solution négociée soit recherchée avant de décider de mesures réglementaires ou législatives. Le 11 avril 2016, la 7ème et dernière réunion en date du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) entre membres du gouvernement VALLS et industriels des produits de santé a réaffirmé la nécessité du dialogue Etat-industrie[83].

Ainsi, depuis 1994, la régulation est intégrée dans le cadre d'une politique conventionnelle, définie par des accords pluriannuels (maximum de quatre ans) entre l'industrie pharmaceutique, représentée aujourd'hui par le LEEM et l'Etat, représenté par le CEPS. Dernier en date, l'accord signé en janvier 2016 et qui constitue un accord cadre au titre de l'article L.162-17-4 du CSS traite de la politique générale du médicament en France[gg]. La description ci-après de l'accord-cadre sus-cité est non exhaustive mais reprend les principaux éléments contractuels relatifs aux méthodes de fixation et de régulation des prix des médicaments.

[gg] *Le terme d'accord-cadre provient de la Directive européenne 2004/18 du 31 mars 2004 et est défini comme « les contrats conclus entre un des pouvoirs adjudicateurs et des opérateurs économiques publics ou privés, ayant pour objet d'établir les termes régissant les marchés à passer au cours d'une période donnée, notamment en ce qui concerne les prix et, le cas échéant, les quantités envisagées ».*

II.2.1.1 L'accord cadre intègre les dernières réformes de la régulation financière des médicaments

Dans son chapitre 5, l'accord intègre les dernières dispositions législatives prises au titre de la clause de sauvegarde et détaille les modalités de calcul des remises annuelles redevables par chaque industrie (article 34). Il prévoit notamment qu'une exonération au titre du taux L soit appliquée pour les spécialités s'étant vu octroyer une ASMR I à IV (*cf.* Tableau VIII). Lorsque l'ASMR ne porte que sur une partie des indications ou que des indications font l'objet d'ASMR de niveau différent, les exonérations sont calculées au prorata des populations de patients concernées. Une exonération s'applique également pour les médicaments pédiatriques. Cette mesure dispose alors d'un intéressement sous forme d'avantages fiscaux pour les spécialités dont le progrès thérapeutique est reconnu par la HAS.

Tableau VIII : Exonération des médicaments au titre du taux L s'étant vus reconnaître une ASMR I à IV (Source : Accord-cadre LEEM-CEPS du 31/12/2015)

ASMR	Périmètre de l'exonération
ASMR I	Exonération totale pendant 36 mois dans la limite de 300 M€ minorés des remises
ASMR II	Exonération totale pendant 24 mois dans la limite de 300 M€ minorés des remises
ASMR III	Exonération de 50% pendant 24 mois dans la limite de 300 M€ minorés des remises
ASMR IV	Exonération de 25% pendant 24 mois dans la limite de 300 M€ minorés des remises

Selon une approche similaire au mécanisme de régulation du taux L, la LFSS de 2014 a créé une enveloppe de dépenses spécifique aux traitements innovants de l'hépatite C. L'article L-138-19-1 du CSS dispose en effet que « *lorsque le chiffre d'affaires hors taxes […] au titre des médicaments destinés au traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, minoré des remises […], est supérieur à un montant W déterminé par la loi […], les entreprises titulaires des droits d'exploitation de ces médicaments sont assujetties à une contribution* » (*cf.* Tableau IX)[84]. En 2014, ce mécanisme de régulation à contribution progressive était déclenché si le CAHT alloué au traitement de l'hépatite C était supérieur à 450 millions et 700 millions d'euros en 2015.

L'article 33 de l'accord cadre permet la signature de conventions exonératoires entre les industriels concernés et le CEPS en y posant l'impératif que ces remises conventionnelles doivent être supérieures ou égales à 90% du montant que les entreprises auraient versé au titre du taux W[53]. Selon une première estimation, les remises spécifiques aux traitements de l'hépatite C devraient atteindre 13 millions d'euros en 2015 ce qui laisse penser que les dispositions prévues à ce dernier article ont été mises en œuvre[25].

Tableau IX : Contribution redevable par les industriels commercialisant des traitements de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (Source : Accord-cadre LEEM-CEPS du 31/12/2015)

Montant du CAHT de l'ensemble des entreprises redevables (S)	Contribution
W < S < W+10%	50%
W+10% < S < W+20%	60%
S > W+20%	70%

Concomitante toujours avec l'arrivée des NAAD, l'introduction de l'article L.162-16-5-1 du CSS prévoit une remise correspondant à l'écart entre le montant maximal de l'indemnité demandée aux établissements de santé au titre de l'ATU et le prix fixé par le CEPS[85]. L'intégration de cette disposition est prévue à l'article 32 de l'accord-cadre qui dispose, le cas échéant, de la prise en compte des unités fournies à titre gratuit[53]. Ce mécanisme aurait pu cependant être remis en cause, le Comité d'alerte ayant relevé que « *les dépenses au titre des médicaments en ATU et en post-ATU (essentiellement les nouveaux médicaments anti-cancéreux) restent particulièrement dynamiques en 2016, et, dans l'attente de la conclusion des négociations de prix en cours, font peser un risque significatif sur le respect de l'ONDAM hospitalier en 2016* »[86].

II.2.1.2 La fixation et la régulation des prix occupent une place centrale dans l'accord-cadre

Dans ses chapitres 3 et 4 intitulés respectivement « Fixation des prix » et « Régulation des prix et bon usage », l'accord dispose des bases de négociations, engagements et dispositions qui incombent aux deux membres signataires en ce qui concerne la construction du prix des médicaments. Ces articles viennent compléter les dispositions législatives en vigueur et visent à préciser les composantes de fixation initiale de prix et de ses baisses ultérieures. Dans leur globalité, les articles qui composent ces chapitres s'entendent à consentir un prix facial important (Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) sans faire état des remises dont le montant est couvert par le droit des affaires) aux médicaments jugés innovants (procédure accélérée de dépôt de prix – garantie de prix européens) tout en assurant une meilleure régulation des prix des médicaments en fin de droit (définition des règles de tarification des médicaments inscrits au répertoire générique et celles des médicaments de référence des biosimilaires).

L'article 25 fait notamment état des principales catégories de remises qui peuvent être sujettes à convention entre entreprises et CEPS pour un produit donné. Considérant l'article L.162-18 du CSS, il distingue notamment :

- les remises prix-volume dont le montant est ramené aux volumes de vente qui correspondent le plus souvent aux volumes nécessaires pour traiter la population de l'indication ;
- les remises au titre des médicaments orphelins dont le montant est « cappé » ;

- les remises destinées à encadrer la posologie ou le coût de traitement journalier (CTJ) ;
- les remises permettant de garantir tout risque résultant de l'appréciation de la valeur thérapeutique ou d'efficience ou tout risque financier pour l'une ou l'autre des parties incluant notamment les remises dites « à la première boîte »[53,87].

L'article 21 prévoit que ces remises peuvent être transformées en baisse de prix à l'issue d'une période de trois ans suivant l'inscription du médicament[53].

II.2.1.3 Le nouvel accord cadre pose les conditions de prise en compte des évaluations médico-économiques

Selon les termes de l'article 9 de l'accord-cadre, le niveau de prix « *ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables* » sous réserve que le produit de santé ait obtenu une ASMR de niveau I à III et que la CEESP n'ait pas émis de réserve méthodologique majeure sur le modèle médico-économique s'y rapportant.

Le CEPS peut également se fonder sur l'analyse médico-économique aux fins de s'opposer à un dépôt de prix (article 8 – disposition e), de s'opposer à une déclaration de prix d'un médicament inscrit sur la liste rétrocession (article 11 – disposition 11.2.c) ou de déterminer des dispositions conventionnelles permettant d'assurer les conditions d'efficience d'un produit.

Par ailleurs, l'article 10 est rédigé en faveur d'une meilleure coordination entre les différents acteurs concernés. Il prévoit notamment que « *le CEPS sollicitera la CEESP en vue d'expliquer les prérequis auxquels doivent satisfaire les entreprises pour que les conditions de l'efficience de leurs médicaments puissent être établies* »[53]. Courant 2016, le CEPS a ainsi sollicité la CEESP car il souhaitait « *disposer des conditions nécessaires à établir l'efficience d'un produit, notamment :*

- *des manquements à ces prérequis qui sont susceptibles de la compromettre ;*
- *des motifs principaux à l'existence de réserves méthodologiques majeures ;*
- *des situations qui feraient qu'une réserve majeure est à considérer comme inévitable.* »

A cette demande de clarification sémantique, la CEESP a fait part de ses attentes en spécifiant que :

- les prérequis auxquels doivent répondre les industriels renvoient au respect des principes méthodologiques de la HAS ;
- les conditions de l'efficience d'un produit se rapportent à deux situations que sont l'émission d'une réserve majeure et l'incertitude générée par les choix méthodologiques, qui lorsque elle est trop importante ne permet pas une interprétation des résultats ;
- l'efficience repose essentiellement sur le niveau de RDCR qui, malgré l'absence de seuil d'acceptabilité en France, peut paraître excessif en comparaison avec d'autres pays.

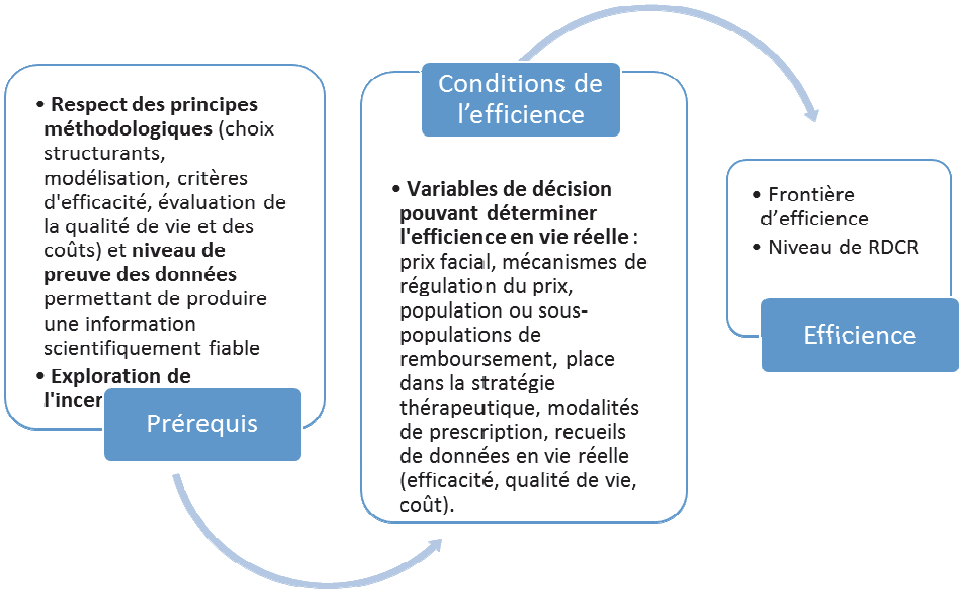


Figure 14 : Principales conclusions de l'évaluation médico-économique au regard des dispositions de l'accord-cadre LEEM-CEPS du 31/12/2015 (Source : CEESP)

Cette clarification sera vraisemblablement de nature à favoriser une meilleure intégration de l'efficience dans les négociations contractuelles.

II.2.2 …Aux effets constatés

Chaque année conformément à l'article D.162-2-4 du CSS, le CEPS rend compte de son activité dans un rapport transmis aux Ministres de la sécurité sociale, de la santé, de l'économie et de l'industrie et au Parlement. Celui-ci est également mis à disposition du public et rend compte de la contribution du CEPS à l'équilibre des comptes de l'AMO[88]. Dernier en date, celui de 2014 n'inclut pas les dernières dispositions de l'accord-cadre du 31 décembre 2015. Notamment, la place de l'évaluation médico-économique qui a été grandement renforcée (*cf. supra*) n'est pas rendue lisible dans son rapport d'activité pour l'exercice 2014.

Dans celui-ci, le CEPS établit sa contribution à l'équilibre des comptes de l'AMO à hauteur d'1,4 milliards d'euros en 2013, 1,8 milliards d'euros en 2014 et l'estime à 1,6 milliards d'euros en 2015 soit un total de près de 5 milliards en 3 ans. Sa contribution au solde de l'AMO est donc considérable.

Malgré une maîtrise des dépenses en produits de santé plutôt satisfaisante au regard des objectifs qui s'imposent au CEPS, les dispositions conventionnelles entreprises ont conclu à accorder une place grandissante à l'évaluation médico-économique de la CEESP (*cf.* lettre d'orientation du CEPS). Cependant, aucune valeur de référence ou RDCR seuil n'est spécifiée à ce jour. Il n'est donc pas possible de dire si l'introduction d'une nouvelle thérapeutique est acceptable pour la collectivité au coût revendiqué par le titulaire d'exploitation. Si la HAS ne dispose pas de l'entière légitimité pour

déterminer cette valeur, elle dispose des ressources matérielles pouvant formuler des propositions à partir de l'actualisation des décisions déjà prises.

Tableau X : Contribution du CEPS à l'équilibre des comptes de l'AMO en millions d'euros (Source : Rapport d'activité du CEPS 2014-2015)

	2013	**2014**	**2015 (p)**
Baisse de prix médicament	844	913	895
Baisse de prix DM	85	90	74
Remises	427	519	500
Remises ATU / Post ATU / taux L et W	-	281,5	200
Total	**1 556**	**1 803,5**	**1 669**

(p) : prévisions

III. Etude de cas : la définition de valeurs de référence à partir des décisions antérieures peut-elle être un levier pour rationaliser les décisions futures ?

III.1 Objectifs et finalités

Comme sus-cité, l'accord-cadre LEEM/CEPS du 31 décembre 2015 fait état d'une volonté partagée par les deux membres signataires, d'asseoir et de valoriser l'évaluation médico-économique dans les processus de négociation tarifaire des médicaments. Malgré le fait que la loi en dispose explicitement pour les spécialités pharmaceutiques (article L.162-16-4 du CSS), l'absence de valeurs de référence – ou « seuil d'efficience » – tend cependant à limiter l'implication des résultats médico-économiques dans la construction de leurs prix de cession. En 2015, par comparaison au système anglais, l'IGAS soulignait dans son rapport « Evaluation médico-économique en santé » que « *le coût/QALY publié devrait être recalculé pour prendre en compte le prix facial final* » afin notamment d'en définir « *des valeurs de référence à valeur indicative et non normative* » (recommandation n°3)[55]. Compte tenu de la contrainte budgétaire qui pèse sur l'Etat français, il est effectivement fort probable que celui-ci ne soit pas enclin à disposer de nouvelles ressources au-delà d'un certain coût marginal en santé. Ces affirmations concourent au besoin d'identifier des valeurs indicatives qui pourraient s'effectuer à partir des décisions antérieures servant alors de point de comparaison et de référence.

Dans cette logique d'apprentissage et de capitalisation *a posteriori* des évaluations médico-économiques effectuées par la CEESP, une analyse rétrospective descriptive des dossiers déposés a été menée afin :

- de rendre compte des différentiels entre le prix négocié avec le CEPS et le prix sollicité par les industriels et de les considérer au regard des évaluations rendues par les différentes commissions de la HAS (CT, CNEDIMTS, CEESP) ;
- d'observer les conditions de l'efficience au prix facial obtenu et d'en tirer les principaux enseignements ;
- de proposer de nouveaux outils au décideur public afin de consolider, voire d'accroître la place des avis d'efficience rendus par la CEESP dans les phases de négociation de prix avec les industriels concernés.

III.2 Méthodes

L'analyse médico-économique étant effective à la HAS depuis le 3 octobre 2013, l'ensemble des spécialités pharmaceutiques disposant d'un prix publié au JORF au 01/09/2016 est entré dans le périmètre de l'analyse. *De facto*, les médicaments destinés exclusivement à l'usage hospitalier et dont

le financement est compris dans les tarifs de prestations hospitalières n'ont pas été inclus faute de disposer d'un prix administré arrêté au JORF. L'accord-cadre DM n'ayant pas pris de disposition explicite quant à la place de l'évaluation médico-économique dans les processus de fixation de prix, les DM n'ont pas été inclus dans l'analyse. La singularité d'une demande du CEPS concernant l'un des seuls DM disposant d'un prix limite de vente en date du 01/09/2016 sera néanmoins évoquée et discutée.

Pour chacun des dossiers analysés, il a été recueilli ou obtenu :

- le nom du produit et l'aire thérapeutique auquel il appartient ;
- son SMR revendiqué et obtenu ;
- son ASMR revendiquée et obtenue ;
- le différentiel entre ASMR revendiquée et obtenue ;
- les réserves méthodologiques émises par la CEESP ;
- les prix revendiqués et obtenus ;
- la variation entre les prix revendiqués et obtenus en PFHT et PPTTC ;
- le RDCR selon le prix revendiqué et selon le prix négocié en PPTTC ;
- le CAHT revendiqué ;

La prise en compte de l'ensemble de ces données a permis de rendre compte des demandes et exigences de l'industriel vis-à-vis de l'évaluation des commissions statutaires de la HAS et, par extension, de leurs exigences en termes de prix.

N'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficience mais dans le descriptif des baisses de prix revendiquées :

- les médicaments dominants ou dominés au terme de l'évaluation médico-économique (impossibilité de renseigner le RDCR au prix revendiqué) ;
- les spécialités Viekirax® et Exviera® (Abbvie) indiquées dans le traitement de l'infection chronique au virus de l'hépatite C car leur modélisation économique a été réalisée à l'aide du logiciel commercial Treeage® (Treeage Software 2014, Williamstown) dont les données n'ont pu être modifiées (impossibilité d'obtenir le RDCR au prix négocié avec le CEPS).

En cohérence avec la demande formulée par l'IGAS, le prix facial octroyé après négociation a remplacé le prix revendiqué par l'industriel dans les modèles Excel (modèle d'efficience uniquement[hh]). L'exercice a été effectué indépendamment des réserves émises par la CEESP, ce qui implique la prise en compte des produits dont les résultats ont été invalidés par l'émission d'une réserve méthodologique majeure. Afin de rendre compte des conclusions émises par la HAS et malgré le faible effectif concerné, des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R

[hh] *Seuls deux industriels avaient déposé une AIB en complément du dossier d'évaluation de l'efficience au 01/09/2016. Ne rentrant pas dans le périmètre des objectifs de l'analyse, les résultats de ceux-ci n'auraient pas permis d'en tirer des enseignements constructifs,*

(https://cran.r-project.org/). Par respect des conditions d'application des tests statistiques, les comparaisons de moyennes et de pourcentages ont été effectuées respectivement par un test de Wilcoxon et un test de Fisher (tests non paramétriques). Par souci de confidentialité et par respect du secret des affaires, le nom commercial des produits n'apparaîtra dans les suites de ce document que si un document public en fait mention.

III.3 Résultats et discussion

III.3.1 Des baisses de prix hétérogènes dont l'effectif des produits considérés ne permet pas d'en faire ressortir les déterminants

Sur les 47 produits ayant fait l'objet d'un dépôt de dossier auprès du SEESP entre octobre 2013 et le 01/09/2016, seulement 17 d'entre eux bénéficiaient d'un prix public publié au JORF à cette dernière date. Les considérant par aires thérapeutiques, ces médicaments s'adressent principalement au traitement de l'infection chronique au virus de l'hépatite C (n=6) et à celui des affections cancéreuses (n=3). Les produits ne pouvant être regroupés par aire thérapeutique (n=8) sont réunis dans une seule et unique catégorie nommée « Autres aires thérapeutiques » dans les suites de ce document.

Au terme des obligations prévues au décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012, les niveaux d'ASMR revendiqués par les industriels pour les spécialités considérées sont exclusivement de niveau II (n=12) et III (n=5). Pour 8 d'entre elles, le collège de la HAS a reconnu un impact significatif sur l'organisation des soins. Les chiffres d'affaires TTC revendiqués en deuxième année après commercialisation sont très hétérogènes s'établissant entre 23 M€ et 750 M€. Les diminutions des prix sollicités (PFHT) en comparaison aux prix obtenus varient entre 2,28% et 40,0% (*cf.* Figure 15).

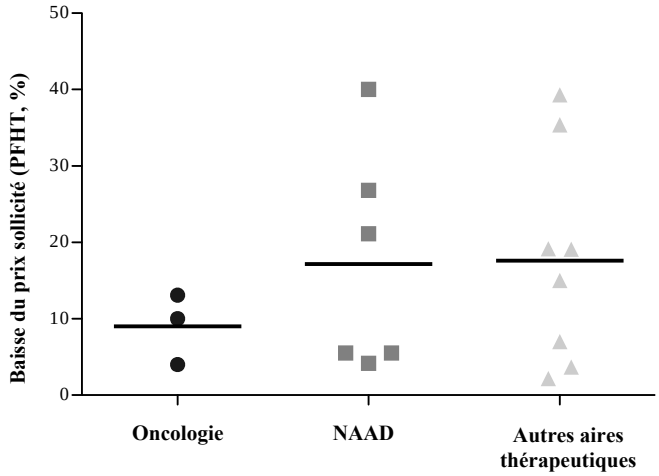


Figure 15 : Diminution du prix facial sollicité (PFHT) au terme des négociations par aires thérapeutiques

Malgré le peu de médicaments pouvant être inclus dans ce travail empirique, il semblerait que les baisses de prix facial sollicitées soient moindres pour les traitements anticancéreux en proportion. Les dispersions de celles-ci ne permettent pas d'en dégager une différence statistiquement significative.

Stratifiées par aires thérapeutiques, ces baisses semblent moins importantes pour les spécialités anticancéreuses puisqu'aucune d'entre elles n'objective une baisse de PFHT revendiquée de plus de 15%. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux de la commission des comptes de la sécurité sociale qui a effectué une comparaison des prix des thérapies anticancéreuses de 2004 et 2014 entre la France et plusieurs pays occidentaux (Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Canada, Etats-Unis et Australie). Les résultats joints à son rapport de juin 2016 font état qu'à l'admission au remboursement, le niveau de prix des traitements anticancéreux était plus élevé en France que dans les pays comparés. Cependant, la France est également le pays où les prix initiaux ont le plus baissé. Commercialisés en 2014 et 2015, aucun des trois produits considérés dans ces travaux n'a fait l'objet d'une baisse de prix postérieurement à leur admission au remboursement. Sur ces bases et par connaissance de la baisse de prix moyenne et médiane pour l'ensemble des produits inclus (moyenne =15,98% ; médiane = 13,13%), cette variable continue a été transformée en variable catégorielle à deux niveaux distinguant les produits ayant des baisses de prix sollicités inférieures et supérieures à 15%. A titre exploratoire, la construction de ces deux groupes a permis de rechercher les principaux déterminants des baisses de prix sollicités constatées (*cf*. Tableau X et XI). Seule la différence entre ASMR sollicitée et obtenue ressort statistiquement significative (p = 0,05)[ii] ce qui signifie que pour une diminution de plus de deux niveaux d'ASMR, la baisse de prix facial a 95% de risque d'être supérieure à 15%. La réalisation d'analyses univariées et multivariées (régressions linéaires et logistiques) n'a pas modifié ces conclusions.

Tableau XI : Analyses descriptives des baisses de prix observées en fonction des variables qualitatives considérées dans la définition des tarifs de médicament

Un seul produit a obtenu une ASMR V et des réserves majeures. Les avis concordants de la CT et de la CEESP sur un produit dont les présentations sont très élevées confortent les fortes exigences du CEPS qui est tenu par la règle d'économie dans le coût de traitement abaissant de plus de 39% la sollicitation de prix de l'industriel.

		Baisse PFHT <=15% (n)	Baisse PFHT >15% (n)	p
ASMR obtenue	II	2	1	0,653
	III	2	0	
	IV	6	5	
	IV	0	1	
ASMR obtenue	II-III-IV	10	6	0,412
	V	0	1	
Différence entre ASMR sollicitée et obtenue	= / -I	7	3	**0,050**
	-II	1	6	
Réserve majeure	Oui	6	4	>0.999
	Non	4	3	

[ii] *Pour les produits disposant de plusieurs ASMR, celle la plus élevée était retenue pour l'analyse statistique.*

Tableau XII : Analyses descriptives des baisses de prix observées en fonction des variables quantitatives considérées dans la définition des tarifs de médicament

		Baisse PFHT <=15%	Baisse PFHT >15%	p
Population cible (n=17)	Effectif	10	7	0,241
	Moyenne	39 500	152 500	
	Médiane	25 900	74 000	
CATTC revendiqué (n=17)	Effectif	10	7	0,807
	Moyenne	153 M€	139 M€	
	Médiane	52,5 M€	90,4 M€	
Niveau de RDCR au prix revendiqué (n=10)	Effectif	6	4	0,352
	Moyenne	61 020 €/QALY	116 143 €/QALY	
	Médiane	38 764 €/QALY	70 651 €/QALY	

Le faible effectif ne permet pas de conclure statistiquement sur la place qu'occupent les résultats médico-économiques dans la définition du prix des médicaments mais le niveau moyen de RDCR constaté entre les deux groupes varie du simple au double. Ainsi, ces hauts niveaux de RDCR ont probablement incité à faire preuve de modération dans la revendication du prix des produits concernés.

Par ailleurs, considérant les dispositions conventionnelles prévues à l'article 9 de l'accord-cadre, la CEESP a émis une réserve majeure pour 2 produits disposant d'une ASMR III octroyée par la CT. Fortement médiatisée pour son coût jugé excessif, la spécialité Sovaldi® ne remplit pas les conditions de garantie de prix européens spécifiées dans l'article sus-cité ; la CT lui a attribué une ASMR de niveau II à l'exception d'une sous-population du génotype 3 (ASMR III) et la CEESP a émis une réserve méthodologique majeure partielle. Disposant de ces prix européens rendus publics dans le rapport d'activité du CEPS pour l'exercice 2014 et bien que les dispositions de l'accord-cadre actuel n'étaient pas d'actualité en 2014, il est intéressant de souligner que celui-ci constitue le plus bas des prix pratiqués au sein des quatre pays comparateurs que sont l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Allemagne (les prix s'échelonnent entre 42 000€ et 49 000€ pour une cure de 12 semaines contre 41 000€ en France). Bien que cette disposition ait été inscrite dans le dernier accord-cadre, l'ancien président du CEPS, Dominique GIORGI, déclarait déjà en septembre 2014 que « *face à une étude médico-économique de mauvaise qualité et ne permettant pas d'établir les conditions de l'efficience, le CEPS n'hésiterait pas à décrocher du couloir européen des prix* »[89]. L'accord cadre actuel a peut-être entériné des pratiques qui relevaient de l'usage et qui nécessitaient d'être contractées pour en augmenter le recours.

III.3.2 Des valeurs de RDCR hétérogènes qui ne permettent pas d'en définir des seuils d'efficience

L'efficience des NAAD n'étant pas homogène au sein de la population atteinte d'hépatite C (génotype, stade de fibrose, présence d'une co-infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), …), les résultats s'expriment par plusieurs valeurs de RDCR en fonction des sous-populations considérées. La

CEESP ayant fait état que ces résultats ne peuvent être présentés sous forme d'une moyenne des différents RDCR, les résultats de l'étude concernant ces traitements seront traités dans un second temps[90]. Un produit pris en compte précédemment a été retiré de l'analyse car était en position de dominance vis à vis de ces traitements comparateurs.

Les RDCR recalculés pour chaque produit montrent une forte variabilité des valeurs obtenues concernant les traitements anticancéreux. Ceux-ci s'échelonnent de 3 084 à 183 815 €/QALY. Les RDCR des autres spécialités sont plus regroupés dans un intervalle compris entre 0 et 70 000 €/QALY. Sur l'ensemble des spécialités incluses dans l'analyse, aucune ne fait état d'un RDCR supérieur à 200 000 €/QALY.

Tableau XIII : RDCR obtenu par implémentation du prix facial obtenu dans les données d'entrée des modèles d'efficience et pourcentage de variation par rapport au RDCR initial

	RDCR au prix facial négocié	Pourcentage de variation vs RDCR initial
Médicaments d'Oncologie	183 815 €/QALY	4,27%
	24 167 €/QALY	23,59%
	3 084 €/QALY	88,18%
Autres médicaments	145 994 €/QALY	38,95%
	56 959 €/QALY	19,38%
	47 573 €/QALY	7,53%
	41 728 €/QALY	9,09%
	30 268 €/QALY	76,49%
	19 559 €/QALY	24,93%
	14 537 €/QALY	12,04%

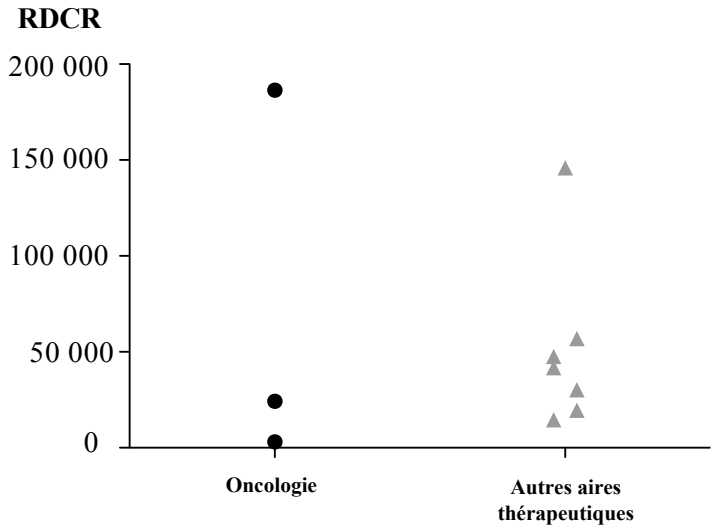


Figure 16 : Valeur des RDCR des produits disposant d'un prix négocié avec le CEPS au 01/09/2016

En Angleterre, bien que ces décisions n'interviennent pas dans la fixation du prix des produits de santé mais dans la définition du panier de soins pris en charge par le *National Health Service* (NHS), le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a fixé un seuil au-delà duquel la prise en charge n'est pas assurée. Bien que sa valeur soit sujette à discussion, elle a été établie en 2004, par consensus d'experts, sous la forme d'un intervalle de 20 000 à 30 000 £ par QALY. Ainsi, sauf exception, la borne haute de cet intervalle fait office de propension à payer maximale (« *willingness to pay* ») pour le décideur britannique. Considérant ce seuil de 30 000 £ par QALY et le taux de change au 01/09/2016[ij], seules 4 des 10 spécialités incluses dans l'étude auraient reçu un avis positif du NICE. Par vérification des recommandations de prise en charge disponibles sur le site internet https://www.nice.org.uk/, il s'est avéré qu'un seul des produits considérés n'a pas été recommandé et que deux autres n'ont pas fait l'objet d'une évaluation. Celui-ci correspond logiquement au produit de l'analyse ayant le RDCR le plus élevé. La coexistence de système dérogatoire (comme pour le médicament orphelin) et de mécanisme de contournement peuvent expliquer cette différence.

Par ailleurs, le coût d'acquisition se confirme comme étant une variable majeure des résultats d'efficience. Par la mise en confrontation des variations de baisses de prix en PPTTC et du pourcentage de diminution du RDCR pour l'ensemble des produits inclus dans l'analyse (*cf infra*), cette dernière est systématiquement égale ou plus élevée que celle du prix sollicité. La baisse du prix des produits évalués pèse alors de manière importante sur les résultats d'efficience ce qui pourrait justifier que l'ajustement des niveaux de prix revendiqués soit plus conséquent que d'autres arbitrages dont les conséquences n'influent que trop peu le RDCR.

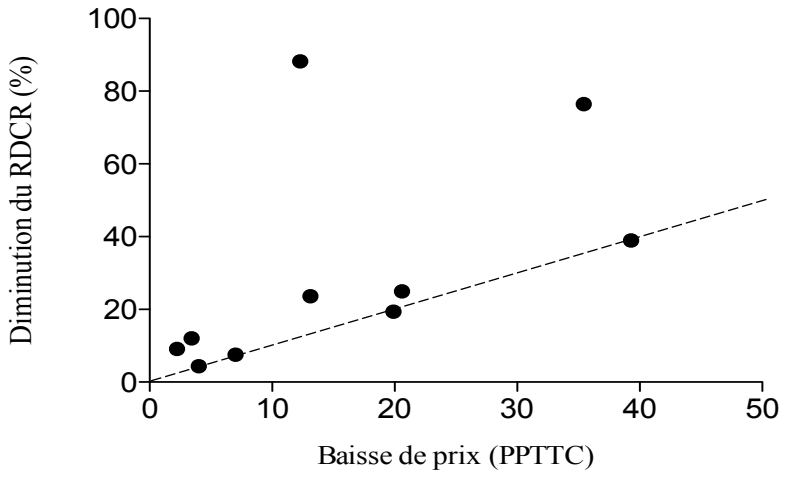


Figure 17 : Pourcentage de variation du RDCR en fonction de la baisse de prix sollicité (PPTTC)

La variation de RDCR est systématiquement supérieure ou égale à celle du prix sollicité.

[ij] *1 euro = 1,18563 £ soit 30 000 £ = 25 303€.*

Considérant les traitements de l'hépatite C, la complexité de l'évolutivité de la maladie et la difficulté de comparabilité des modèles d'efficience entre eux rendent l'interprétation des résultats plus difficile.

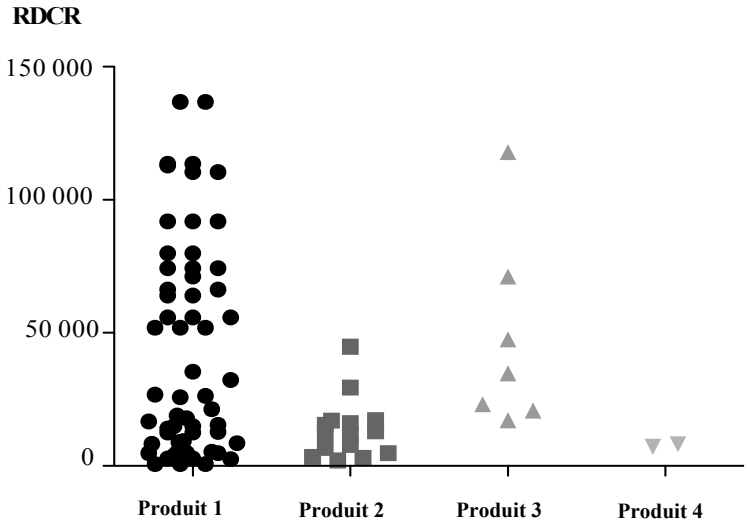


Figure 18 : Valeur des RDCR des 4 NAAD disposant d'un prix négocié avec le CEPS au 01/09/2016

Concernant le produit 1 qui correspond au dernier produit commercialisé dans le traitement de l'hépatite C, le modèle spécifie pour chaque sous-population considérée si la frontière d'efficience est modifiée. Ce traitement était, dans toutes les situations considérées, le dernier produit sur la frontière d'efficience. Pour une diminution de prix facial de 4%, la frontière d'efficience est modifiée dans 57% des sous-populations concernées. Les coûts de prise en charge des traitements qui les précèdent sur la frontière d'efficience sont probablement très proches de celui du traitement évalué. La question soulevée par ces produits n'est pas véritablement l'efficience du produit qui restait pour la majeure partie des populations acceptables mais bien l'impact budgétaire qui a conduit le Parlement à voter un mécanisme progressif de contribution (taux W). L'impact de l'efficience sur le niveau de prix de ces produits est vraisemblablement modeste[55].

III.3.3 Le concept de frontière d'efficience comme rationalisation des coûts d'acquisition de l'innovation thérapeutique

Bien que les études médico-économiques aient été progressivement abandonnées au profit d'autres leviers d'arbitrage, l'Allemagne s'est singularisée par une méthode d'utilisation spécifique de ces résultats. Dans le cadre d'un produit sollicitant un gain incrémental en santé, l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWIG) détermine son prix maximum remboursable à partir d'une projection linéaire du dernier segment constituant la frontière d'efficience. Ainsi le gain de santé obtenu sera valorisé à partir d'un RDCR déjà observé (*cf.* Figure 19)[91].

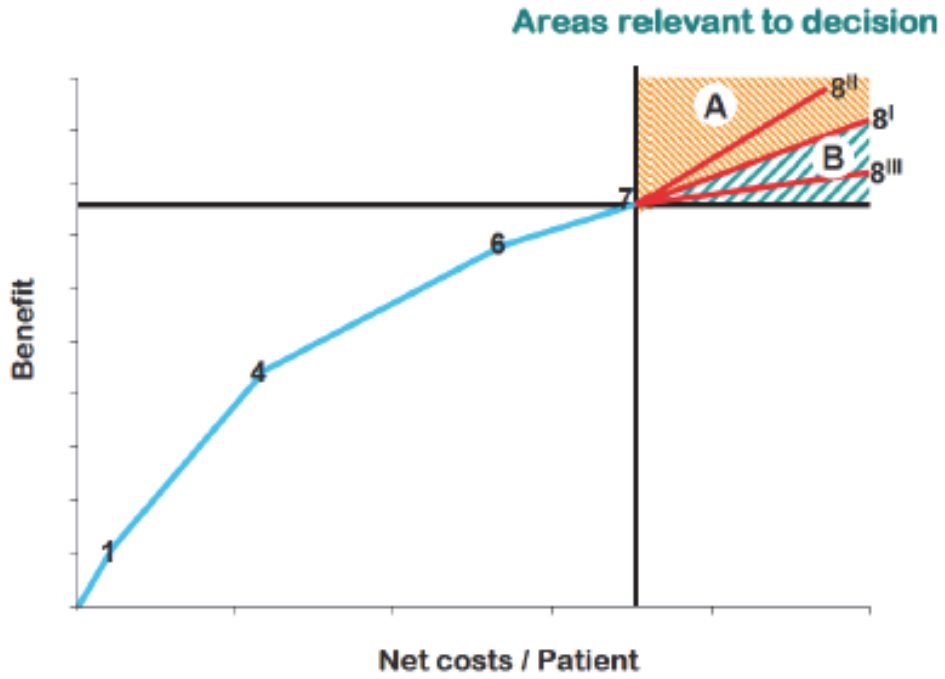


Figure 19 : Utilisation de la frontière d'efficience pour une décision de prix (Source : IQWIG, General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Cost, 2009)

Si un traitement dispose d'un RDCR compris dans la partie orangée, il présente un plus grand bénéfice de santé rapporté aux coûts en comparaison des traitements existants. Il est ainsi susceptible de réduire la disposition à payer pour cette indication. A l'inverse, si le traitement dispose d'un RDCR compris dans la partie hachurée, il fait apparaître un rapport bénéfice/coût dégradé. Son prix remboursable n'est pas approprié et nécessite d'être revu à la baisse.

Parmi les produits inclus, un seul répondait aux exigences de cette technique. Situé en dernière position sur la frontière d'efficience, le coût de prise en charge du nouveau traitement faisait apparaître un rapport coût-efficacité dégradé. Par prolongement du dernier segment, il fallait diminuer le coût total de prise en charge de 11,6% ce qui revenait à abaisser de 44% le prix revendiqué par la firme pharmaceutique exploitant ce médicament (*cf.* Figure 20).

Selon une logique comparable, un des traitements évalués se situait en deuxième position sur une frontière d'efficience constituée de trois spécialités. Son prix ayant été réduit de 35% par rapport à ce que sollicitait le titulaire d'exploitation, le RDCR du dernier produit sur la frontière d'efficience a augmenté de 86% s'établissant à 478 652 €/QALY. La révision de son prix dans le mois qui a suivi l'inscription du produit comparé a permis de ramener celui-ci à 446 638 €/QALY (*cf.* Figure 21).

Le recours à cette méthode présente l'avantage de fixer une disposition à payer maximale dès lors que deux traitements disposent d'une indication commune. Sujet à fluctuation selon les indications concernées, il impose aux prochains comparateurs de s'inscrire au maximum dans le prolongement de la disposition à payer des deux premiers traitements entrants. Cette méthode, qui vise à établir plus de cohérence dans l'allocation des ressources par classe thérapeutique permet aussi d'ouvrir le débat sur la révision des décisions passées.

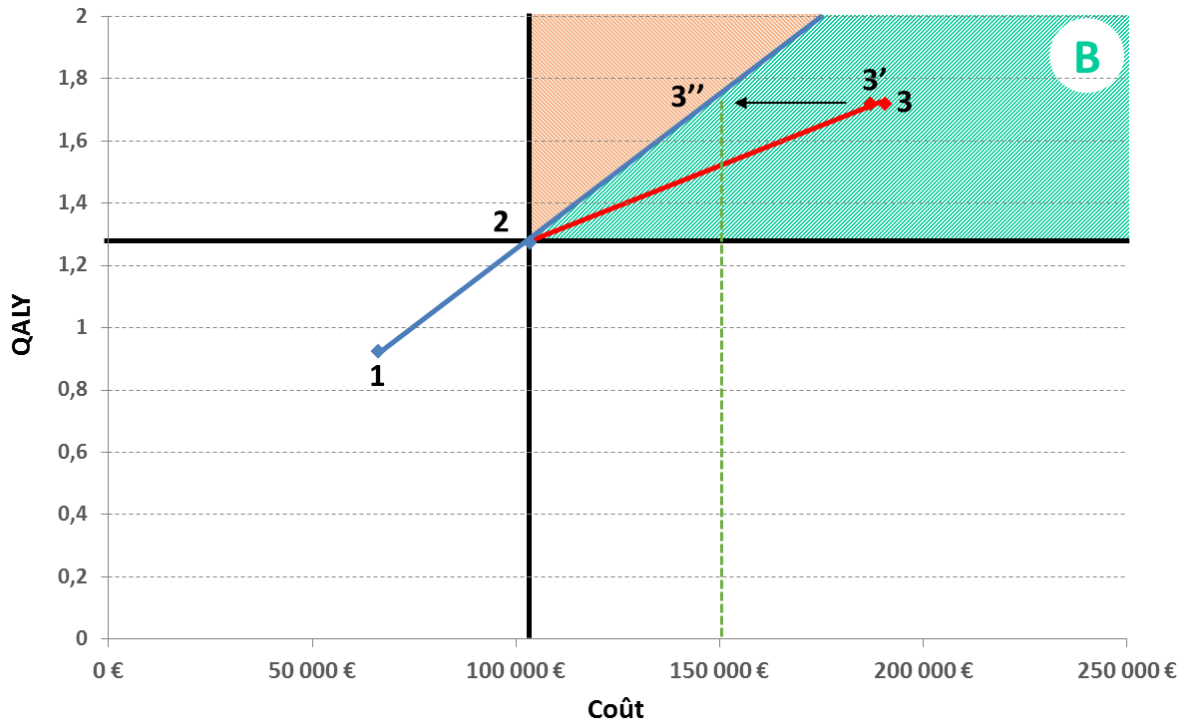


Figure 20 : Baisse de prix à consentir pour diminuer le prix selon la méthode d'arbitrage de l'IQWIG (exemple 1)

Selon l'évaluation de l'industriel, les produits 1, 2 et 3 se situent sur la frontière d'efficience. Suite aux négociations, l'efficience du produit correspond au point 3'. Si la méthode d'évaluation de l'IQWIG avait été retenue dans la négociation de prix, son coût d'acquisition aurait dû être diminué de 44%. La connaissance du prix réel de ce produit permettrait de connaître si son efficience se rapproche du point 3''.

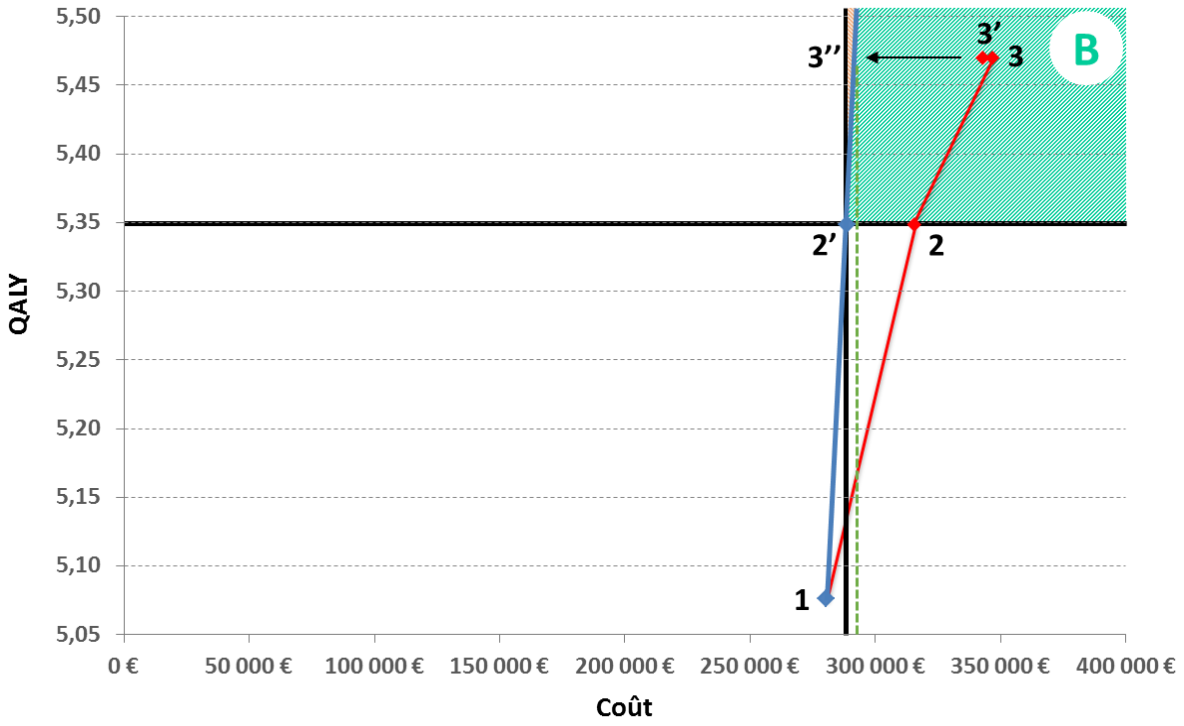


Figure 21 : Baisse de prix à consentir pour diminuer le prix selon la méthode d'arbitrage de l'IQWIG (exemple 2)

Le produit 2 est évalué par la CEESP. La baisse de prix sollicité de ce produit entraîne une diminution de son RDCR de plus de 76%. Pour que le produit 3 se situe dans le prolongement de ce premier segment il faudrait diminuer son coût actuel de 57%.

III.3.4 Une présentation linéaire qui pourrait renforcer la place de l'efficience dans les négociations de prix

Afin d'apprécier le niveau d'efficience des produits de santé en fonction de la variation de leur niveau de prix, l'expression du RDCR peut se transposer sous la forme d'une équation affine (y =ax+b) selon le développement mathématique suivant.

Soit *Cttb, coût d'acquisition du traitement b*
Ctta, coût d'acquisition du traitement a
Catb, autres coûts secondaires au traitement b
Cata, autres coûts secondaires au traitement a
x, la variation [0-1] du prix sollicité Cttb

$$RDCR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{Cb - Ca}{Eb - Ea} = \frac{Cb}{Eb - Ea} - \frac{Ca}{Eb - Ea}$$

$$RDCR = \frac{Cttb}{Eb - Ea} + \frac{Catb}{Eb - Ea} - \frac{Ctta}{Eb - Ea} - \frac{Cata}{Eb - Ea}$$

$$RDCR = \frac{Cttb}{Eb - Ea}x + \frac{Catb - Ctta - Cata}{Eb - Ea} \qquad (y = ax + b)$$

Par cette équation et à niveau d'efficacité supposé constant, le coefficient directeur a est fortement dépendant du coût d'acquisition du traitement évalué : plus a est important en valeur, plus le prix du traitement sollicité est disproportionné au regard du différentiel d'efficacité modélisé.

Pour l'ensemble des produits disposant d'une seule valeur de RDCR dans l'analyse de référence (n=10), la matérialisation de cette droite a permis de distinguer deux situations singulières ; celles-ci sont exclusivement dépendantes du caractère positif ou négatif de l'ordonnée à l'origine b. Ainsi la première permet de mettre en évidence la baisse de prix à appliquer pour se retrouver en position de dominance par rapport aux différents comparateurs de la frontière d'efficience (b négatif, soit les coûts totaux de la stratégie b sont plus importants que ceux de la stratégie a retranchés des coûts d'acquisition du traitement) ; la seconde fait état que pour un coût d'acquisition nul, l'inclusion du traitement évalué au panier de soins remboursables entraînera des surcoûts supplémentaires aux seuls coûts d'acquisition le concernant (impact sur l'organisation des soins, prolongement de la survie…). De la même manière et de pair avec l'analyse précédente, cette méthode peut être reproduite pour tous les traitements constituant la frontière d'efficience comme le présente la figure 22 ci-dessous.

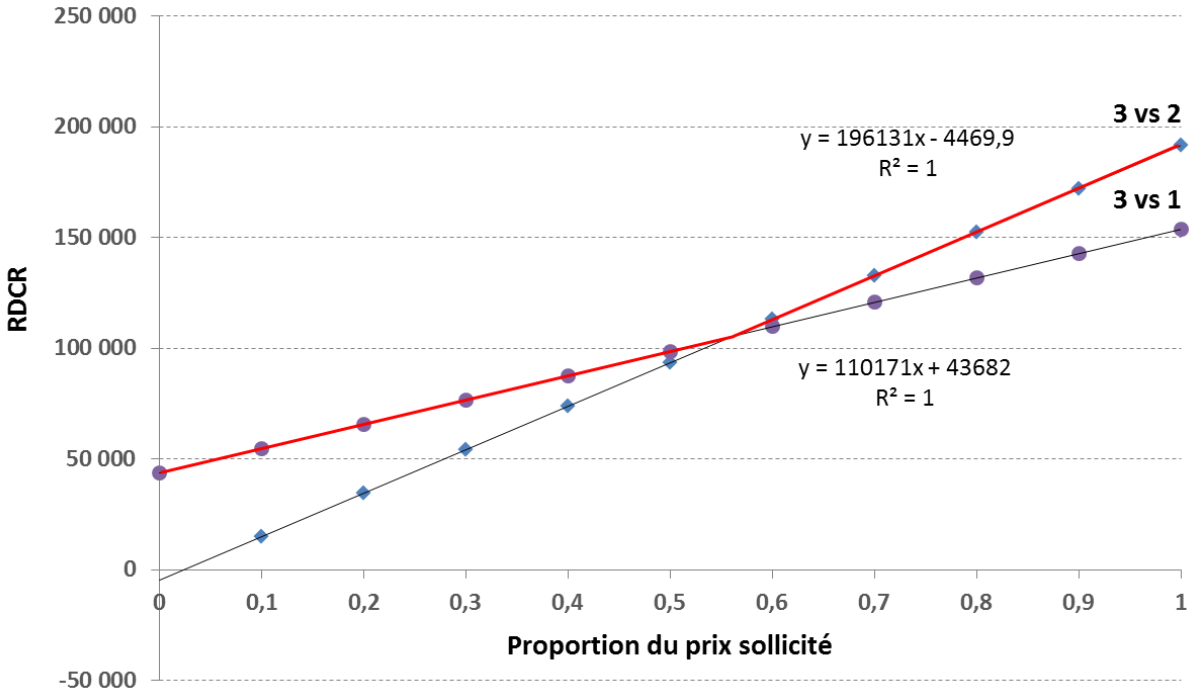


Figure 22 : Expression du niveau d'efficience en fonction du prix sollicité

Cette représentation permet de relier visuellement le niveau de RDCR au prix de vente du traitement évalué. Le produit 3 est le produit évalué. Le produit 2 est celui qui le précède sur la frontière d'efficience et le produit 1 est le premier traitement sur la frontière d'efficience S'agissant de la même spécialité pharmaceutique que celle développée dans la figure 20, une baisse de prix de 44% correspond bien à un alignement des trois produits de la frontière d'efficience. L'ensemble des courbes tracées dans le cadre de ce travail figure en annexe.

En supplément de ces deux informations, son tracé permet d'établir un lien direct et visuel entre valeur de RDCR et niveau de prix du produit de santé évalué ; il permettrait ainsi de ramener le prix de vente à des dispositions à payer jugées plus acceptables. La mise à disposition de ces informations est d'autant plus à enjeu qu'« *il est nécessaire […] que le CEPS puisse, au cours de la négociation, réestimer le RDCR en fonction de différentes hypothèses de prix. Or aujourd'hui le RDCR est estimé sur la base du prix revendiqué par l'industriel, avec des fourchettes très resserrées autour de ce prix. Il faut donc élargir la gamme de prix qu'utilise l'industriel dans son modèle de manière à inclure dans ses simulations, de manière quasi systématique, le point de sortie CEPS* »[35]. Ces propositions reprises du rapport POLTON trouveraient un écho par la mise à disposition d'un instrument opérationnel aux organes d'Etat concernés.

III.3.5 Certaines demandes récentes impliquent explicitement l'efficience

A peine trois ans après les premiers dépôts de dossiers d'efficience, le CEPS s'est progressivement saisi des avis d'efficience comme nouvel outil de régulation des prix des produits de santé. Récemment dans le cadre d'une procédure d'extension d'indication d'un DM, le CEPS a formulé une demande pour que la CEESP le renseigne sur la baisse de prix à pratiquer pour que l'efficience de la population d'extension d'indication soit égale celle de la population de la primo-inscription. Cette

demande qui émane directement du décideur traduit clairement sa volonté de faire des résultats médico-économiques une place toujours plus affirmée dans les processus de décisions.

III.3.6 L'usage d'une valeur seuil en France : outil d'information ou de décision ?

Afin d'inscrire l'évaluation médico-économique dans un cadre structurant la décision publique, la définition d'une valeur de référence pourrait s'avérer être une alternative de premier choix. Comme le soulignait l'étude menée en 2008 par le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), la théorie néoclassique « Welfariste » fait état que sous la contrainte d'un budget fixe, la définition d'une valeur seuil est envisageable[92]. Ce postulat étant vérifié dans le cadre des financements de santé, la référence à une valeur explicite favoriserait également la cohérence de la décision aux yeux du grand public. En 2014, la HAS a entrepris une revue systématique de la littérature afin d'engager une dynamique sur l'impact potentiel qu'aurait la définition de seuil d'efficience explicite dans les processus de décision. Les résultats rapportés stipulent que l'identification d'une valeur de référence explicite présenterait l'avantage d'être plus transparente dans les arbitrages qu'elle pourrait impliquer[93].

Cependant, les principes théoriques de l'approche d'une valeur seuil unique pour l'ensemble des traitements et des indications ne semblent pas envisagé par les pouvoirs publics[35,55]. Non sans craindre un mécanisme de contournement auquel il serait sujet et qui s'est vérifié dans la plupart des pays y ayant recours, l'instauration d'un mécanisme automatique pourrait notamment limiter l'implication des choix et arbitrages des décisionnaires. Le peu de recul dont la CEESP dispose laisse encore peu de marge de manœuvre à son intégration pleine et entière au processus de négociation de prix. Le flou et les incertitudes pourraient sans doute s'atténuer quand le CEPS pourra situer l'efficience d'un nouveau produit par rapport à un ensemble de dossiers capitalisés et ainsi renforcer son argumentation lors de la négociation du prix.[55]

Bien que progressivement abandonné par ses créateurs, le modèle allemand apparaît comme une alternative intéressante. Laissant une marge de manœuvre plus grande aux premiers entrants, il favorise l'innovation dans les aires thérapeutiques dont le besoin n'est pas couvert et se distingue du modèle anglo-saxon par la définition de valeurs de référence dont la variabilité est fonction de l'indication. En accord avec les recommandations de corps d'Inspection d'Etat et dans une portée exclusivement indicative, la mise à disposition d'une expression calculatoire du RDCR en fonction du niveau de prix va de pair avec le renforcement des résultats médico-économiques dans les phases de négociation de prix. Au fait d'une nécessité de changement de paradigme, acteurs publics et privés se concentrent à définir le modèle de demain où l'évaluation de l'efficience cherche à se faire une place légitime et reconnue. L'efficience qui est la seule à rendre compte d'un équilibre entre efficacité et économie pourrait notamment trouver sa place dans les nouveaux contrats d'accès visant à rémunérer les produits à leurs niveaux de preuve.

IV. De nouvelles solutions pour financer l'innovation

IV.1 Les postulats d'un besoin de changement

Dans un contexte récent où le flux de l'innovation thérapeutique s'avère toujours plus soutenu et dont le rythme ne devrait pas fléchir dans les prochaines années, la recherche de nouvelles solutions pour financer l'innovation est devenue un impératif de premier ordre. Pour les produits de santé innovants et *a fortiori* onéreux, l'incertitude quant à leur efficacité et leur efficience cesse d'être acceptable pour le payeur vis-à-vis du budget dont il dispose et des engagements de maîtrise des dépenses auxquels il a souscrit. Compte tenu que l'Etat français se doit de respecter son pacte constitutionnel (alinéa 11 du préambule de la Constitution) qui le responsabilise dans son rôle d'accès aux soins et par extension dans celui d'acheteur de produits de santé, celui-ci se doit de composer avec ces différents aspects qui le contraignent à procéder à des arbitrages.

A des fins de proposition et vis-à-vis de prix qu'il juge inflationnistes et prohibitifs, le KCE a récemment publié un rapport sur la question tarifaire des produits de santé justifiant sa remise en cause par les quatre grandes allégations énoncées ci-après[94].

L'instance met notamment en opposition les sommes engagées pour mettre à bien une recherche publique de qualité et la privatisation systématique du développement qui s'en suit. La vulnérabilité des brevets face aux pratiques monopolistiques, le manque d'adéquation entre développement et besoins réels des patients et le manque de niveau de preuve concrète pour l'obtention d'une AMM complètent cette analyse. Sur ces bases, l'autorité propose plusieurs *scenarii* dont les conclusions sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIV : Scénarii proposés afin de limiter le prix des médicaments (Source : KCE – Scénarios futurs pour le développement des médicaments et la fixation de leurs prix)

Scénario 1 – Des partenariats publics privés axés sur les besoins
▪ Gouvernance publique forte : priorité donnée à l'acteur public qui définit au préalable les critères de performance du médicament avec annonce du montant qu'il souhaite y consacrer ; ▪ Sous-traitance à un développeur de recherche clinique (entreprise privée principalement) avec validation par un comité de révision entièrement indépendant ; ▪ Obtention de l'AMM et du remboursement par le développeur si le développement est conforme à des critères définis a priori ; ▪ Négociation contractuelle de la propriété industrielle.

Scénario 2 – Le développement de médicament dans un système parallèle
▪ Etablissement des priorités de santé publique au préalable de l'identification des instituts de recherche publique qui travaillent sur ces priorités ; ▪ Formation de coalition de recherche publique (payeurs, autorités et instituts de recherche, patients) avec développement pouvant être assuré par un financement participatif (*crowdfunding*) ; ▪ Principe de mise en partage de la propriété ; ▪ Principe de concurrence à faible prix obligeant les industriels à s'aligner sur cette ligne politique.
Scénario 3 – Rachat de brevets
▪ Mise en place d'un fonds commun chargé d'acquérir les droits de produits de santé en cours de développement qui répondent à des besoins sanitaires prioritaires ; ▪ Désolidarisation de la R&D de la fabrication et la vente ; ▪ Déflation des prix par mécanisme concurrentiel lors de la commercialisation.
Scénario 4 – Un bien public A à Z
▪ Mise au point de listes de priorités sanitaires visant la satisfaction des intérêts publics et des besoins des patients qui y participent ▪ Rémunération directe de la R&D entraînant la déconnection de celle-ci au prix des médicaments ; ▪ Le prix des médicaments devient fonction de la production, du contrôle qualité et de la distribution.

Le rapport du Sénat fait part de conclusions concordantes précisant qu'« *au-delà de la négociation, le moyen de faire baisser les prix des médicaments innovants de manière significative est une meilleure gestion de la déclinaison de la recherche publique française et des starts-ups qui en sont issues ainsi que la contestation des brevets qui paraissent abusifs* » (recommandation n°1)[95]. Derrière cette dernière allégation, le mécanisme de licence d'office évoqué par bon nombre d'associations lors de la mise sur le marché de Sovaldi® est bien évidemment sous-entendu. Défini par l'article L.613-16 du code de la propriété industrielle, son recours est possible pour un médicament lorsque son prix est anormalement élevé[96]. Cependant l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce précise que « *le détenteur du droit percevra une rémunération adéquate selon le cas d'espèce, compte tenu de la valeur économique de l'autorisation* » ce qui revient à payer une somme comparable à celle redevable au titre des prix unitaires d'après les experts[95].

Du point de vue industriel, l'aversion croissante des payeurs, l'instabilité des prix et l'imprévisibilité contractuelle restent source de préoccupation. Pressés par le temps, les entreprises se concentrent à être les premières à disposer d'un accès au marché pour les produits qu'elles exploitent afin de maximiser leurs parts de marché avant l'arrivée de produits concurrents. Les négociations de prix ayant tendance à se prolonger, cet objectif est rendu plus difficile poussant le directeur du LEEM, Patrick ERRARD, à dénoncer la mise en place des dispositions conventionnelles[97].

Le risque de rupture de négociation étant réel, il semble primordial de faire converger les intérêts publics et privés afin de permettre à chaque acteur d'y trouver son compte au regard de leur objectif propre.

IV.2 La performance économique comme solution potentielle

Afin de répondre aux défis auxquels sont confrontés les systèmes de santé, le rapport POLTON a émis des pistes qui pourraient être engagées pour y répondre. L'une d'elles propose de relier le prix des médicaments à sa valeur ajoutée thérapeutique[35]. Ce rapprochement est notamment à la base de l'évaluation médico-économique qui rapproche le coût de la notion de *QALY*. Ce crédo de « *value based pricing* » ou paiement à la performance a également fait son chemin chez les industriels. Possible depuis 2012 par sa précision dans l'article 10 ter de l'accord-cadre 2012-2015, les premiers accords de paiement à la performance ont été contractés (Imnovid®, Sovaldi®, Harvoni®…)[98]. Encore peu usités, leur réussite est notamment fonction de leur facilité de conception qui permet d'éviter des charges administratives lourdes et d'en tirer des conclusions exploitables. Comme le souligne à juste titre la mission, *« le paiement à la valeur suppose une évaluation robuste et exigeante du progrès apporté par les innovations, de leur intérêt thérapeutique mais aussi de leur rapport coût-efficacité »*.[35] Cantonné principalement aux résultats d'efficacité, le niveau d'efficience pourrait ainsi devenir un *Key Performance Indicator* (KPI), indicateur de suivi partagé permettant une rémunération de l'industriel au regard des résultats médico-économiques obtenus en « vie réelle ». Autre principe économique repris notamment par certains industriels (le projet PRM proposé par la société Roche notamment), la définition du prix de l'innovation pourrait s'effectuer à partir des sommes potentiellement économisées par l'AMO[99]. Cette notion d'impact sur l'organisation des soins qui est d'ailleurs énoncée dans le décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 risque cependant de sur-rémunérer les innovations thérapeutiques. Effectivement, outre le fait que son contenu peut être discutable d'un point de vue moral, l'introduction de clauses d'intéressement qui seraient fonction de l'impact de l'innovation sur les structures hospitalières conduirait à faire payer plus cher les pays ayant la prise en charge la plus adéquate (montant des remises moindre lorsque l'innovation modifie de manière importante la prise en charge globale des patients). Ces méthodes d'évaluation en vie réelle sont à mettre en parallèle de l'évolution des procédures réglementaires européennes (*adaptative pathways*) qui visent à accélérer la mise sur le marché des médicaments[100]. La montée en puissance de ce type de dispositif nécessitera de disposer de données observées en pratique courante pour s'assurer des effets thérapeutiques des produits concernés.

D'autres propositions comme la rémunération à l'indication (selon des dispositions proches de celles de la liste en sus), la rémunération au parcours afin de faire évoluer le système de fixation de prix français.

Néanmoins et comme le rappelle à juste titre le rapport du Sénat, force est de constater que le primat de l'accès aux soins n'a jamais failli : les patients français ont toujours pu bénéficier de l'innovation thérapeutique dans des conditions tout aussi favorables que chez nos pays voisins[95]. Cependant c'est davantage son inscription dans le temps qui pourrait poser des difficultés.

IV.3 La LFSS 2017 a fait le choix de sanctuariser le financement de l'innovation thérapeutique

En continuité avec les années précédentes, l'effort d'économies proposé dans le cadre de la LFSS 2017 se concentre sur l'assurance maladie et notamment sur le médicament. Bien qu'elle n'apporte pas de changement structurel majeur, l'un des projets phares de la LFSS 2017 prévoit la création d'un fonds de financement de l'innovation de 800 millions d'euros destiné à lisser dans le temps les fluctuations annuelles des dépenses liées aux médicaments innovants. Cette disposition a pour objectif de concilier l'imparfaite prévisibilité du rythme d'arrivée des innovations en santé et les dépenses qui en résultent dans le cadre d'un programme pluriannuel. Celui-ci aura vocation à prendre en charge l'ensemble des dépenses relatives à la liste en sus, aux dispositifs ATU et post-ATU et aux médicaments rétrocédés. Les recettes de ce fonds seront abondées par une dotation annuelle des régimes obligatoires d'assurance maladie complétée des remises recouvrées au titre de la liste en sus, du dispositif ATU/post-ATU, de la clause de sauvegarde et du taux W.

Le dispositif ATU est également modernisé. Afin d'assurer une continuité de traitement pour tous les patients indépendamment de la maladie pour laquelle ils en bénéficient, la loi dispose de poursuivre l'ATU après l'inscription de la première indication, pour les indications non inscrites au remboursement. Du point de vue économique, il sera demandé aux industriels de garantir le reversement à l'AMO de la différence entre le prix libre et le prix net et non le prix facial comme cela est le cas actuellement.

D'un point de vue macroéconomique, la scission de la clause de sauvegarde distinguant le système ambulatoire du système hospitalier semble pertinente étant donné que la dynamique des dépenses de médicaments est très différente selon le système concerné. Malgré l'élargissement du périmètre de remboursement qui devrait être prononcé après évaluation de la HAS, le montant W devrait être abaissé à 600 millions d'euros, la majorité des patients ayant déjà été traité.

Ces mesures contribueront aux 1,4 milliards d'objectifs d'économies concernant les seuls produits de santé pour l'exercice 2017[101,102].

Conclusion

L'accord-cadre du 31 décembre 2015 signé entre l'Etat et le principal syndicat représentatif des industriels s'est accordé à renforcer la composante du calcul économique dans les procédures de négociations de prix des médicaments. Etant donné que la définition d'une valeur seuil n'est ni recommandée par de récents rapports publics ni envisagée par les pouvoirs publics eux-mêmes, l'implication des résultats médico-économiques tend ainsi à être limitée. Bien qu'il faille renoncer à la mise au point d'un mécanisme automatique déclenché par des seuils dans l'objectif de restreindre les conflits et polémiques relatifs à la décision en santé, la tenue d'un référentiel d'efficience pourrait étayer et justifier certains jugements ultérieurs. De la sorte, tout résultat d'efficience devrait pouvoir se situer par rapport à d'autres évaluations du même type ou de même nature. Repartant des premiers avis d'efficience rendu par la Commission Evaluation Economique Santé Publique début 2014, ce travail a visé à construire ce début de référentiel recalculant le ratio différentiel coût résultat pour les produits de santé disposant d'un prix facial. Le recul de l'activité de la Commission étant limité, il n'a pas permis de faire émerger des valeurs de référence mais la poursuite de ces travaux préliminaires permettrait de disposer de notions informatives qui pourraient s'avérer utiles dans les négociations de prix ultérieures au gré de l'évolutivité du cadre réglementaire et des dispositions conventionnelles.

A des fins de proposition et en comparaison avec l'utilisation qu'il est faite des résultats médico-économique par les pays membres du corridor de prix européens, ce travail a notamment repris les méthodes d'arbitrage et de décision de l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*. Si cette méthode qui concoure à établir avec plus de cohérence l'allocation de ressources par aires thérapeutiques avait été reprise par le Comité Economique des Produits de Santé, elle aurait contribué à des économies substantielles étant donné que les prix de cession des produits évalués sont à l'origine des coûts les plus importants.

Allant de pair avec cette volonté de capitaliser les évaluations antérieures, la matérialisation d'une droite exprimant le niveau d'efficience en fonction du prix du produit de santé évalué dans chaque avis d'efficience permettrait notamment au Comité de construire progressivement une politique sur la manière de prendre en compte le ratio différentiel coût résultat dans les négociations.

Cependant, il est à noter qu'une action isolée sur les prix des médicaments ne pourra être la seule réponse à la soutenabilité de notre système de santé qui nécessite une approche plus systémique afin d'intégrer un accès et une prise en charge des innovations thérapeutiques mais également des innovations technologiques (e-santé) et organisationnelles (virage ambulatoire, …). Dans un contexte ou la pression sur les dépenses se fait de plus en plus pesante obligeant les pouvoirs publics à mieux rationnaliser ces choix, l'évaluation médico-économique pourrait notamment être appelée à se développer plus largement que dans le seul domaine de négociation de prix des produits de santé.

Bibliographie

1. Code de la santé publique - Article L.5111-1.
2. Directive Européenne 2001/83/CE.
3. Directive Européenne 2004/27/CE.
4. Code de la santé publique - Article L5121-8.
5. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis au demandeur. ANSM. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc47 1179ecda8ccb21d.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
6. Code de la santé publique - Article L.5121-12.
7. Loi nº92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.
8. Code de la sécurité sociale - Article L.162-22-13.
9. Code de la sécurité sociale - Article L.162-16-5-2.
10. Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
11. Code de la sécurité sociale - Article L.162-17-2-1.
12. Code de la sécurité sociale - Article L.162-17.
13. Code de la santé publique - Article L.5123-2.
14. Code de la sécurité sociale - Article L.161-37.
15. Code de la sécurité sociale - Article R.163-3.
16. Code de la sécurité sociale - Article R.163-18.
17. Code de la sécurité sociale - Article R.322-2.
18. Décision du Conseil d'Etat - 23 février 2011.
19. Principes et enjeux de la tarification à l'activité à l'hôpital (T2A) - Enseignements de la théorie économique et des expériences étrangères, Institut de Recherche et Documentation en Economie en Santé. Disponible à : http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/DocumentsDeTravail/DT23PrincipEnjeuxTarificActiviteHopital.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
20. Rapport 2010 au Parlement sur la tarification à l'activité, Ministère de la Santé et des Sports - Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_T2A_2010.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
21. Code de la sécurité sociale - Article L.162-22-7.
22. Décret n°2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2016-349.
23. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » - Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en- (consulté le 07 Janvier 2017).
24. Instruction n°DGOS/PF2/DSS/2016/267 du 30 août 2016 relative à la radiation d'indications thérapeutiques d'Avastin® bevacizumab de la liste en sus et aux modalités d'accompagnement financier dans ces indications. Disponible à : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/09/cir_41284.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).

25. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2016, Cour des comptes. Disponible à : http://www.ccomptes.fr/content/download/94908/2197959/version/3/file/20160920-rapport-securite-sociale-2016.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
26. Instruction n°DGOS/PF2/DSS/2013/404 du 10 décembre 2013 relative à la mise en œuvre du décret du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale Disponible à : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/12/cir_37778.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
27. Arrêté du 18 novembre 2013 fixant le contrat type de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
28. Réponse à la question parlementaire n° 55 dans le cadre du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2016.
29. Code de la santé publique - Article L.5126-1.
30. Code de la santé publique - Article L.5126-4.
31. Code de la santé publique - Article R.5126-110.
32. Code de la sécurité sociale - Article L.162-16-5.
33. Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur : « Mediator : évaluation et contrôle des médicaments ». Hermange.M-T. Disponible à : http://www.senat.fr/rap/r10-675-1/r10-675-11.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
34. Rapport "Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS (Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale)". Dahan. M. Disponible à : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2013-099R2_Rapport_ITR.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
35. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments, Polton. D. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
36. Code de la sécurité sociale - Article L.322-3.
37. Code de la santé publique - Article L.5211-1.
38. Code de la santé publique - Article L.5211-3.
39. Code de la santé publique - Article R.165-3.
40. Document "La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) - L'évaluation des dispositifs médicaux et des actes professionnels au service des patients". Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/brochure_cnedimts_format2clics.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
41. Document "Parcours du dispositif médical - Guide pratique". Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Parcours_du_dispositif_medical_-_Guide_pratique_-_HAS.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
42. Code de la sécurité sociale - Article R.165-2.
43. Code de la sécurité sociale - Article R.322-1.
44. Rapport "Evolution et maîtrise de la dépense des produits de santé". Morel. A, Kiour. A, Garcia. A. Disponible à : http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/11400013 7.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
45. Code de la sécurité sociale - Article L165-1-1.
46. Code de la santé publique - Article R.163-10-1.

47. Rapport "La sécurité sociale 2014 (Chapitre X) - Les dispositifs médicaux : une dépense non maîtrisée", Cour des comptes.
48. Code de la sécurité sociale - Article L.162-16-4.
49. Code de la santé publique - Article R.165-14.
50. Rapport "La sécurité sociale 2011", Cour des comptes.
51. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé.
52. Décision n°2013/0111/DC/SEESP - Collège de la HAS. Disponible à : http://www.has-sante.fr /portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_signific atif.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
53. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
54. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. Arrow. KJ.
55. Rapport "Evaluation médico-économique et décision en santé". Jeantet. M, Lopez. A, Destais. N. Disponible à : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
56. Guide méthodologique - Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_ methodo_vf.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
57. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. (Oxford University Press, 2005). Drummond, M. F.
58. Guide méthodologique - L'analyse d'impact budgétaire. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/ application/pdf/2016-05/guide_methodologique_aib.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
59. Ordonnance n°86-1243 du 1 décembre 1986 relative à la liberté des prix et de la concurrence.
60. Décision du Conseil d'Etat - Section du contentieux. Disponible à : http://arianeinternet. conseil-etat.fr/arianeinternet/getdoc.asp?id=87599&fonds=DCE&item=1 (consulté le 07 Janvier 2017).
61. Code de la santé publique - Article R.163-5-2.
62. Rapport "Comité Economique des Produits de Santé - Rapport d'Activité 2012. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/RA_2012_Final.pdf (consulté le 07 Janvier 2017)
63. Rapport "Comité Economique des Produits de Santé - Rapport d'Activité 2014. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_2014_final_v2_01102015.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
64. Code de la santé publique - Article R.165-4.
65. La lettre d'orientation des ministres du 17 aout 2016, Ministère des finances et des comptes publics, des affaires sociales et de la santé et de l'économie des finances et du numérique. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_ 17_aout_2016-2.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
66. Code de la sécurité sociale - Article L.162-17-4.
67. Les dépenses de santé en 2015 - Résultat des comptes de la santé, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Disponible à : http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns2016.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
68. Livre "Les assurances maladies". Tabuteau. D, Bras.PL.

69. Ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins.
70. Loi n°2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015.
71. Loi n°2015-1702 du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016.
72. Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie - Rapport annuel 2013. Disponible à : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2013.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
73. Programme de stabilité 2014-2017. Disponible à : http://www.performance-publique.budget.gouv.fr/sites/performance_publique/files/files/documents/finances_publiques/prog_stabilite/Pstab_2014-2017_042014.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
74. Touraine détaille son plan de 10 milliards d'économies dans la santé. Le Figaro (2014).
75. Stratégie Nationale de Santé - Ce qu'il faut retenir. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/SNS-version-courte.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
76. PLFSS 2016 - Annexe 9. Disponible à : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/annexe_9.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
77. Pilotage opérationnel du Plan national d'action de promotion des médicaments génériques. Dahan. M. Disponible à : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-089R_Medic_generiques.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
78. APM International - L'assurance maladie va augmenter ses actions sur les médicaments de spécialité.
79. Loi n° 99-1140 du 29 décembre 1999 de financement de la sécurité sociale pour 2000.
80. PLFSS 2016 - Annexe 10. Disponible à : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/annexe_10_.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
81. Accord-cadre entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les organisations professionnelles, signataires, concernées par les produits et prestations inscrits sur la liste prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ accord_cadre_dispositifs_medicaux.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
82. APM International - Les échanges d'informations entre acteurs des dispositifs médicaux et CEPS prévus dans le projet d'accord-cadre.
83. Rapport du Conseil stratégique des industries de sante - 11 avril 2016. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/11_04_2016_rapport_conseil_strategique_des_industries_de_sante.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
84. Code de la sécurité sociale - Article L.138-19-1.
85. Code de la sécurité sociale - Article L.162-16-5-1.
86. Avis du Comité d'alerte n°2016-2 sur le respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie. Disponible à : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/avis_n_2016-2.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
87. Code de la sécurité sociale - Article L.162-18.
88. Code de la sécurité sociale - Article D.162-2-4.
89. Déclaration de Giorgi. D le mardi 23 septembre 2014 à l'Association des Pharmaciens de l'Industrie (API) et du Club de la Communication Santé (CCS). Disponible à : http://www.apiccs.com/media/documents/33/evalution_me%CC%81dico_e%CC%81co_api_sept_2014.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
90. Avis d'efficience de Sovaldi®, Service Evaluation Economique et Santé Publique (HAS). Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/sovaldi_15042014_avis_efficience.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).

91. General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs. IQWIG. Disponible à : https://www.iqwig.de/download/General_Methods_for_the_Assessment_of_the_Relation_of_Benefits_to_Costs.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
92. Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé. KCE. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027395.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
93. Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé - Revue de la littérature. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs_de_reference_vf.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
94. Scénarios futurs pour le développement des médicaments et la fixation de leurs prix, KCE. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/drugpricing_FR_D30-06.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
95. Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur la politique du médicament. Barbier. G, Daudigny. Y. Disponible à : https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-739 1.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
96. Code de la propriété intellectuelle - Article L.613-16.
97. APM International - L'accord-cadre "ne fonctionne pas comme il devrait fonctionner" (Patrick Errard).
98. Accord-cadre du 5 décembre 2012 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. Disponible à : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf (consulté le 07 Janvier 2017).
99. APM International - Roche s'allie avec Ramsay-Générale de santé pour collecter des données en vie réelle sur ses anticancéreux.
100. Research and development - Adaptive pathways. European Medicines Agency. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp (consulté le 07 Janvier 2017).
101. APM International - La LFSS 2017 article par article.
102. Loi n°2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017.

Annexes

1. Missions et compositions de la Commission de Transparence (source : Règlement intérieur de la Commission de Transparence - HAS).

2. Missions et compositions de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des technologies de santé (source : HAS).

3. Missions et composition de la Commission Evaluation Economique et Santé Publique (source : HAS).

4. Lettre d'orientation des Ministres au CEPS en date du 17 août 2016.

5. Expression linéaire du RDCR en fonction du coût d'acquisition du traitement évalué.

1. Missions et compositions de la Commission de Transparence

Missions :

La Commission de la Transparence a pour missions :

- de rendre un avis sur les demandes d'inscription, de renouvellement d'inscription ou de modification des conditions d'inscription d'un médicament sur la liste prévue au 1er alinéa de l'article L.162-17 du CSS (article R.163-4 du CSS) ainsi que sur les demandes d'inscription d'un médicament sur la liste prévue à l'article L.5123-2 du CSP (article L. 5123-3 du CSP) ;
- de réévaluer le SMR des médicaments inscrits sur les listes ou l'une des listes prévues à l'article L.162-17 du CSS et à l'article L.5123-2 du CSP, par classe pharmaco-thérapeutique et/ou à même visée thérapeutique ; ceci notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une ASMR majeure, susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures ou lorsque le contexte scientifique qui a fondé l'avis rendu précédemment a évolué de façon significative ou notoire (article R.163-21 du CSS).;
- d'établir et diffuser des documents d'information sur les produits de santé (article L. 161-37-1° et R. 161-72 du CSS)
- de donner un avis sur les documents à propos desquels elle est saisie (article R.163-21 du CSS) ;
- d'établir les fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, prévues au troisième alinéa de l'article R. 163-2 du CSS.
- de se prononcer sur toute question à propos de laquelle elle est saisie par le Ministre chargé de la santé, le ministre chargé de la sécurité sociale et le collège de la HAS, en matière d'évaluation du SMR des médicaments et sur les conditions de prescription ou d'emploi de ceux-ci (article R.163-19 du CSS).

Sur décision du président du collège, et en application des articles L. 161-41 et R. 161-77 du CSS, le collège peut exercer les attributions de la Commission.

Composition :

La Commission de la transparence est composée de :

- Vingt et un membres titulaires dont le Président choisi au sein du Collège de la HAS et deux vice-présidents ;
- Sept membres suppléants ayant voix consultative ;
- Sept membres ayant une voix consultative : représentants de la DSS, de la DGS, de la DGOS, de l'ANSM, de la CNAMT-TS, de la Caisse nationale du RSI et de la Caisse centrale de la MSA.

REPUBLIQUE FRANCAISE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Décision n°2014.0011/DC/DG du 5 février 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant nomination du président de la commission de la transparence

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 5 février 2014,

Vu les articles L.161-41 et L.161-42 du code de la sécurité sociale,
Vu l'article L.5123 du code de la santé publique,
Vu l'article R.163-15 1° du code de la sécurité sociale,
Vu le décret du Président de la République en date du 17 janvier 2014 portant nomination de Monsieur Loïc Guillevin,
Vu la déclaration publique d'intérêts de Monsieur Loïc Guillevin,

Décide :

Article 1er

Monsieur Loïc Guillevin est nommé président de la commission de la transparence à compter du 5 février 2014.

Article 2

Le directeur de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au *Bulletin officiel* du ministère de la santé et sur le site internet de la Haute Autorité de santé.

Fait le 5 février 2014

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

signé

REPUBLIQUE FRANCAISE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DECISION N° 2015.0231/DC du 14 octobre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé portant nomination des membres de la Commission de la transparence prévue à l'article R.163-15 du code de la sécurité sociale

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant délibéré en sa séance du 14 octobre 2015,
Vu les articles L.161-37 et suivants et R.163-15 et suivants du code de la sécurité sociale,
Vu l'article L.5123-3 du code de la santé publique,
Vu le décret du 17 janvier 2014 portant nomination des membres du collège de la Haute Autorité de santé,
Vu la décision n°2014.0011/DC/DG du 5 février 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant nomination de Monsieur Loïc GUILLEVIN en qualité de président de la Commission de la transparence,
Vu les déclarations d'intérêts transmises par les candidats et leur engagement de se déporter s'ils ont des liens d'intérêts susceptibles d'être considérés comme pouvant porter atteinte à leur indépendance,

décide :

Article 1er

Sont nommés membres titulaires ayant voix délibérative de la Commission de la transparence mentionnée à l'article R.163-15 du code de la sécurité sociale :

Monsieur ADAM Claude
Monsieur ALBIN Nicolas
Monsieur BERDAI Driss
Monsieur BINARD Aymeric
Madame DAUBECH-TOURNIER Marie
Madame DEGOS Françoise, vice-présidente
Monsieur DUFOUR Patrick
Madame GARNIER Valérie
Monsieur Bernard GUILLOT
Monsieur Philippe HENRY
Monsieur JIAN Raymond
Monsieur LORCERIE Bernard
Monsieur NGUYEN DUC LONG Gérard
Monsieur NONY Patrice
Monsieur PONSONNAILLE Jean, vice-président
Monsieur ROSENHEIM Michel
Monsieur ROSTOKER Guy
Monsieur SAINT JEAN Olivier
Monsieur Jean-Pierre THIERRY, en qualité d'adhérent d'une association de malades et d'usagers du système de santé mentionnée à l'article L. 1411-1 du code de la santé publique
Monsieur VARIN Rémi

Article 2

Sont nommés membres suppléants de la Commission de la transparence mentionnée à l'article R.163-15 du code de la sécurité sociale :

Madame BRAGUER Diane
Monsieur DUBOC Denis
Monsieur BIRGE Jacques
Monsieur MERCIER Jean-Christophe
Monsieur BONNAIRE Yossi
Monsieur VIENS Gérard, appelé à remplacer le membre adhérent d'une association de malades et d'usagers du système de santé mentionnée à l'article L. 1411-1 du code de la santé publique

Article 3

La présente décision prend effet le 10 novembre 2015.

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 14 octobre 2015

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

2. Missions et compositions de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

Missions :

La CNEDIMTS a pour missions :

- de donner un avis sur les demandes d'inscription ou de renouvellement d'inscription des dispositifs médicaux à usage individuel, des tissus et cellules issus du corps humain, quel qu'en soit le degré de transformation et de leurs dérivés, des produits de santé autres que les médicaments et des prestations associées (article R.161-71 [1°, b] du CSS), ainsi que sur la modification des conditions d'inscription sur la LPPR ;
- de donner un avis sur toute question touchant la prise en charge, les conditions de prescription et d'utilisation et les spécifications techniques relatives aux produits ou prestations prévus à l'article L.165-1 du CSS (article R.165-21 du CSS), notamment sur la réévaluation, en vue de leur renouvellement, de l'ensemble des descriptions génériques (article R.165-3, R.165-10-1 du CSS)
- de donner un avis sur les dispositifs médicaux appartenant à une catégorie homogène de produits pour laquelle cette évaluation est requise en vue de leur inscription sur la liste mentionnée à l'article L.165-11 du CSS permettant leur utilisation par les établissements de santé et leur prise en charge par l'assurance maladie dans les prestations d'hospitalisation. Cette inscription peut intervenir par description générique ou par inscription spécifique d'un produit sous son nom commercial ;
- d'établir et de diffuser les documents d'information suivants (article R.165-22 du CSS) :
  - les documents d'information à l'usage des praticiens portant sur l'évaluation d'un produit ou d'une prestation ou sur la comparaison des produits ou prestations ayant les mêmes finalités ;
  - les fiches d'informations thérapeutiques annexées aux arrêtés d'inscription des dispositifs particulièrement coûteux et dont la prise en charge est limitée à certaines indications prévues au dernier alinéa de l'article R.165-1 du CSS ;
  - les recommandations destinées aux prescripteurs et relatives à l'usage des produits et prestations.

A la demande du Collège, elle peut également avoir pour mission de préparer ses délibérations en donnant :

- un avis sur les études d'évaluation des technologies de santé (article L.161-37 du CSS) ;
- un avis sur les conditions d'inscription d'un acte ou d'une prestation et leur inscription sur la liste mentionnée à l'article L.162-1-7 du CSS ainsi que sur leur radiation de cette liste (article R.161-71 [1°, a] et article R.162-52-1 du CSS) ;

- un avis sur l'encadrement de la pratique des actes, procédés, techniques et méthodes à visée diagnostique ou thérapeutique, ainsi que la prescription de certains dispositifs médicaux nécessitant un encadrement spécifique pour des raisons de santé publique ou susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées (article L.1151-1 du CSP) :
  - avis sur les règles relatives à la formation et la qualification des professionnels, aux conditions techniques de réalisation et à la bonne pratique de ces actes ou prestations ;
  - avis sur la liste des établissements de santé (ou sur les critères permettant de fixer cette liste) où ces actes ou prestations peuvent être pratiqués.

Composition :

Conformément à l'article R.165-18 du CSS, la CNEDIMTS est composée de :

- Vingt et un membres titulaires dont le Président choisi au sein du Collège de la HAS et deux vice-présidents ;
- Sept membres suppléants ayant voix consultative ;
- Huit membres ayant une voix consultative : directeurs ou représentants de la DSS, de la DGS, de la DGOS, de l'ANSM, de la CNAMT, de la Caisse nationale du RSI, de la Caisse centrale de la MSA et de l'UNCAM.

La composition de la CNEDIMTS a été fixée par la décision du Collège de la HAS du 4 novembre 2015.

REPUBLIQUE FRANCAISE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Décision n°2015.0234/DC du 4 novembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé portant nomination du président et des membres de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

Le collège de la Haute Autorité de santé, ayant valablement délibéré en sa séance du 4 novembre 2015,

Vu les articles L.161-37 et R. 165-18 du code de la sécurité sociale,

Vu le décret n°2015-848 du 9 juillet 2015 relatif à la composition de la commission de la transparence et de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé,

Vu les déclarations d'intérêts transmises par les candidats et leur engagement de se déporter s'ils ont des liens d'intérêts susceptibles d'être considérés comme pouvant porter atteinte à leur indépendance,

Décide :

Article 1er

Monsieur Jacques BELGHITI est nommé président de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé.

Article 2

Sont nommés membres titulaires ayant voix délibérative de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé :

- Monsieur AUBIER Michel
- Monsieur BENEZET Pierre-Jean
- Monsieur BEREGI Jean-Paul
- Monsieur BONNETAIN Franck
- Madame CORBIC Michèle
- Monsieur CROCHET Pierre-Dominique
- Madame DARMON Linda
- Madame DULY-BOUHANIC Béatrice
- Monsieur FABRE Dominique
- Monsieur LEFEUVRE Claude
- Monsieur LENOIR Bernard
- Monsieur PELE Guillaume
- Monsieur PIAU Antoine
- Monsieur SELLIER Pascal, en qualité d'adhérent d'une association de malades et d'usagers du système de santé mentionné à l'article L.1114-1 du code de la santé publique
- Monsieur SLAMA Michel
- Monsieur SICHEL Claude
- Monsieur VERSIER Gilbert

Parmi ces membres, Monsieur Claude LEFEUVRE et Monsieur Pierre-Jean BENEZET sont nommés vice-présidents de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé.

.../...

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Article 3

Sont nommés membres suppléants de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé :

- Monsieur FUKS David
- Monsieur BOUCCARA Didier
- Monsieur DECAUDIN Bertrand
- Monsieur XYLINAS Evanguelos
- Monsieur FLOCARD Frédéric
- Monsieur MAZARS René, appelé à remplacer le membre adhérent d'une association de malades et d'usagers système de santé mentionné à l'article L.1114-1 du code de la santé publique

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* du ministère des affaires sociales et de la santé.

Fait le 4 novembre 2015

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

signé

3. Missions et compositions de la Commission Evaluation Economique et Santé Publique

Missions :

La CEESP a pour missions :

- de rendre un avis médico-économique sur les actes, produits ou prestations de santé (1er alinéa de l'article L.161-37 du CSS) ;
- de réaliser ou valider les études médico-économiques nécessaires à l'évaluation des produits et technologies de santé (1er alinéa de l'article L.161-37 du CSS) ;
- d'établir et diffuser des recommandations médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficientes ;
- de préparer, à la demande du Collège, elle peut également avoir pour mission ses délibérations relatives :
    - aux avis mentionnés au 2°bis de l'article L.161-40 du code de la sécurité sociale sur la liste des consultations médicales périodiques de prévention et des examens de dépistage mis en œuvre dans le cadre des programmes de santé visés à l'article L.1411-6 du CSP ;
    - aux travaux d'évaluation de la qualité de la prise en charge sanitaire de la population conformément au 3° de l'article L.161-40 du CSS ;
    - aux avis relatifs aux actes à visée esthétique (article L. 1151-3 CSP) ;
    - aux travaux utiles à la réalisation des missions de la HAS dans le champ de compétence de la Commission.
- d'apporter une expertise en matière d'études économiques effectuées :
    - par le service « évaluation économique et santé publique » ;
    - par d'autres services de la HAS.

Outre les missions figurant ci-dessus, la Commission peut se voir confier par le Collège des travaux, études ou consultations que celui-ci juge utile à la préparation de ses délibérations.

Composition :

La Commission est composée de trente-trois membres ayant voix délibérative nommés par décision du Collège pour une durée de trois ans renouvelable deux fois, soit :

- un Président nommé parmi les membres du Collège ;
- des professionnels de santé ;
- des personnalités nommées en raison de leur compétence dans le domaine de l'évaluation économique et de la santé publique ;
- des représentants d'usagers ou d'associations de patients.

Parmi ces membres, deux vice-présidents sont désignés par le Collège.

REPUBLIQUE FRANCAISE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Décision n°2015.0263/DC/SEESP du 2 décembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé portant nomination du président de la commission évaluation économique et santé publique

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 décembre 2015,

Vu les articles L. 161-37 et L. 161-41 du code de la sécurité sociale,
Vu le décret du 17 janvier 2014 portant nomination des membres du collège de la Haute Autorité de santé,
Vu la décision n°2014.0010/DC/DG du 5 février 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant nomination du président de la commission évaluation économique et santé publique,
Vu la déclaration publique d'intérêts de Monsieur Jean-François THEBAUT,

Décide :

Article 1er

Monsieur Jean-François THEBAUT est nommé président de la commission évaluation économique et santé publique en remplacement de Monsieur Jean-Luc HAROUSSEAU à compter du 1er février 2016.

Article 2

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 2 décembre 2015

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

signé

REPUBLIQUE FRANCAISE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DECISION N° 2015.0007/DC/SJ du 21 janvier 2015 du collège de la Haute Autorité de santé portant nomination des membres de la Commission d'évaluation économique et santé publique

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 janvier 2015,

Vu les articles L.161-37 et suivants du code de la sécurité sociale,
Vu le décret du Président de la République du 31 janvier 2011 portant nomination de Monsieur Jean-Luc Harousseau,
Vu la décision n°2014.0010/DC/DG du 5 février 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant nomination du président de la commission d'évaluation économique et de santé publique,
Vu le règlement intérieur du collège, adopté par décision n°2014.0250/DC/SJ du collège du 10 décembre 2014,
Vu les déclarations d'intérêts transmises par les candidats et leur engagement de se déporter s'ils ont des liens d'intérêt susceptibles d'être considérés comme pouvant porter atteinte à leur indépendance,
Vu le Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts,

Décide :

Article 1er

Sont nommés membres permanents de la Commission d'évaluation économique et santé publique :

- Martine Audibert
- Daniel Benamouzig
- Pierre-Yves Boelle
- Galadriel Bonnel
- Martin Briot
- Pauline Chauvin
- Valérie Clément
- Benoit Dervaux
- Christophe Duguet
- Jean-Claude K. Dupont
- Christian Favier
- Laurent Gerbaud
- Jean-Michel Josselin
- Olivier Lacoste
- Catherine Le Galès-Camus
- Anne-Marie Lehr-Drylewicz
- Claude Martineaux
- Carine Milcent
- Lionel Perrier
- Pascal Plan
- Pierre-Louis Rémy
- Françoise Roudot-Thoraval
- Emmanuel Rusch
- Thomas Sannié
- Catherine Sermet
- Valérie Seror
- Dominique Tregoures
- Jérôme Wittwer

Article 2

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 21 janvier 2015

Pour le Collège,
le Président,
Jean-Luc HAROUSSEAU

signé

4. Lettre d'orientation des Ministres au CEPS en date du 17 août 2016.

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DES FINANCES ET DES COMPTES PUBLICS
MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ
MINISTÈRE DE L'ECONOMIE, DE L'INDUSTRIE ET DU NUMÉRIQUE

Les Ministres *Paris, le* 17 AOUT 2016

Monsieur le Président,

Le Gouvernement a réaffirmé, à l'occasion du dernier Comité stratégique des industries de santé, le principe d'une préférence pour les accords conventionnels en matière de régulation des produits de santé.

La mise en œuvre du nouvel accord cadre doit ainsi permettre de traduire les priorités de la politique gouvernementale, en particulier la priorité donnée à l'innovation et à la lisibilité de la régulation, tout en veillant au respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) fixé par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS).

Vous continuerez par ailleurs à tenir compte de l'impact de l'action du Comité pour maintenir la compétitivité, la croissance et l'emploi ainsi que le dynamisme des industries de santé sur notre territoire. Le secteur de la santé, qu'il s'agisse des médicaments ou des dispositifs médicaux, est en effet intensif en recherche et développement, fait appel à des emplois très qualifiés et constitue une source d'exportations.

Vous participerez au Comité de pilotage de l'ONDAM afin d'intégrer pleinement les contraintes liées au cadrage des dépenses annuelles et vous pourrez, le cas échéant, anticiper la nécessité de mesures correctrices pour parvenir au respect du cadrage. Vous doterez également le Comité d'outils performants sur lesquels pourra s'appuyer le nécessaire suivi des dépenses et des procédures.

Vous veillerez à contribuer à l'expertise des propositions du Comité stratégique de Filière (CSF) et du Conseil stratégique des Industries de Santé (CSIS).

Vous négocierez un accord-cadre avec les usagers du système de santé. Leur participation est essentielle à la vie d'une démocratie sanitaire équilibrée et vous veillerez tout particulièrement à ce que leur implication permette un échange constructif. Vous définirez à cette fin les modalités organisationnelles des interactions avec les représentants des patients.

L'accord-cadre a réaffirmé l'importance de l'évaluation médico-économique dans la détermination des prix. En conséquence, vous veillerez à fixer un prix, et le cas échéant des remises, garantissant l'efficience du produit et un impact budgétaire soutenable en tenant compte des éventuelles économies générées pour l'assurance maladie du fait des bénéfices qu'il apporte ou de son impact organisationnel. Vous vous appuierez pour cela sur les analyses, notamment de sensibilité, de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP).

Monsieur Maurice-Pierre Planel
Président du CEPS
14 avenue Duquesne
75350 PARIS 07 SP

COMITE ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE
19 AOUT 2016
.../...
Classement

1. Concernant plus particulièrement les médicaments

Le respect de l'ONDAM est notamment garanti par un certain nombre de dispositifs législatifs dont la mise en œuvre est largement renvoyée au cadre conventionnel. Outre la régulation des antiviraux de l'hépatite C, vous vous attacherez à déployer le mécanisme dit du taux L. Vous procéderez à un retour d'expérience sur l'exécution 2015 et vous ferez, le cas échéant, des propositions d'adaptation. Vous veillerez à ce que l'abattement prévu par la loi soit cohérent avec les priorités gouvernementales, en particulier la lisibilité du dispositif et la priorité donnée à l'innovation.

De nombreuses innovations thérapeutiques sont par ailleurs attendues et espérées au cours des prochaines années. Les patients doivent en bénéficier dans les meilleurs délais chaque fois que leur état de santé le justifie. La fixation du prix de ces molécules innovantes constitue une étape importante et doit être compatible avec la soutenabilité de la diffusion de ces traitements et un retour sur investissement pour les industriels. Vous rechercherez, dans ces conditions, le juste prix de ces innovations.

En ce qui concerne les médicaments bénéficiant de la garantie de prix européen, vous veillerez à ce que le prix facial n'excède pas celui des autres pays européens et que les baisses de prix obtenues par nos partenaires européens soient répercutées dans les meilleurs délais en France. Vous vous attacherez, chaque fois que nécessaire, à définir avec les laboratoires un niveau de remise qui garantisse à la fois l'efficience du produit et un impact budgétaire soutenable.

L'arrivée d'innovations qui sont amenées à se substituer, du moins en partie, à d'autres médicaments doit être l'occasion de réviser le prix de ces derniers. Le surcoût de l'innovation devra être maîtrisé. Votre action conjuguera la maîtrise des dépenses liées aux innovations et l'optimisation des leviers d'économies existants. Vous veillerez à trouver des réponses conventionnelles en vous appuyant notamment sur les travaux du Comité de prospective de l'innovation médicale (CPIM). Vous vous attacherez à faire émerger des mécanismes de régulation conventionnelle ambitieux, fondés sur la régulation d'une pathologie et non d'une seule spécialité.

La question des associations de traitement, source potentielle de surcoûts importants, retiendra en particulier votre attention afin de circonscrire leur impact sur les dépenses remboursées. L'utilisation de produits en association doit systématiquement conduire à revoir le prix de ces traitements et vous veillerez en particulier à ce que le coût net de l'association, apprécié sur la totalité de sa durée, ne puisse excéder celui de chaque molécule utilisée indépendamment, qu'à raison du bénéfice thérapeutique que cette association procure. Pour ces travaux, vous vous appuierez à exploiter pleinement les avis de la CEESP.

Vous établirez ainsi une doctrine de prise en compte de l'efficience des produits et de leur impact budgétaire. Cette doctrine sera rendue publique.

S'agissant spécifiquement des médicaments utilisés à l'hôpital et notamment de ceux facturés en sus des tarifs des groupes homogènes de séjour (GHS), le Comité contribuera à la maîtrise de ces dépenses grâce aux outils juridiques et conventionnels en sa possession, fixation des tarifs de responsabilité ou d'enveloppes de chiffres d'affaires. Le Comité observera en outre de manière régulière les prix réels d'achat des médicaments hospitaliers, de façon à revoir les tarifs de responsabilité et à tirer ainsi partie du dynamisme des politiques d'achat des établissements ou de l'arrivée d'une offre concurrentielle (générique ou biosimilaire).

La négociation et la fixation du prix d'un médicament sont menées indication par indication. Une nouvelle négociation doit donc intervenir pour chaque extension d'indication. Dans tous les cas, et quel que soit le nombre d'indications, une indication sans ASMR doit permettre de réaliser des économies dans le coût de traitement pour cette indication, qui devrait se traduire par un prix inférieur au prix du comparateur le moins cher. Une indication d'ASMR mineure ne doit pas entraîner d'augmentation des dépenses dans le coût de traitement, défini par rapport au coût net du comparateur le moins cher, pour cette indication.

Lorsque des extensions d'indication pour un produit sont susceptibles d'apparaître dans les cinq années suivant sa mise sur le marché, vous vous attacherez à mettre en place systématiquement un encadrement strict des dépenses affectées au produit correspondant à l'utilisation de ce produit au niveau qui en est attendu pour les indications en vigueur au moment des négociations.

Vous prendrez en considération l'ensemble des comparateurs cités par la HAS mais en cas d'absence de tels comparateurs, ou si cela peut se justifier de manière appropriée, vous utiliserez des comparateurs économiquement pertinents au regard des connaissances médicales avérées qu'il s'agisse de produits de santé, d'actes ou de prestations.

Lorsque, dans une indication donnée, il existe des accords portant sur le volume de ventes d'un produit, vous veillerez à ce que l'arrivée de nouvelles options thérapeutiques de même niveau d'ASMR ou sans ASMR ou avec une ASMR mineure, soient neutres pour l'Assurance maladie.

Vous utiliserez les « contrats de performance » à bon escient, lorsque des garanties de bonne exécution vous apparaîtront réunies. Leur application potentielle se concentrera sur les médicaments qui répondent à des besoins thérapeutiques non couverts et leur mise en œuvre devra être simple. Par ailleurs, de tels contrats ne devront pas faire porter le risque financier sur l'Assurance maladie. Le rapport d'activité annuel fera un bilan des recours à de tels contrats et présentera leur suivi d'exécution

Les médicaments déjà disponibles dans le panier de soins doivent permettre des économies par des baisses de prix qui offriront les marges financières pour le financement de l'innovation. Si le prix facial constitue un enjeu réel afin d'éviter toute escalade, c'est le prix net de remises qui constitue l'enjeu financier central et la cible principale de vos négociations. Comme pour les produits innovants, l'efficience et l'impact budgétaire guideront votre démarche. En particulier, les dispositifs de prise en compte des investissements prévus par l'accord-cadre ne sauraient avoir pour conséquence une perte d'efficience ou un impact budgétaire excessif.

Par ailleurs, pour les médicaments sans impact budgétaire important, revendiquant une absence d'ASMR et des conditions de prix permettant des économies pour l'assurance maladie dans les conditions prévues *supra et infra*, la fixation des prix de ces produits sera accélérée selon les modalités prévues à l'article 24 de l'accord cadre.

Pour la fixation du prix d'un nouveau médicament dont les comparateurs comprennent au moins un médicament ayant perdu son brevet, la référence de prix se doit d'être celui du générique, ou le cas échéant du biosimilaire, le moins cher.

Sauf exception qui sera justifiée dans le rapport d'activité du Comité, la baisse du prix d'un produit doit entrainer la diminution du prix des produits comparables.

Outre les nouveaux produits peu ou pas innovants, les médicaments ayant perdu leur brevet contribueront fortement à la réalisation d'économies qu'ils soient chimiques (avec la générication) ou biologiques (avec l'arrivée de biosimilaires).

Compte tenu des brevets sur le point d'expirer, le développement des médicaments biosimilaires représente un levier important d'économies au cours des prochaines années. Le Comité publiera, dès l'année 2016 dans son rapport annuel, une première doctrine de fixation et d'évolution des prix des médicaments biosimilaires et d'évolution des prix des médicaments biologiques auxquels ils se rapportent. Cette doctrine devra concilier le maintien de l'attractivité du marché français pour les médicaments biologiques et la réalisation d'économies importantes liées à l'arrivée de biosimilaires. Vous veillerez particulièrement à ce que les produits sans ASMR, qui concurrencent la pénétration du marché par un biosimilaire, apportent un niveau d'économies équivalent à ce dernier.

Le comité complètera par ailleurs, dès l'année 2016, sa doctrine de fixation des prix des médicaments génériques. Il proposera, dans le cadre des objectifs d'économie qui lui sont fixés, des niveaux de décotes plus importants (que ceux actuellement pratiqués) et intervenant plus rapidement pour les groupes génériques dans les classes thérapeutiques où l'offre générique est déjà bien présente, ou pour les médicaments dont le coût pour l'Assurance maladie est élevé, ou pour lequel le prix est important. Dans tous les cas, le prix du médicament princeps devra converger vers celui du médicament générique En l'absence de médicament générique disponible au moment de la perte de brevet, des décotes successives sur le prix du médicament princeps seront tout de même appliquées, le comité fera évoluer les prix des médicaments génériques en se fondant notamment sur le dispositif de transparence sur les remises obtenues par les pharmaciens.

Vous veillerez à ce que l'action du Comité assure que les médicaments non-inscrits au répertoire des génériques et considérés comme des équivalents thérapeutiques engendrent le même niveau d'économies que les génériques.

Vous vous efforcerez de programmer le plus tôt possible les baisses de prix à réaliser – qu'elles concernent les médicaments ou les dispositifs médicaux – afin de donner de la visibilité aux industriels .tout en garantissant le respect des objectifs fixés au Comité.

Conformément à l'article 18 de l'accord cadre et sur sollicitation des laboratoires vous pourrez tenir compte des investissements, notamment en matière de recherche, de développement et de production réalisée au sein de l'Union européenne lors de la fixation et de la révision des conditions de prix d'une spécialité.

2. Concernant les dispositifs médicaux et les prestations

Les dispositifs médicaux requerront une attention toute particulière de votre part. En effet, leur prise en charge est marquée par une dynamique très importante.

En outre, ce secteur est affecté par le retard très important accumulé sur le traitement des dossiers. Sur ces points, votre action doit conduire à des progrès substantiels.

Vous veillerez en premier lieu à résorber le retard dans le traitement des dossiers en accordant une importance toute particulière aux ressources humaines attribuées par le Comité au secteur du dispositif médical. L'accès à l'innovation mais aussi la bonne gestion économique de la liste des produits et prestations imposent un effort important en ce qui concerne les délais de traitement des

dossiers. A cette fin, le Comité se dotera d'outils performants pour le suivi des dossiers via un système d'information partagé qui doit en permettre une gestion plus efficace. Vous accompagnerez aussi la transition nécessaire vers un codage exhaustif de l'ensemble des produits et prestations. La réduction des délais est une priorité.

Vous veillerez également à animer la politique conventionnelle du secteur du dispositif médical qui se traduira en tout premier lieu par la négociation d'un nouvel accord-cadre qui permettra de prendre en compte la mesure de régulation prévue par la LFSS pour 2016. Cet accord-cadre contribuera également à poursuivre les efforts engagés en matière d'échanges d'informations et de connaissance du marché qui reste à ce jour encore trop parcellaire.

Vous préparerez un programme de travail détaillé et pluriannuel de transposition des révisions de descriptions génériques, ce dernier devant tenir compte des nouvelles dates de fin de prise en charge de l'ensemble des descriptions génériques de la liste des produits et des prestations (LPP) remboursables. Les travaux de révisions de lignes génériques doivent être l'occasion de revoir systématiquement les tarifs et prix correspondants. Vous transmettrez aux membres du Comité une fiche d'impact économique avec chaque projet de révision de nomenclature, de façon à suivre et anticiper au mieux les conséquences tarifaires des modifications de la LPP au regard du mandat attribué par le Comité.

Enfin, afin de limiter les restes à charge, vous définirez également des prix limites de vente pour les produits qui n'en disposent pas, lorsque les tarifs de remboursement sont cohérents avec le niveau de prix réel des produits concernés.

S'agissant spécifiquement des dispositifs médicaux utilisés à l'hôpital, vous établirez une doctrine de fixation des prix des produits éligibles au titre V de la LPP qui sera créée au cours de l'année 2016 et vous veillerez à la réussite de l'accès au marché de ces produits. Cette doctrine fera l'objet d'éléments dans le rapport du Comité pour 2016.

Le Comité observera de manière régulière les données disponibles et les prix réels d'achat des dispositifs médicaux hospitaliers de façon à ajuster les tarifs de responsabilité correspondants.

La négociation et la fixation du prix d'un dispositif médical – et d'une prestation associée, le cas échéant – sont menées indication par indication. Une nouvelle négociation doit donc intervenir pour chaque extension d'indication. Dans tous les cas, et quel que soit le nombre d'indications, une indication sans amélioration du service attendu (ASA) ou sans amélioration du service rendu (ASR) doit permettre de réaliser des économies dans le coût de traitement pour cette indication, qui se traduisent par un prix inférieur au prix du comparateur le moins cher. Une indication d'ASA ou d'ASR mineure ne doit pas entraîner d'augmentation des dépenses dans le coût de traitement pour cette indication. Ainsi l'absence d'augmentation des prix pour une indication d'ASA ou d'ASR mineure s'entend-elle par rapport au prix net du comparateur le moins cher. Lorsque des extensions d'indication pour un produit sont susceptibles d'apparaître dans les cinq années suivant sa mise sur le marché, vous vous attacherez à mettre en place systématiquement un encadrement strict des dépenses affectées au produit, qui reflétera l'utilisation attendue du produit dans ses indications thérapeutiques remboursables.

***

Concernant la méthode, nous sommes attachés à ce que le Comité que vous présidez, rassemblant les principales administrations et institutions compétentes en la matière, joue pleinement, sous notre autorité, son rôle d'impulsion et de coordination de la politique économique

du médicament et des dispositifs médicaux. La recherche de consensus au sein du Comité sera privilégiée.

Ainsi, pour les travaux d'anticipation, d'expertise et de suivi des mesures envisagées ou adoptées et plus généralement de la situation du marché des médicaments et des dispositifs médicaux, vous bénéficierez autant que nécessaire de l'appui des administrations, établissements et institutions membres du Comité, de l'ATIH, de la DREES et de la délégation à l'innovation du ministère des affaires sociales et de la santé.

Vous veillerez également, en lien avec le président de la Haute autorité de santé, les présidents de la CT, la CNEDIMTS et la CEESP à la bonne articulation de vos travaux, dans le respect des compétences de chaque instance.

Nous vous demandons de veiller par ailleurs à la participation active du Comité à la mise en œuvre des mesures décidées dans le cadre du CSIS, notamment pour renforcer l'attractivité du territoire français pour les industries de santé, dont l'importance pour le développement de la recherche, la croissance économique et l'équilibre de la balance commerciale ne se dément pas. Vous serez, bien entendu, associé aux travaux du Comité de filière des industries de santé.

Enfin, pour rendre le Comité plus efficace dans sa gestion des différents dossiers, vous vous efforcerez de clôturer les négociations qui ont duré au-delà d'un temps raisonnable, en constatant l'absence d'accord sur le prix le cas échéant.

En vous souhaitant tout le succès dans l'exercice de la mission que nous vous confions, nous vous prions de croire, Monsieur le Président, à toute notre considération distinguée.

Le Ministre des finances et
des comptes publics,

Michel SAPIN

La Ministre des affaires sociales
et de la santé,

Marisol TOURAINE

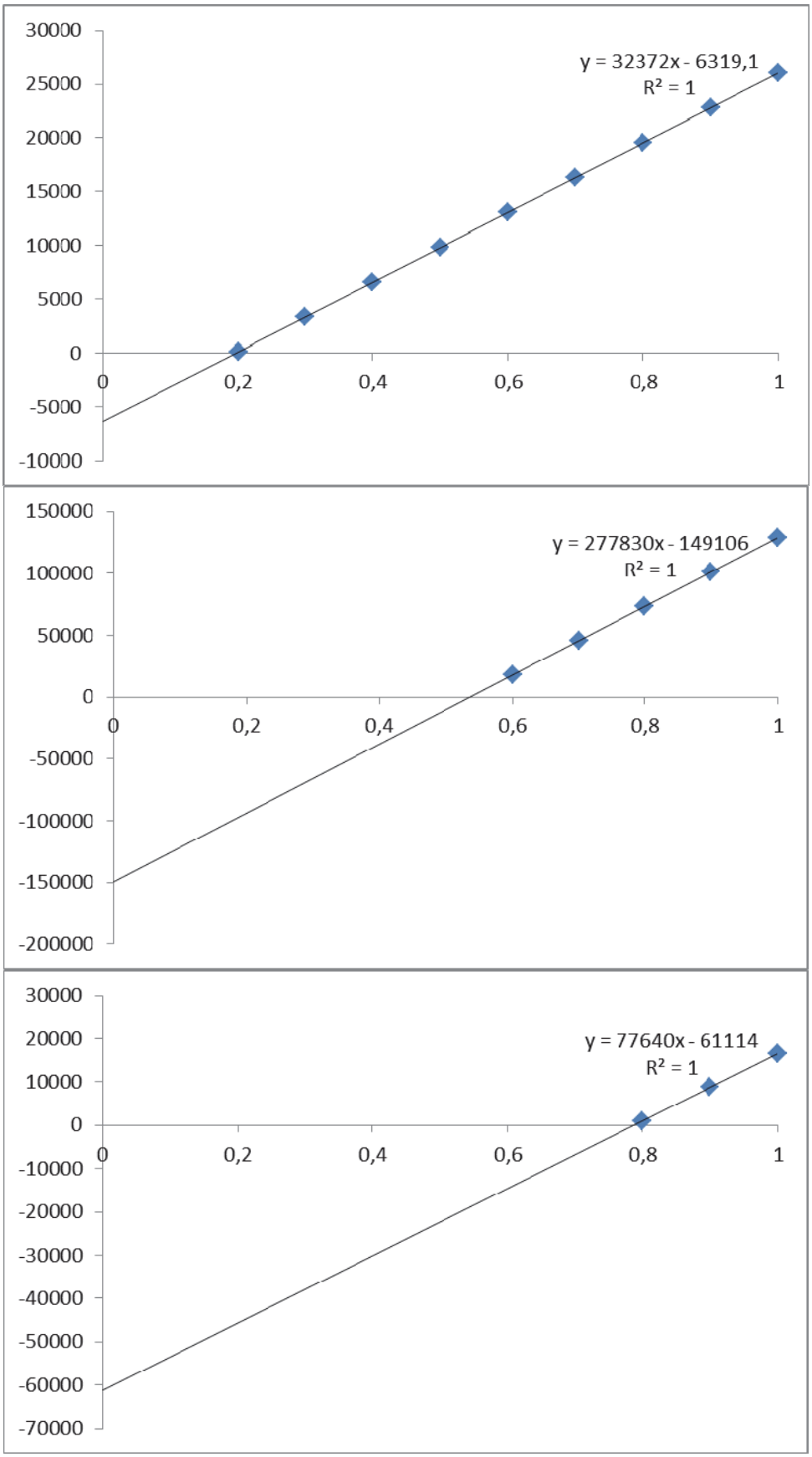
Le Ministre de l'économie,
de l'industrie et du numérique,

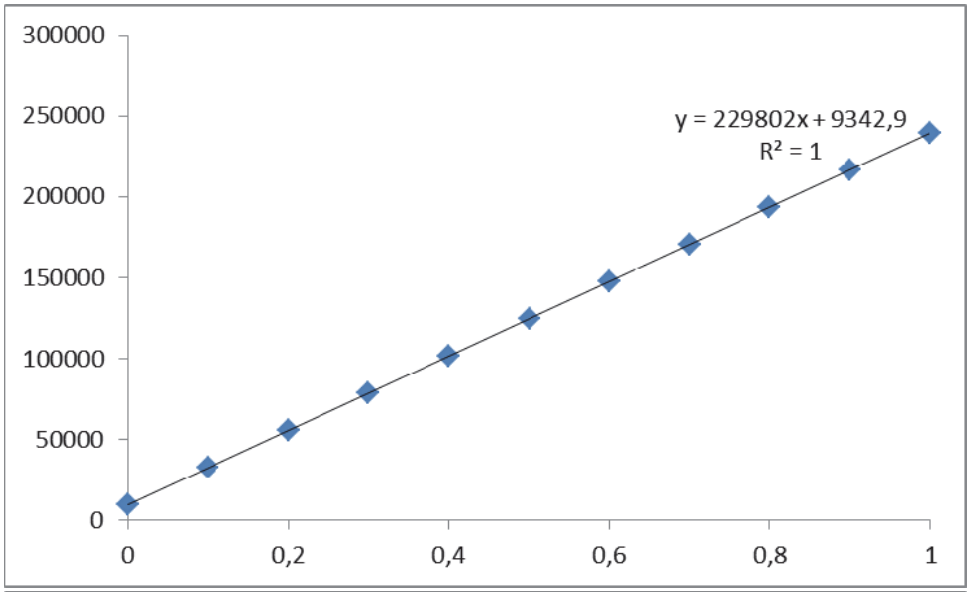
Emmanuel MACRON

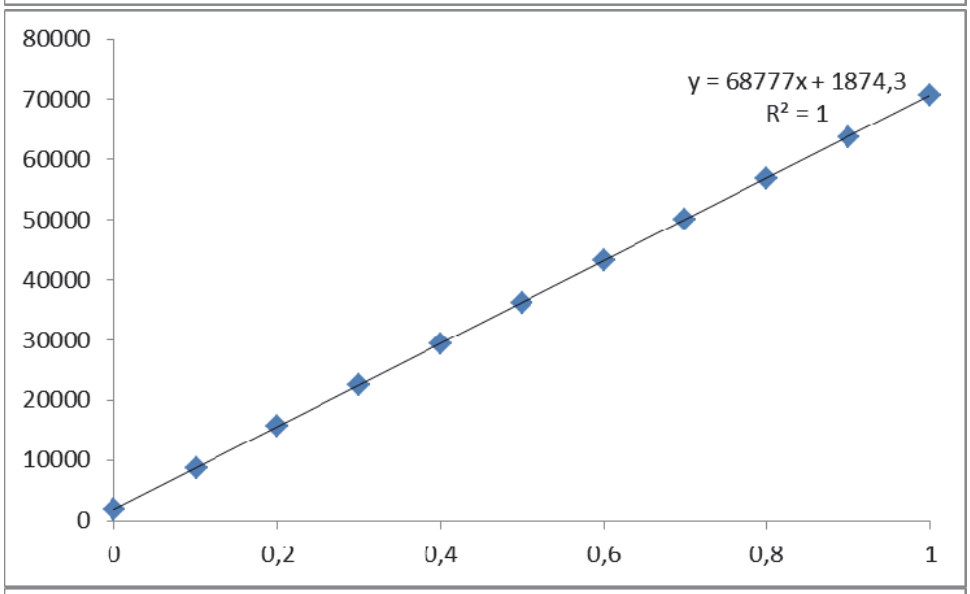
Le Secrétaire d'Etat chargé du budget,

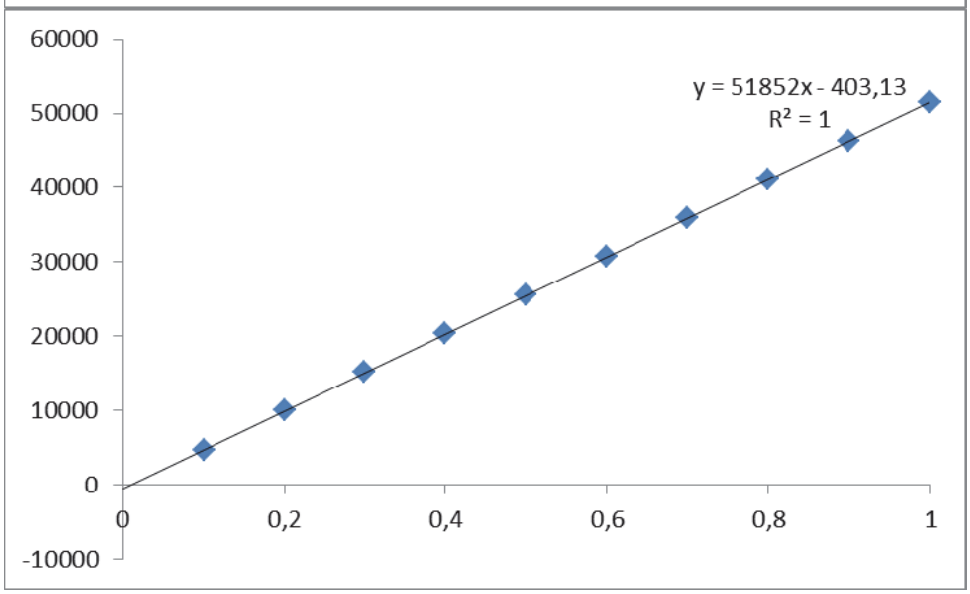
Christian ECKERT

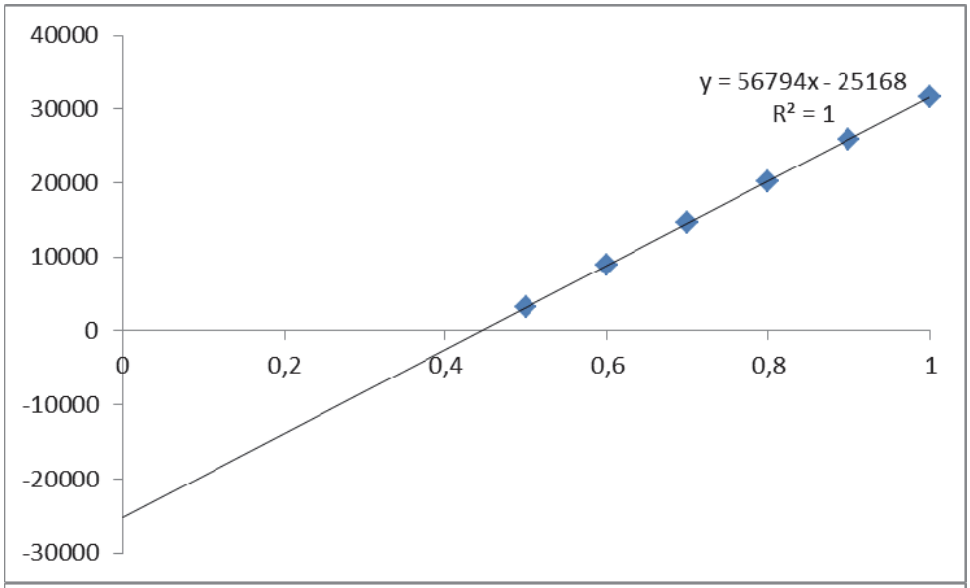
5. Expression linéaire du RDCR en fonction du coût d'acquisition du traitement évalué.

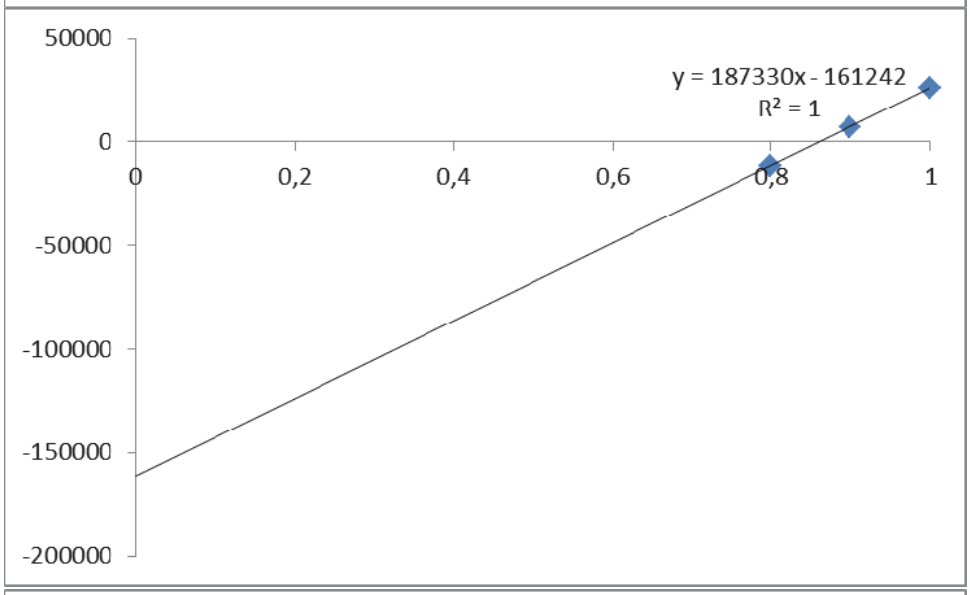


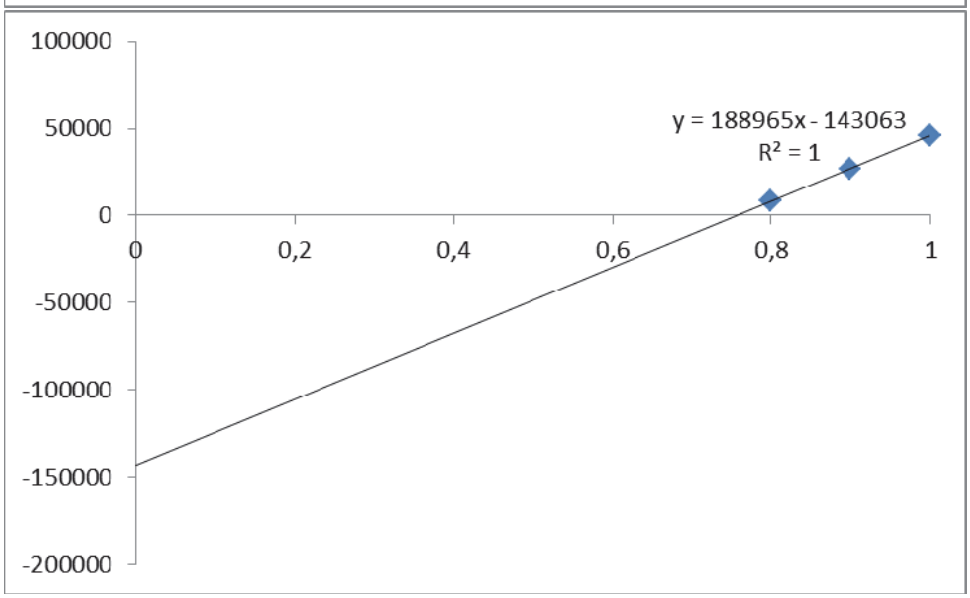

300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1
y = 229802x + 9342,9
R² = 1


80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1
y = 68777x + 1874,3
R² = 1


60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
-10000
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1
y = 51852x - 403,13
R² = 1


y = 56794x - 25168
R² = 1
40000
30000
20000
10000
0
-10000
-20000
-30000
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1


y = 187330x - 161242
R² = 1
50000
0
-50000
-100000
-150000
-200000
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1


y = 188965x - 143063
R² = 1
100000
50000
0
-50000
-100000
-150000
-200000
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- *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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.