



HAL
open science

Le comparateur dans l'évaluation technologique du médicament : deux évaluations, deux approches ?

Alexia Odile, Aurore Bove

► To cite this version:

Alexia Odile, Aurore Bove. Le comparateur dans l'évaluation technologique du médicament : deux évaluations, deux approches ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02337268

HAL Id: dumas-02337268

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02337268>

Submitted on 29 Oct 2019

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019

Thèse n°75

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par BOVE Alexia, Odile, Aurore
Née le 22/03/1989 à Saint-Martin-d'Hères (38)

Le 13 septembre 2019 à l'Université de Bordeaux, site Victoire

**LE COMPARETEUR DANS L'EVALUATION TECHNOLOGIQUE DU MEDICAMENT :
DEUX EVALUATIONS, DEUX APPROCHES ?**

Sous la direction de Anne D'ANDON

Membres du jury :

Mlle SAUX Marie-Claude, docteur en pharmacie, PU-PH, Professeur émérite, CHU Bordeaux	Présidente
Mme D'ANDON Anne, docteur en médecine, Paris	Directrice
Mme JUILLARD-CONDAT Blandine, docteur en pharmacie, MCU-PH, CHU Toulouse	Juge
Mme QUEUILLE Emmanuelle, docteur en pharmacie, PH, CH Charles Perrens, Bordeaux	Juge

REMERCIEMENTS

À mon jury :

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, le Docteur Anne d'Andon, qui a su me faire confiance en me proposant ce sujet et m'a accompagnée et encadrée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance. Je vous adresse ma profonde et sincère gratitude.

Je souhaite ensuite remercier le Professeur Marie-Claude Saux de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre intérêt à l'égard de ce travail, votre aide précieuse et votre réactivité dans nos échanges. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Je souhaite également remercier le Maître de conférences Blandine Juillard-Condât pour avoir porté de l'intérêt à ce sujet et avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci d'avoir mis à profit votre expertise en droit et économie de la santé pour juger ce travail. Je vous adresse tout mon respect.

Je remercie aussi le Docteur Emmanuelle Queuille de l'honneur qu'elle me fait en ayant accepté d'être juge de mon travail. Merci de votre confiance et du temps que vous avez accordé à lire ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Je ne peux terminer ces études sans adresser mes remerciements :

A mes parents,

sans qui rien de cela n'aurait été possible et qui m'ont soutenue tout le long de ces études. Merci pour votre soutien inépuisable et votre « positive attitude » durant toutes ces années. Vous avez toujours su trouver les mots pour me donner confiance, m'encourager, me pousser à toujours me dépasser et faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Aucun mot ne vous remerciera jamais assez.

A mon frère Thomas,

qui a su être une épaule solide toutes ces années et qui rend ma vie plus épanouie. Merci pour ton soutien, ton amour, toutes ces longues discussions sur la vie, nos moments de complicité, et bien sûr tous ces bons petits plats réconfortants que tu m'as faits.

A mes grands-parents,

modèles de travail et d'abnégation mais surtout à ma grand-mère Odile pour ses « piqûres de rappel » et ses nombreux encouragements, tu as raison : « le travail, ça paie ».

A ma marraine Catherine,

pour qui j'ai une pensée pleine d'affection. Merci pour ta gentillesse à mon égard, ton mérite et ton courage inépuisable.

A toute ma famille,

Pour toutes leurs marques d'affection à mon égard. Merci pour vos attentions et encouragements qui m'ont accompagnée tout au long de ces années. J'ai conscience de la chance que j'ai de vous avoir.

A ma plus vieille amie Camille,

merci pour ton amitié sans faille depuis 20 années, tes précieux conseils, ton soutien et merci pour cette super collocation avec ta moitié !

A mes amis que je connais depuis l'école et le lycée,

merci Margaux pour ta présence toutes ces années, tes nombreux encouragements, ton soutien et pour les vacances à Tahiti qui m'ont faite repartir du bon pied ; Marine pour avoir été une oreille attentive et pour tout le réconfort que tu m'as apporté, Marc pour ta force tranquille dont j'ai essayé de m'inspirer, Camille, Laure et tous les autres.

A mes amis de fac,

avec qui j'ai vécu mes plus belles années ! Ces études n'auraient pas été aussi géniales sans vous : Sarah, Aurélie, Marjo, Caro, Alice, Quentin, Thomas, Fx et tous les autres !

A mes co-internes et amis de l'internat,

sans qui ces 4 ans n'auraient pas été pareils : Mireille (best co-interne ever), Céline, Adeline, Guilhem, les BPPettes, la team UPCO, la team HAS....

A toutes ces personnes incroyables,

que j'ai rencontrées pendant mon internat qui m'ont formée, écoutée, soutenue, conseillée pendant ce travail mais aussi pendant ces études.

A Agathe et Henri,

qui ont su m'éclairer et m'encourager notamment lors des moments de doute. Merci pour vos conseils et votre aide précieuse.

A Anne-Isabelle,

Merci pour ta gentillesse, tes encouragements et ton soutien pendant mon semestre à la HAS.

Merci aussi pour ton implication dans mon sujet et pour ta relecture.

*Je ne vois pas ici l'aboutissement de longues années d'études,
mais plutôt le couronnement d'un apprentissage épanoui et réussi fait
d'échanges, de partage et de belles rencontres.*

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ANNEXES	10
I. INTRODUCTION	11
II. L'ACCES AU MARCHÉ DES MEDICAMENTS EN FRANCE	13
A. L'accès au marché en France : un circuit très réglementé	13
1. La Haute Autorité de Santé (HAS) : un acteur de l'évaluation technologique	14
a. La Commission de la Transparence (CT) et le Service Evaluation des Médicaments (SEM)	15
b. La Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) et le Service Evaluation Economique et de Santé Publique (SEESP).....	18
2. Les acteurs dans la décision d'inscription au remboursement et la fixation du prix	21
a. L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)	21
b. Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)	22
c. Le ministère des Solidarités et de la Santé.....	25
B. L'évaluation technologique du médicament en France	25
1. L'Evaluation des Technologies de Santé (ETS) : un outil d'aide à la décision publique	25
2. L'évaluation technologique des médicaments par la HAS	26
a. L'évaluation médicale	26
b. L'évaluation médico-économique.....	27
III. LES COMPARETEURS DANS L'EVALUATION TECHNOLOGIQUE DU MEDICAMENT	28
A. Importance du choix du comparateur	28
1. Dans l'évaluation médicale	28
2. Dans l'évaluation médico-économique	28
3. Dans la fixation du prix	29
B. La place des comparateurs dans l'évaluation technologique du médicament en France	30
1. Les comparateurs cliniquement pertinents attendus par la CT	30
2. Les comparateurs attendus par la CEESP	31
3. Les comparateurs définis par le CEPS	34
C. La place des comparateurs au niveau européen, à l'international : vers une évaluation commune ?	36
D. Problématiques du choix du comparateur et impact potentiel pour les laboratoires	39
E. Impact du choix du comparateur dans l'évaluation du médicament et la fixation du prix .	40
1. Impact pour la CT	40
2. Impact pour la CEESP	41
3. Impact pour le CEPS	42
IV. ANALYSE RETROSPECTIVE DES COMPARETEURS RETENUS PAR LA CT ET LA CEESP DANS L'EVALUATION TECHNOLOGIQUE DES MEDICAMENTS	45
A. Introduction	45
B. Matériels et méthodes	45
C. Résultats	49
1. Nombre d'avis extraits	49

2.	Description générale des avis d'efficience retenus	51
3.	Analyse des avis d'efficience retenus et caractéristiques des comparateurs retenus par la CEESP	53
	a. Indications ayant fait l'objet de questions techniques	53
	b. Caractéristiques des comparateurs retenus par la CEESP.....	53
	c. Principales raisons d'inclusion et de non-inclusion des comparateurs retenues par le laboratoire	56
	d. Analyse de la CEESP.....	57
4.	Analyse des avis de CT retenus et caractéristiques des comparateurs retenus par la CT	60
5.	Observations générales sur le choix des comparateurs par la CT et la CEESP	62
6.	Comparaison des comparateurs attendus par la CT et la CEESP	64
7.	Analyse des avis d'évaluation de Mekinist® par la CT et la CEESP : cas détaillé	67
D.	Discussion-conclusion	72
V.	CONCLUSION	76
	BIBLIOGRAPHIE	80
	ANNEXES	84

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicine Agency)
HAS : Haute Autorité de Santé
CT : Commission de la Transparence
CEESP : Commission Evaluation Economique et de Santé Publique
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
ANESM : Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des établissements et Services sociaux et Médico-sociaux
SEM : Service Evaluation des Médicaments
SEESP : Service Evaluation Economique et de Santé publique
DEMESP : Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
SMR : Service Médical Rendu
ASMR : Amélioration du Service Médicale Rendu
ISP : Intérêt de Santé Publique
MSA : Mutualité Sociale Agricole
RSI : Régime Social des Indépendants
UNOCAM : Union Nationale des Organismes d'Assurance Maladie Complémentaire
ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
LEEM : Les Entreprises du Médicament
GHS : Groupe Homogène de Séjour
GHT : Groupe Homogène de Tarif
HAD : Hospitalisation à Domicile
ETS : Evaluation des Technologies de Santé
HTA : Health Technology Assessment
INCa: Institut National du Cancer
ESMO : European Society for Medical Oncology
CE : Commission Européenne
AIB : Analyse d'Impact budgétaire
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
RTU: Recommandation Temporaire d'Utilisation
EUneHTA : EUropean network for Health Technology Assessment
DCI : Dénomination Commune Internationale
CCP : Comparateur Cliniquement Pertinent
VTI : Vaccin Trivalent Inactivé
CNEDIMTS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INI : Inhibiteur d'Intégrase
INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP : Inhibiteur de Protéase

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Circuit d'accès au marché des médicaments en France (source HAS).....	14
<u>Figure 2</u> : Rôle du Service Evaluation du Médicament et de la Commission de la Transparence	16
<u>Figure 3</u> : Les outils d'aide à la décision de la Commission de la Transparence (source HAS)	17
<u>Figure 4</u> : Le graphique à 4 quadrants (source : sécurité sociale.fr)	18
<u>Figure 5</u> : Les étapes de la production d'un avis d'efficacité (source HAS)	20
<u>Figure 6</u> : Flow chart de l'analyse	50
<u>Figure 7</u> : Répartition des avis par aire thérapeutique	51
<u>Figure 8</u> : Répartition des avis par type de demande, toutes années confondues	52
<u>Figure 9</u> : Répartition des avis par type de demande et par année.....	52
<u>Figure 10</u> : Répartition des indications et types de comparateurs retenus dans les avis d'efficacité (analyses complémentaires incluses ou non).....	55
<u>Figure 11</u> : Répartition des indications et types de réserves octroyées	58
<u>Figure 12</u> : Répartition des indications et conformité du choix des comparateurs	59
<u>Figure 13</u> : Répartition des indications et types de comparateurs retenus dans les avis de transparence	61
<u>Figure 14</u> : Comparateurs de Mekinist® retenus par la CT et la CEESP	71

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Taux de remboursement des médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale, en fonction du niveau de SMR octroyé.....	22
<u>Tableau 2</u> : Différences et similitudes dans la définition du comparateur : CT vs. CEESP.....	33

LISTE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : La fixation du prix des médicaments en France (source : Cours des Comptes – rapport sécurité sociale 2017)	84
<u>Annexe 2</u> : Processus d'évaluation du médicament par la Commission de la Transparence (source : HAS)	85
<u>Annexe 3</u> : Chapitre "comparateurs cliniquement pertinents"	86
<u>Annexe 4</u> : Recommandations européennes sur le choix du comparateur pour l'évaluation technologique de santé (source : EuneTHA Guidelines).....	87
<u>Annexe 5</u> : Critères d'inscription sur la "liste en sus" (source : améli.fr).....	88
<u>Annexe 6</u> : Observations générales sur le choix des comparateurs retenus par la CT et la CEESP	89

I. INTRODUCTION

L'évaluation du médicament en France en vue de son remboursement suit un circuit très réglementé.

Après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, le laboratoire peut, s'il le souhaite, faire une demande d'admission au remboursement auprès du ministère de la santé et de la sécurité sociale. La demande est déposée parallèlement auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS), responsable de l'évaluation technologique des produits de santé.

L'évaluation médicale est essentielle et repose sur des données cliniques, le niveau de preuve qu'elles apportent et leur pertinence clinique. Elle est réalisée par la Commission de la Transparence (CT) qui évalue la valeur thérapeutique intrinsèque du médicament dans un but d'aide à la décision publique pour sa prise en charge ou non par l'assurance maladie obligatoire. Elle évalue également sa valeur relative par rapport aux alternatives disponibles afin d'éclairer les pouvoirs publics sur l'effort financier à consentir en vue de la fixation du prix du médicament évalué.

Face à un désir croissant de régulation des dépenses en matière de santé, les autorités françaises ont fait le choix de prendre en compte les considérations économiques en complément du rapport bénéfice/risque dans l'évaluation des produits de santé. Ainsi pour certains produits qui revendiquent un progrès thérapeutique élevé (ASMR de niveau I, II, III) et qui sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, une évaluation de l'efficacité par la HAS a été mise en place, depuis 2008, sous la gouverne de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP). Son avis apporte un éclairage indispensable au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) au moment de la négociation du prix des produits de santé, dans un contexte de contrainte économique et d'innovation grandissante, même s'il n'influe pas dans la décision de remboursement.

Qu'elle soit médicale, médico-économique ou les deux, l'évaluation du médicament ne saurait s'envisager que dans le cadre d'une comparaison par rapport aux alternatives

existantes ou « comparateurs ». Partant de ce postulat, le jugement de l'efficacité relative d'un produit de santé et de son efficacité, et, par-là, la décision même de remboursement et de prix qui en découle, tiennent principalement au choix du comparateur.

L'objectif de ce travail est d'essayer de mieux comprendre la place du comparateur dans l'évaluation de médicament en France et plus précisément la définition qui en est donnée par chacune des 2 commissions (CT et CEESP). En d'autres termes, deux évaluations aboutissent-elles nécessairement à deux approches du comparateur ?

La première partie de cette thèse rappellera les principales étapes de l'accès au marché des médicaments en France et précisera le rôle de la Haute Autorité de Santé dans cette évaluation technologique à travers la Commission de la Transparence et la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique.

La deuxième partie de ce travail consistera à mieux cerner la place du comparateur dans l'évaluation du médicament en France et à l'étranger. Elle cherchera à définir le comparateur en fonction de l'approche médicale ou médico-économique et apportera un éclairage sur les attentes de chacune des deux commissions. L'importance du choix du comparateur et l'impact de ce choix, notamment sur la fixation du prix, seront mis en avant. Enfin, la troisième partie présentera une analyse rétrospective des avis d'efficacité et de transparence des médicaments ayant bénéficié d'une double évaluation, menée afin d'objectiver les choix des comparateurs retenus par la CT et par la CEESP et si possible, d'en dégager les critères tout en essayant d'en comprendre les motivations.

II. L'ACCES AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE

A. L'accès au marché en France : un circuit très réglementé

En France, l'accès au marché des médicaments s'exerce dans un cadre de plus en plus réglementé, fixé essentiellement par le code de la sécurité sociale (CSS) mais aussi par le code de la Santé Publique (CSP) (1). Ce cadre réglementaire a évolué au fil du temps et bien que le préalable indispensable soit toujours l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), elle ne constitue plus le seul sésame à l'accès au marché depuis le décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurés sociaux qui a posé les bases de l'évaluation (2). Le circuit de l'accès au marché en France est constitué de 2 étapes essentielles que sont l'accès au remboursement et la fixation du prix, dès lors que le laboratoire a sollicité la prise en charge de son médicament par la solidarité nationale.

Ainsi un médicament ne peut être commercialisé que s'il a reçu son AMM des autorités sanitaires françaises (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé : ANSM) ou européennes (*European Medicine Agency* : EMA). Cette autorisation est délivrée à la suite d'un processus strict d'études contrôlées, destinées à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament (1).

L'admission au remboursement, dépend ensuite de la volonté du laboratoire d'en faire la demande auprès du ministère de la santé et de la sécurité sociale. La demande est déposée parallèlement auprès de la Haute autorité de santé (HAS), responsable de l'évaluation technologique. Les médicaments non remboursables sont directement commercialisables après l'AMM, aux prix industriel et officinal libres.

Les médicaments sont admis au remboursement par décision ministérielle sous forme d'un arrêté d'inscription sur la liste des médicaments remboursables par la sécurité sociale et/ou agréés aux collectivités (articles L.162-17 du CSS (3) et L.5123-2 du CSP (4)) après avis d'une commission scientifique, la Commission de la Transparence (CT), et médico-économique, la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP), le cas échéant.

La fixation du taux de remboursement et du prix appartient ensuite à l'Union Nationale des

Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Conformément aux directives européennes, l'ensemble de ces procédures doit se faire dans un délai maximal de 180 jours à partir du dépôt de la demande par l'entreprise (5).

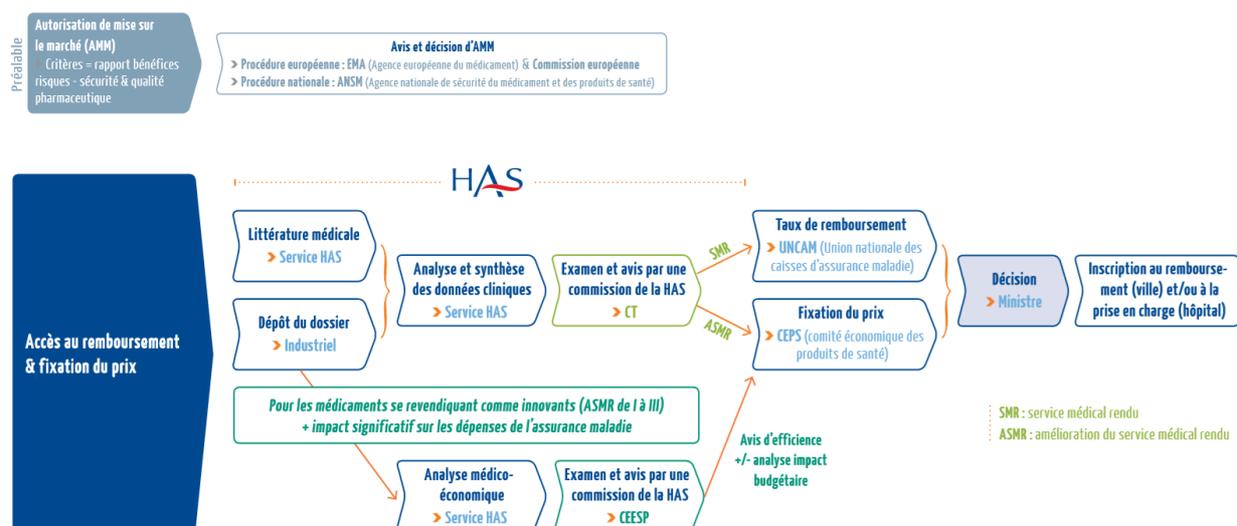


Figure 1: Circuit d'accès au marché des médicaments en France (source HAS)

1. La Haute Autorité de Santé (HAS) : un acteur de l'évaluation technologique

La Haute Autorité de santé (HAS) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique qui contribue à la régulation du système de santé par la qualité (6).

Elle a vu le jour suite à la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie et a vu son périmètre s'élargir rapidement aux champs social et médico-social avec l'intégration de l'Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des établissements et Services sociaux et Médico-sociaux (ANESM) (7).

La HAS a 3 grandes missions, définies aux articles 161-37 et suivants du CSS (8), regroupées en deux activités principales : évaluation et recommandation d'une part et accréditation/certification, d'autre part (6). Elle exerce ses missions dans le champ de l'évaluation des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, actes professionnels)

en vue de leur remboursement mais également dans le champ des pratiques professionnelles grâce notamment à l'élaboration de recommandations de santé publique. Elle veille à la bonne qualité des soins dans les hôpitaux et cliniques, des accompagnements dans les établissements sociaux et médico-sociaux. Ainsi elle travaille aux côtés des pouvoirs publics dont elle éclaire les décisions, en collaboration avec des professionnels dans un but d'optimisation de leurs pratiques et organisations, et au bénéfice des patients (7).

La HAS est composée de (7), (9) :

- Un collège, instance délibérante de la HAS constituée de 7 membres dont un président, responsable des orientations stratégiques, de la programmation et de la mise en œuvre des missions assignées à la HAS par le législateur et garant de la rigueur et de l'impartialité de ses productions. Le Collège délibère, entre autres, sur les avis, les recommandations, les règlements intérieurs (Collège, commissions, services), ou encore les procédures et décisions de certification des établissements de santé.
- Neuf commissions spécialisées dont la Commission de la Transparence (CT) et la Commission Economique et de Santé Publique (CEESP) jouant un rôle majeur dans l'évaluation du médicament.
- Trois directions opérationnelles, un secrétariat général et des services dont le Service Evaluation des Médicaments (SEM) et le Service Evaluation Economique et de Santé publique (SEESP) regroupés sous une direction commune qu'est la Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique (DEMESP).

a. La Commission de la Transparence (CT) et le Service Evaluation des Médicaments (SEM)

La Commission de la Transparence est une instance scientifique spécialisée indépendante composée d'un président, de vingt-et-un membres titulaires et sept membres suppléants ayant voix délibérative, nommés pour une durée de trois ans renouvelable deux fois (10). Les membres occupent différentes fonctions, on retrouve des médecins, spécialistes, pharmaciens, épidémiologistes et méthodologistes. La Commission de la Transparence a

pour mission l'évaluation technique et médicale du médicament lorsque le laboratoire qui les commercialise sollicite leur prise en charge par la solidarité nationale (3),(4). Pour cela elle a le soutien du Service Evaluation des Médicaments (SEM) qui contribue à l'analyse scientifique interne des dossiers déposés par l'industriel pour soutenir leur demande de remboursement et à la rédaction des projets d'avis qui seront adoptés en séance ainsi qu'au recrutement des experts externes (annexe 2) (11).

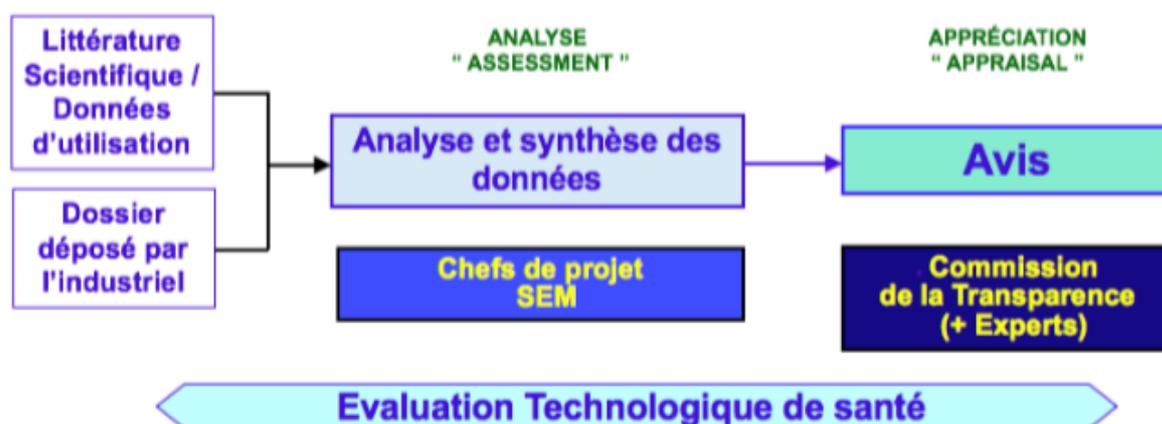


Figure 2: Rôle du Service Evaluation du Médicament et de la Commission de la Transparence

Une réunion hebdomadaire entre différents membres du SEM et de la CT (bureau) permet de préparer en amont les séances de la commission.

Cette évaluation par la CT permet de donner une recommandation aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital). Elle se base notamment sur le service médical rendu (SMR) prenant en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité du médicament, ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique, son caractère préventif, curatif ou symptomatique et son intérêt de santé publique (12). Elle prend également en compte l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui matérialise le progrès qu'il est susceptible d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles. Le SMR apporte un éclairage sur l'intérêt de rembourser un médicament et permet de justifier son taux de remboursement et l'AMSR octroyée oriente la décision de fixation du prix. En effet une

ASMR, comprise entre I (majeure) et IV (mineure), donne la possibilité au laboratoire d'envisager un prix supérieur à celui des comparateurs. Pour les ASMR I à III la garantie du prix européen s'applique selon l'accord-cadre signifiant que le prix facial français ne peut se situer en-dessus du plus bas prix pratiqué dans les 4 pays de référence (Allemagne, Italie, Espagne, Angleterre) pendant 5 ans. Une ASMR IV implique l'absence de surcoût pour l'assurance maladie. Une ASMR V matérialisant l'absence de progrès thérapeutique ne permet au médicament d'être inscrit au remboursement que s'il apporte des économies dans les coûts de traitements (figure 3).

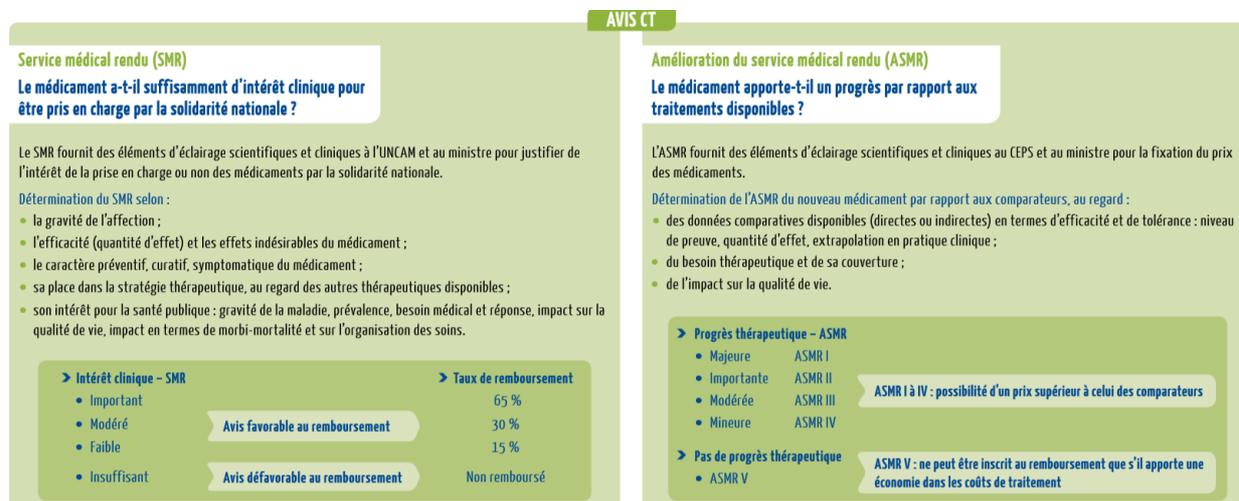


Figure 3 : Les outils d'aide à la décision de la Commission de la Transparence (source HAS)

Depuis 2001, les avis rendus par la Commission de la Transparence (CT) et les synthèses d'avis sont publiés sur le site internet de la HAS et mis à disposition des professionnels de santé et des patients.

La CT contribue également au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments (fiches de bon usage synthétiques).

b. *La Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) et le Service Evaluation Economique et de Santé Publique (SEESP)*

Face à l'inéluctable croissance des dépenses de santé, de par l'arrivée d'innovations toujours plus coûteuses et l'accroissement démographique, le besoin de rationalisation des ressources financières allouées à la santé s'est imposé en France ces dernières années (13). L'approche médico-économique centrée sur l'appréciation de l'efficacité d'un produit de santé en rapportant ses coûts aux résultats (efficacité) qu'il engendre dans l'optique d'un choix raisonné (figure 4) a fait son apparition en 2008 et fournit dans cette perspective un cadre d'analyse permettant de croiser les objectifs d'amélioration de la santé et la contrainte en termes de moyens mobilisables (14).

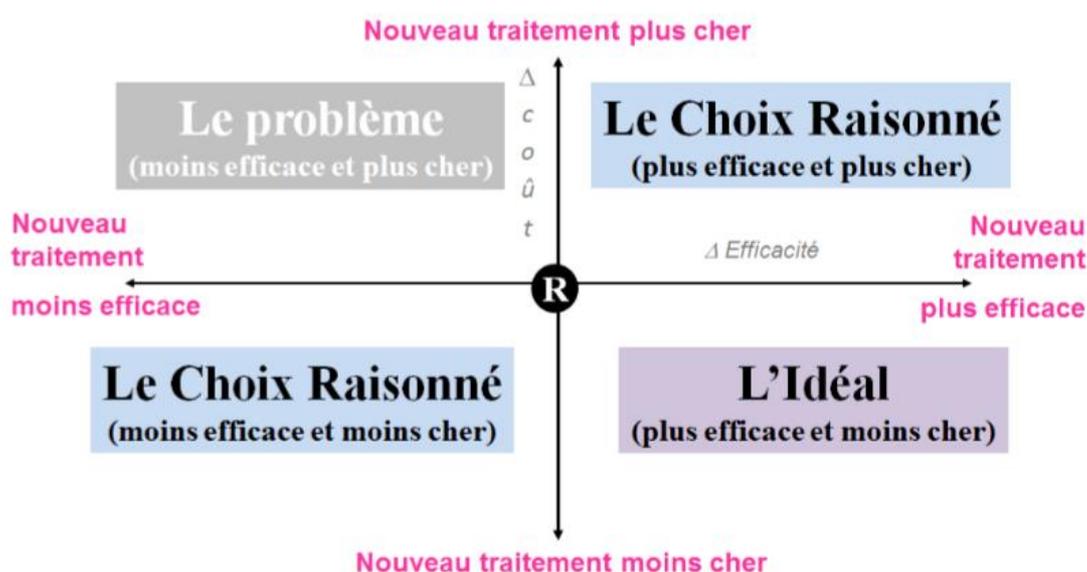


Figure 4 : Le graphique à 4 quadrants (source : sécurité sociale.fr)

C'est dans ce contexte qu'a été créée en 2008 la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) afin de répondre à la nouvelle mission confiée à la HAS par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2008. Cette loi a élargi les missions de la HAS en lui octroyant la possibilité de « *publier des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces* » alors même que cette possibilité n'avait pas été retenue au moment de la création de l'agence (13).

Le décret du 2 octobre 2012, applicable en octobre 2013, pris en application de l'article 47

de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012, a ensuite étendu les compétences de la HAS en matière d'évaluation médico-économique (15).

Un avis d'efficience doit être formulé par la Commission Evaluation Économique et de Santé Publique pour tout médicament ou dispositif médical remplissant simultanément les deux conditions suivantes :

- *"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."*

Conformément à l'article R. 161-71-1 du CSS (16), la CEESP est constituée de trente-trois membres permanents choisis par le Collège de la HAS pour leur compétence dans le domaine de l'évaluation économique et de la santé publique, dont 22 ayant une voix délibérative, avec un président nommé parmi les membres du Collège de la HAS et deux vice-présidents.

Les membres de la commission, parmi lesquels on retrouve des économistes, cliniciens, épidémiologistes, spécialistes en santé publique, en sciences humaines et sociales, ou encore des représentants d'associations de patients et d'usagers (depuis le décret n° 2018-444 du 4 juin 2018 relatif à certaines commissions spécialisées de la Haute Autorité de Santé (17)) sont nommés pour un mandat de trois ans, renouvelable deux fois. Des membres ayant une voix consultative peuvent également assister à la commission. On retrouve par exemple des collaborateurs externes à l'institution pour des missions ponctuelles, des représentants des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ou bien des représentants des organismes de l'assurance maladie obligatoire. En outre, tout membre du Collège de la HAS ainsi que le directeur peuvent assister aux séances de la commission (18).

La CEESP s'appuie sur le groupe technique économie (sous-commission) et un bureau permettant de préparer les commissions avec l'appui du Service Evaluation Economique et

de Santé Publique (SEESP) qui est en charge de l'analyse critique du dossier fourni par l'industriel et de la rédaction du projet d'avis qui sera discuté par la commission puis adopté à l'issue d'un vote avant d'être rendu publique sur le site de la HAS (19).

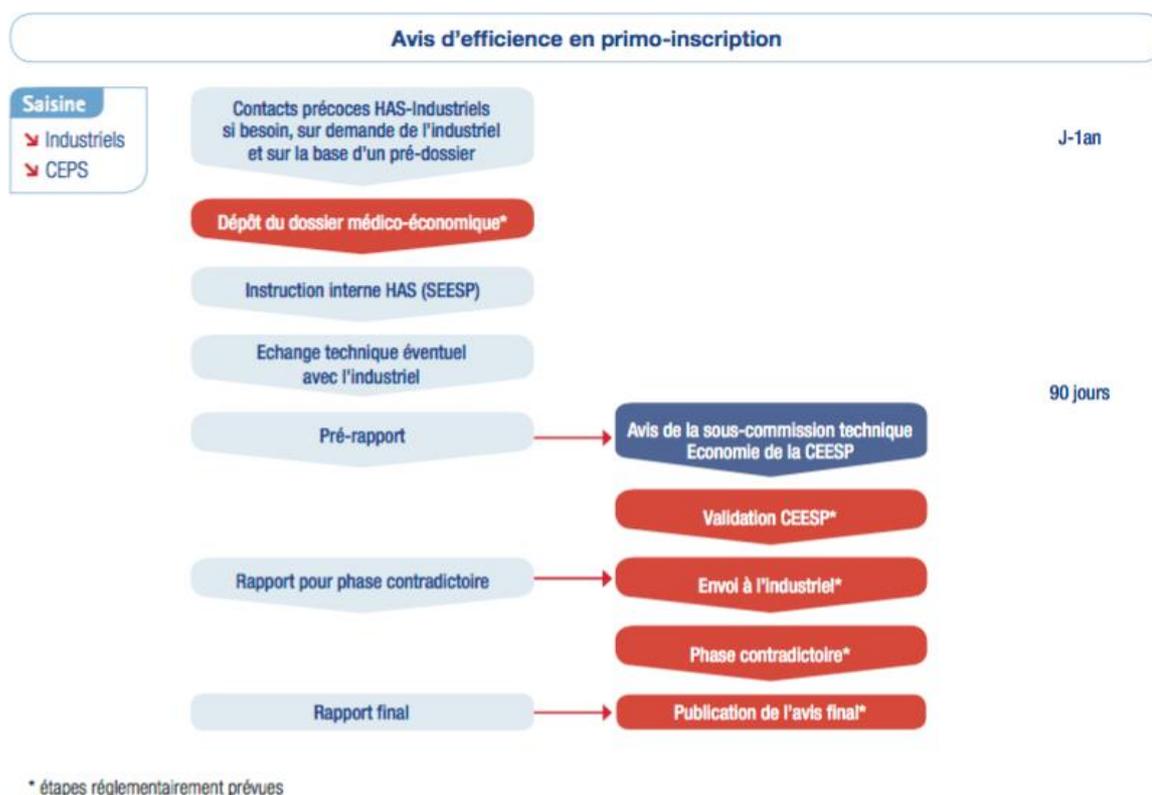


Figure 5: Les étapes de la production d'un avis d'efficience (source HAS)

L'objectif de la CEESP est donc de contribuer activement à ce que la dimension d'efficience ou de coût d'opportunité soit prise en compte non seulement dans la décision publique mais qu'elle soit utile dans les décisions des professionnels de santé. La CEESP est garante de la validité scientifique, de la méthodologie et de la qualité déontologique des travaux de la HAS en matière d'évaluation médico-économique et d'évaluation en santé publique.

Ainsi dans le cadre de l'aide à la décision, la CEESP est responsable de la production d'avis d'efficience qui viendront compléter l'avis des commissions médicales compétentes pour les médicaments et dispositifs médicaux concernés que sont la CT et la CNEDIMTS (Commission Nationales des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé). Bien que cet avis d'efficience ne puisse jouer un rôle dans l'admission au remboursement, il apporte un

éclairage au moment de la négociation du prix des produits, à côté de la valeur ajoutée clinique (ASMR), de l'intérêt de santé publique (ISP), du prix des comparateurs et des volumes de ventes (20).

Outre la production d'avis d'efficience, la CEESP a pour mission l'élaboration de recommandations de santé publique notamment en matière de dépistage et de prévention et avec souvent un scope évaluation de l'efficience d'actions ou programmes de santé publique.

Elle rédige également des rapports d'évaluation technologique et économique comparant l'efficience de stratégies thérapeutiques pour une prise en charge donnée, en particulier lors de réévaluation de classe de médicaments ou de dispositifs médicaux (18).

2. Les acteurs dans la décision d'inscription au remboursement et la fixation du prix

Une fois l'avis de la CT, et le cas échéant, celui de la CEESP, rendus, il appartient à 2 autres acteurs du système de santé de fixer le taux d'inscription mais également le prix. La décision finale de remboursement relève ensuite de la compétence des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale (21).

a. L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)

L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) est une instance, créée par la loi de réforme de l'assurance maladie d'août 2004, qui regroupe les trois principaux régimes d'assurance maladie : le régime général, le régime agricole (Mutualité Sociale Agricole : MSA) et le Régime Social des Indépendants (RSI).

Le rôle de l'UNCAM est de conduire la politique conventionnelle, de définir le champ des produits et prestations admis au remboursement et de fixer le taux de prise en charge des produits de santé et prestations de soins en corrélation avec le niveau de SMR rendu (tableau 1) par la CT dans ses avis mais également de la gravité de l'affection concernée (figure 3). Toutefois pour certains médicaments jugés irremplaçables ou particulièrement coûteux, figurant sur une liste établie par décision ministérielle (médicaments orphelins, certains médicaments utilisés en oncologie ou infectiologie (SIDA/hépatite C)), le taux de remboursement est fixé à 100% quel que soit le niveau de SMR, au titre de l'article R322-2

du CSS (22).

Enfin conformément à l'article L163-10-1 du CSS, le directeur général de l'UNCAM dispose de 15 jours à compter de la réception de l'avis de la commission pour fixer le taux de participation des assurés (23).

Niveau de SMR	Taux de remboursement
IMPORTANT	65 %
MODERE	35 %
MINEUR	15 %
INSUFFISANT	Non remboursé

Tableau 1: Taux de remboursement des médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale, en fonction du niveau de SMR octroyé

b. Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie (24).

Le CEPS est composé d'un président, de 2 vice-présidents, l'un chargé du médicament et l'autre du dispositif médical, de cinq représentants de l'administration, de trois représentants de l'assurance maladie obligatoire et d'un représentant des assurances maladie complémentaires (Union Nationale des Organismes d'Assurance Maladie Complémentaire ou UNOCAM).

Le CEPS contribue à l'élaborations de la politique économique des produits de santé en mettant en œuvre les orientations des ministres concernés dans le respect de l'Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) par le suivi des dépenses et la régulation financière du marché. Il établit chaque année un rapport d'activité qu'il transmet au Parlement dans lequel il fait part des ventes et dépenses des médicaments remboursables pour l'année ou encore des statistiques d'activité du comité (24), (25).

Sa principale mission consiste à fixer les prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie obligatoire par convention signée entre le CEPS et l'industriel suite à une

négociation. La fixation du prix s'inscrit dans un cadre juridique complexe défini selon les termes établis dans l'accord cadre pluriannuel entre le comité et les entreprises de médicaments (LEEM) (26). Ce dernier définit un ensemble de stipulations conventionnelles (remises, engagements des entreprises sur le bon usage des médicaments et les volumes de vente, modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles...) qui viennent compléter les dispositions réglementaires du code de la sécurité sociale faisant de la fixation des prix des médicaments une politique partagée avec les laboratoires (5).

Le prix doit être fixé au niveau le plus avantageux possible pour la collectivité, tout en veillant à ce que les modalités de cette fixation permettent d'assurer à la fois la compatibilité des dépenses remboursées du médicament avec l'ONDAM et un approvisionnement satisfaisant, pour les malades et pour la santé publique, du marché des médicaments remboursables (27).

L'ASMR, le prix des médicaments comparateurs, les volumes de vente envisagés, la population cible, mais également les prix pratiqués au sein de l'Union Européenne, et le cas échéant, les résultats de l'évaluation médico-économique, sont autant de critères qui interviennent dans la fixation du prix (annexe 1). A défaut d'un accord commun il appartient au comité seul de fixer le prix (21).

D'autres critères interviennent également dans la décision (5) :

- la « doctrine » formalisée par le CEPS dans son rapport annuel d'activité, à partir de l'interprétation des critères législatifs, de l'accord-cadre et de la pratique.
- les orientations ministérielles périodiques explicitées dans une lettre d'orientation des ministres chargés des finances, de la sécurité sociale et de la santé et de l'économie adressée au président du CEPS, qui portent notamment sur les moyens propres à assurer le respect de l'ONDAM.

A l'hôpital, les prix des médicaments sont, en théorie, libres, et ce depuis 1987.

Selon la réglementation en vigueur, l'inscription d'une spécialité sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités (article L.5123-2 du CSP (4)) autorise son achat, sa fourniture et son utilisation par les établissements de santé ainsi que sa prise en charge par l'assurance maladie. Les frais d'hospitalisation d'un patient incluant les

médicaments administrés durant son séjour, sont couverts sur la base d'un forfait par le tarif des prestations d'hospitalisation, notamment dans les groupes homogènes de séjour (GHS) et les groupes homogènes de tarif en hospitalisation à domicile (HAD) (GHT). Pour les médicaments innovants et particulièrement coûteux, un dispositif dérogatoire décrit à l'article L.162-22-7 du CSS (28) a été mis en place afin de garantir aux patients un accès équitable au progrès thérapeutique en octroyant le financement à 100 % de ces médicaments directement par les caisses d'assurance maladie. Les spécialités pharmaceutiques concernées font l'objet d'une inscription sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation plus communément appelée « liste en sus » sous réserve de remplir les critères d'accès à cette liste (29). Cette tarification à l'activité (T2A) a été mise en place dans le cadre du plan Hôpital 2007 (annoncé en 2003) qui a également permis une réglementation des prix des produits délivrés à l'hôpital à destination des patients non hospitalisés (rétrocession). Les modalités de déclaration de prix de ces deux catégories sont définies dans l'accord-cadre signé entre l'Etat et le LEEM (1).

Depuis la loi de financement de la sécurité sociale de 2014, l'inscription sur cette liste en sus ne se fait plus par spécialité mais par indication (article 51). En conséquence, la liste en sus précise les seules indications thérapeutiques de la spécialité ouvrant droit à cette prise en charge dérogatoire figurant dans l'arrêté d'inscription paru au Journal Officiel (29).

De plus le 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 CSS a introduit les conditions dans lesquelles une indication thérapeutique peut être inscrite ou radiée de la liste en sus (30) (annexe 5).

Pour bénéficier de ce dispositif dérogatoire le médicament en question doit remplir les 4 conditions suivantes :

- Administration majoritairement à l'hôpital
- SMR important
- ASMR I à III

Une ASMR IV peut permettre une inscription sur la liste en sus dans l'indication considérée si la spécialité présente un intérêt de santé publique (ISP) dans cette indication et en l'absence de comparateur pertinent. Une ASMR IV ou V, lorsque les

comparateurs sont déjà inscrits sur la liste en sus, permet également une inscription sur cette liste pour l'indication concernée.

- Coût moyen de traitement non compatible avec les tarifs des séjours concernés : coût supérieur à 30 % du tarif de prestation.

c. Le ministère des Solidarités et de la Santé

Une fois le taux de remboursement et le prix fixés, la décision finale d'inscription d'un médicament au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et sera publiée au Journal Officiel sous forme d'un arrêté ministérielle pour l'inscription sur les différentes listes (sécurité sociale, agrément aux collectivités, liste en sus et/ou liste de rétrocessions) et d'avis relatifs au prix. Toute modification d'inscription de type extension d'indication, radiation mais également baisse de prix sera publiée au Journal Officiel.

B. L'évaluation technologique du médicament en France

1. L'Évaluation des Technologies de Santé (ETS) : un outil d'aide à la décision publique

Le système de santé se doit d'être de qualité tout en restant financièrement supportable. L'innovation thérapeutique continue permet au patient de disposer sans cesse d'un large choix de traitements mais cette diversité thérapeutique, de plus en plus coûteuse, combinée à une évolution démographique certaine contribue à accroître la demande en prestations médicales. Dans ce contexte s'est imposée l'Évaluation des Technologies de Santé (ETS) également connue sous l'acronyme « HTA » pour « *Health Technology Assessment* » qui est une méthode d'évaluation systématique des propriétés, effets et ou impact des technologies sur la santé (au niveau individuel et collectif) ou le système de soins dans un but d'aide à la décision publique.

On entend par technologie de santé les produits pharmaceutiques que sont les médicaments et les dispositifs médicaux, mais aussi les actes médicaux et chirurgicaux, les procédures ou encore les organisations.

Il s'agit d'un processus multidisciplinaire qui permet d'évaluer l'aspect social, économique et organisationnel ou encore éthique des technologies ou interventions de santé dont les

représentants sont les agences d'évaluation des technologies de santé (31).

Bien que les critères d'évaluation puissent être différents d'une agence à l'autre au sein de l'Union Européenne en accord avec la législation nationale, l'objectif d'aide à la décision publique reste commun (32).

L'ETS est définie comme une évaluation à 4 niveaux (33) :

- L'évaluation technique dont l'objectif est de vérifier que la technologie fait ce pour quoi elle a été conçue.
- L'Évaluation médicale visant à établir le rapport bénéfice/risque de la technologie de santé et évaluer le progrès d'une technologie, en termes d'efficacité relative ou de valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux alternatives existantes, dans les conditions théoriques de l'expérimentation (Relative Efficacy) ou en pratique réelle (Relative Effectiveness).
- L'évaluation médico-économique par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes en prenant en compte simultanément les coûts et les conséquences dans un but d'aide à la décision publique pour une allocation optimale des ressources.
- L'évaluation de « l'acceptabilité sociale » qui tient compte, en plus des éléments scientifiques, du contexte, comme les facteurs éthiques, juridiques mais aussi psychologiques de la population avant d'adopter ou non une technologie de santé.

2. L'évaluation technologique des médicaments par la HAS

a. L'évaluation médicale

C'est la Commission de la Transparence, avec l'appui du SEM, qui est garante de l'évaluation médicale du médicament en France et qui se prononce en faveur ou non du remboursement d'un médicament grâce aux avis qu'elle publie. Elle évalue de manière scientifique les dossiers de demande de remboursement fournis par les laboratoires en prenant en compte la littérature disponible.

Afin de rendre ses conclusions, la CT s'appuie sur sa doctrine, actualisée en septembre 2018 (34). Cette doctrine explicite les principaux fondements du raisonnement et de la

méthodologie sur lesquels elle se fonde pour évaluer le médicament en vue de son remboursement dans « un souci de reproductibilité, de lisibilité et d'équité » et pose un cadre général tout en permettant de s'adapter au contexte de chaque évaluation. Elle est accessible à tous et apporte des repères et de la visibilité sur les principaux critères (notamment le SMR et l'ASMR) pris en compte par la commission lors de l'évaluation et essaie de répondre aux industriels en ce qui concerne les attentes de la CT en matière de données cliniques permettant l'accès au remboursement d'un médicament.

Des modèles de dossiers-type apportant des précisions quant aux attentes de la commission sont également mis à disposition des industriels sur le site de la HAS (Annexe 3).

b. L'évaluation médico-économique

Au même titre que pour l'évaluation médicale de la CT, la CEESP s'appuie sur l'aide du Service Evaluation Economique et de Santé Publique (SEESP) et se base sur un guide méthodologique reprenant les principes et les méthodes d'évaluation adoptés par la HAS pour répondre à sa mission d'évaluation médico-économique des interventions de santé.

Ce guide, rédigé en 2011, permet d'assurer une homogénéité méthodologique dans l'évaluation du produit de santé tout en garantissant rigueur et transparence des évaluations réalisées. Mais il s'agit également d'un outil à destination des industriels leur permettant de mieux cibler les attentes de la HAS en matière d'évaluation médico-économique (36).

L'accord cadre du 31 décembre 2015 entre le CEPS et le LEEM est venu compléter le décret de 2012 et a rendu obligatoire la réalisation d'une analyse d'impact budgétaire (AIB) en complément de l'étude médico-économique (analyse de référence), pour les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en 2^{ème} année de commercialisation est supérieur à 50M€ (article 9 accord cadre du 31 décembre 2015 (24)). Elle s'insère dans une approche économique globale en lien avec l'évaluation de l'efficacité et apporte, en complément de la détermination du ratio coût-efficacité d'une intervention de santé, un éclairage en renseignant le décideur sur l'accessibilité financière pour le budget considéré.

C'est dans ce contexte et afin de répondre aux interrogations des industriels que la CEESP a publié en novembre 2016 ses recommandations au sein d'un guide reprenant les choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire (36).

III. LES COMPARATEURS DANS L'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE DU MÉDICAMENT

A. Importance du choix du comparateur

1. Dans l'évaluation médicale

L'évaluation médicale n'a de sens que si une comparaison est possible entre la technologie de santé étudiée et les technologies déjà existantes. Ainsi la commission se basera sur l'ensemble des données dont elle dispose (essais cliniques, littérature, recommandations etc.) pour définir les technologies de santé qu'elle considère comme comparateurs cliniquement pertinents.

Parmi les 2 critères d'évaluation rendus par la CT, l'ASMR est celui qui retrace le progrès thérapeutique relatif apporté par un médicament pour une indication thérapeutique donnée par rapport aux médicaments déjà disponibles sur le marché. Cette appréciation peut être qualifiée de majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V) versus un ou plusieurs comparateurs cliniquement pertinents (CCP) ou encore dans la stratégie thérapeutique. Cette appréciation ainsi que l'ensemble des comparateurs retenus par la CT seront ensuite pris en compte par le CEPS dans sa démarche de fixation du prix.

Le choix du comparateur est également au cœur d'une réflexion de la HAS qui, dans sa perspective d'évolution vers un indicateur d'évaluation unique, proposait l'idée d'un taux de remboursement fixé en fonction du comparateur comme le rappelait le rapport Polton de Novembre 2015 (2).

2. Dans l'évaluation médico-économique

Tout comme l'évaluation médicale, l'évaluation médico-économique se veut être une analyse comparative laissant présager là aussi l'importance du choix des stratégies comparées en particulier en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité puisque un seul comparateur manquant suffit à modifier la frontière d'efficacité définie comme « *l'univers des choix optimaux* » (13) et donc la conclusion même de l'évaluation par l'incertitude

qu'elle génère.

Le caractère comparatif de la démarche n'est cependant pas limitatif car on peut toujours considérer qu'il existe un comparateur à toute innovation thérapeutique qui est la stratégie « ne rien faire » (13). Cependant lorsque plusieurs stratégies existent, le choix est plus complexe de par le biais possible qu'elle pourrait générer. En effet par rapport à une alternative coûteuse et peu efficace il sera plus facile d'obtenir des résultats en faveur de l'innovation thérapeutique évaluée.

3. Dans la fixation du prix

Comme il a déjà été dit l'ASMR est considérée comme le critère principal dans la fixation du prix des médicaments. On comprend dès lors l'importance du choix du comparateur.

Les médicaments ayant une ASMR I à IV verront leur prix fixé par comparaison au prix de médicaments « comparateurs » de la même classe thérapeutique et pourront ainsi obtenir un avantage tarifaire d'autant plus élevé que leur ASMR est importante par rapport aux « comparateurs » en question. Cela étant, il n'existe pas d'échelle fixe des avantages tarifaires que peut accepter le CEPS, leur niveau étant déterminé lors de chaque négociation.

Les médicaments pour lesquels l'ASMR est inexistante (ASMR V) bénéficieront d'un prix permettant d'obtenir un coût de traitement inférieur aux « comparateurs ». Ainsi leur remboursement par l'assurance maladie sera conditionné à la génération d'une économie dans le coût de traitement médicamenteux (5). En outre, pour la fixation du prix d'un nouveau médicament dont les comparateurs comprennent au moins un médicament ayant perdu son brevet, le prix de référence est celui du générique ou du biosimilaire le moins onéreux (26).

Le comparateur joue également un rôle important dans l'inscription d'un médicament éligible sur la liste en sus. En effet les médicaments avec ASMR IV et V pourront être inscrits sur la liste en sus à condition que le comparateur soit déjà financé sur cette liste (29).

B. La place des comparateurs dans l'évaluation technologique du médicament en France

1. Les comparateurs cliniquement pertinents attendus par la CT

Dans sa doctrine réactualisée, la CT réitère l'importance du choix des comparateurs et de l'existence d'une comparaison directe les positionnant comme des déterminants de la qualité de la démonstration et donc essentiels dans l'appréciation de l'ASMR. La CT apporte également des précisions sur ce qu'elle considère comme un comparateur cliniquement pertinent et le définit comme suit : *« un médicament (actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients. »*

Elle précise également qu'un *« médicament bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou utilisé hors AMM en pratique courante dans l'indication évaluée peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent »* (34).

La définition du CCP est rappelée dans le modèle des avis et des dossiers-types mis à disposition pour les industriels (annexe 3) et des précisions sont également apportées notamment sur la notion de « médicament à même visée thérapeutique » et sur l'importance du choix du comparateur « à la date de l'évaluation ».

Le modèle précise que les comparateurs mentionnés peuvent ne pas être pris en charge ou encore utilisés hors AMM s'ils répondent à la définition du CCP mais qu'il convient de bien le spécifier et le justifier notamment par des données bibliographiques ou des recommandations.

Ainsi, dans ses avis, une partie entière est consacrée aux comparateurs (rubrique 6. Comparateurs cliniquement pertinents) dans laquelle la CT fait le choix de distinguer les comparateurs médicamenteux des comparateurs non médicamenteux avant de conclure sur les comparateurs cliniquement pertinents retenus.

Il est important de préciser ici que bien souvent la liste des comparateurs retenus par la CT est instantanée, autrement dit valable au moment de l'évaluation du produit comparé

puisque l'environnement compétitif du produit est évolutif en particulier dans un contexte d'innovation croissante.

2. Les comparateurs attendus par la CEESP

Dans son guide méthodologique (35), la CEESP a détaillé l'ensemble des 20 recommandations qu'elle préconise pour son évaluation économique des produits de santé et auxquelles l'analyse de référence fournie par le laboratoire doit se conformer.

La recommandation 4 intitulée « choix des interventions à comparer » constitue à proprement parler un des choix structurants de l'évaluation économique des produits de santé. La CEESP précise que *« l'évaluation économique est une démarche comparative permettant de savoir si une intervention de santé est préférable à une autre »*. Ainsi *« l'analyse de référence identifie toutes les interventions qui sont en concurrence avec l'intervention évaluée auprès d'une population donnée »*. Par intervention de santé la CEESP entend : les médicaments mais également traitements chirurgicaux, soins, moyens de prévention, interventions non médicales, etc. A l'instar de la CT, la CEESP parle plutôt d'interventions de santé ou de stratégies plutôt que de médicaments dans ses recommandations.

En général les interventions retenues sont celles qui sont le plus utilisées dans la pratique courante et celles recommandées par les institutions scientifiques (INCa, ...) même s'il s'agit de dispositifs médicaux sans marquage CE ou encore de médicaments utilisés hors AMM dans la mesure où ce choix est argumenté.

La CEESP précise bien ici *« qu'il ne s'agit pas pour autant de valider un détournement d'utilisation mais de tenir compte du fait que l'utilisation hors marquage CE ou hors AMM est une option réelle de la pratique clinique »* notamment dans les cas d'impasse thérapeutique, si des publications scientifiques suggérant l'utilisation de la technologie en pratique courante viennent en justifier l'intérêt.

Le guide précise que des interventions issues d'une pratique émergente ou encore l'abstention thérapeutique sont parfois considérées comme un comparateur pertinent du médicament étudié. Il souligne également que *« l'analyse de toutes les interventions envisageables peut mettre en évidence que la pratique habituelle n'est pas efficiente par rapport à une autre pratique peu employée »*.

La CEESP attend que l'inclusion ou la non-inclusion d'une intervention de santé et l'impact de ce choix sur les conclusions soient clairement argumentés et justifiés dans la mesure où l'omission ou la non-inclusion d'une intervention de santé envisageable en premier lieu peut biaiser les conclusions de l'évaluation économique et limite la transposition dans la pratique clinique française.

Notons ici que, contrairement à la CT, l'analyse médico-économique ne s'intéresse pas uniquement à la pertinence clinique du comparateur mais à toute intervention de santé susceptible d'être pertinente économiquement parlant, autrement dit susceptible de se trouver sur la frontière d'efficacité définie comme la probabilité pour une spécialité d'être coût-efficace. A titre d'exemple un comparateur reconnu pertinent pour la CT pourrait ne pas se trouver sur la frontière d'efficacité.

Dans son document support pour la rédaction des rapports techniques déposés auprès de la CEESP, le SEESP spécifie également les aspects méthodologiques et informations attendus dans le cadre de l'évaluation médico-économique y compris en ce qui concerne les comparateurs (5. 1 les interventions comparées) (37).

Elle insiste également sur son souhait de voir recenser de manière exhaustive l'ensemble des options thérapeutiques possibles en pratique courante, utilisées ou non.

De même, dans son guide méthodologique définissant les recommandations à suivre dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire (36), il est mentionné que le principe même de cette analyse se fonde « *sur la comparaison d'un scénario intégrant l'intervention étudiée à un scénario ne l'intégrant pas autrement dit un scénario incluant les interventions concurrentes et substituables à l'intervention étudiée décrites dans la pratique courante (ou les évolutions qui sont à attendre de cette pratique)* ». Ainsi un scénario est un ensemble d'interventions, ce qui différencie l'AIB de l'évaluation de l'efficacité qui prend en considération des interventions individuelles. Ici aussi la pratique courante est le fondement de l'inclusion ou non d'un comparateur et l'absence de traitement peut dans certains cas, ou pour une partie de la population étudiée, être considérée comme un scénario en soi. La CEESP rappelle l'importance « *d'identifier et de décrire l'ensemble des interventions intégrées dans l'AIB y compris les comparateurs identifiés comme « dominés » (n'appartenant pas à la frontière d'efficacité) dans l'analyse de référence de l'AIB dès lors que leur utilisation en pratique courante est avérée* ».

On remarquera que l'évaluation médico-économique d'un produit n'a de son sens que dans un instant/sur un horizon temporel précis puisque, comme pour l'évaluation médicale, elle fait face à une innovation perpétuelle où l'environnement compétitif du produit est mouvant.

Définition du comparateur	CT	CEESP
Similitudes	Au même niveau de la stratégie thérapeutique	Pratique courante (« <i>bon usage</i> »)
	Destiné aux mêmes patients	Population donnée
	Médicament actif ou placebo avec ou sans AMM, utilisé hors AMM en pratique courante	Traitements médicamenteux, hors AMM retenus si fréquemment utilisés en pratique courante
	Dispositif médical	Dispositif médical (y compris sans marquage CE)
	Acte, toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse ATU-RTU, thérapies non prises en charge	Traitement chirurgical, soin, prévention, intervention non médicale, etc. Interventions recommandées (<i>définition plus large, moins précise</i>)
Différences	Pas de notion de fréquence d'utilisation ou d'exhaustivité	Interventions les plus utilisées en pratique courante (<i>incluant donc le mésusage</i>) <i>toutes les interventions qui sont en concurrence avec l'intervention évaluée</i>
	A la date de l'évaluation	Pratiques émergentes

Tableau 2: Différences et similitudes dans la définition du comparateur : CT vs. CEESP

3. Les comparateurs définis par le CEPS

Le CEPS a également souligné l'intérêt, pour le travail de négociation qu'il mène avec l'industriel, des tableaux récapitulatifs sur les comparateurs qui figurent maintenant systématiquement dans les avis de la Commission de la Transparence (2) mais ses attentes en termes de choix de comparateurs ne sont pas précisées.

Dans son rapport d'activité 2017 (38), il est néanmoins précisé que la prise en compte des comparateurs non médicamenteux, comme les dispositifs ou acte médicaux, n'est pas rendue possible au titre des critères de prix énoncés par l'article L 162-16-4. En l'absence de comparateur médicamenteux pertinent, il appartient au CEPS de définir un comparateur économique c'est à dire « *un médicament de même niveau d'ASMR, indiqué dans une pathologie de gravité comparable ou de mécanisme d'action analogue et de population cible similaire* ».

Pourtant ceci n'est pas en complet accord avec ce qui était formulé dans la lettre d'orientation des Ministres du 17 août 2016 (39) qui incitait le CEPS à prendre en considération l'ensemble des comparateurs cités par la HAS. Cette lettre précisait qu'en cas d'absence de tels comparateurs, ou bien en cas de justification appropriée, des comparateurs économiquement pertinents au regard des connaissances médicales avérées pouvaient être pris en compte, qu'ils s'agissent de produits de santé, d'actes ou de prestations.

On pourrait présager que seuls les comparateurs ayant obtenu un avis favorable au remboursement par la CT sont retenus comme pertinents par le CEPS puisque l'ASMR, rendue uniquement pour les produits ayant un SMR suffisant (et donc un avis favorable au remboursement), est un des critères majeurs dans la fixation du prix.

Mais les comparateurs présents dans l'avis de CT ne sont pas les seuls comparateurs retenus puisque, comme le soulignait déjà en 2014, l'ancien président du CEPS, Dominique Giorgi, une attention rigoureuse est portée par le comité à la sélection et à la variété des comparateurs utilisés dans les évaluations médico-économiques.

Il précisait également que pour un produit dont les prétentions sont très élevées (ASMR I à III revendiquée par le laboratoire) qui a finalement obtenu une ASMR V, une concordance de la CT et de la CEESP conforte le comité dans sa volonté de décote élevée par rapport aux

comparateurs, voire de non mise sur le marché, ceci en application de la règle d'économie dans le coût du traitement (40).

La prise en compte des comparateurs dans la fixation du prix a évolué, entre 2013 et 2016, avec la lettre d'orientation des Ministres du 17 août 2016, qui a réaffirmé toute l'importance accordée à l'évaluation des produits de santé et notamment à l'évaluation médico-économique dans l'arbitrage des prix et a explicité le rôle donné au CEPS dans la négociation tarifaire des produits de santé et plus particulièrement pour les médicaments d'ASMR de niveau IV ou V. Dans cette lettre, il était précisé que pour les ASMR IV l'absence de surcoût recherchée par le CEPS devait se faire par rapport au coût net du comparateur le moins cher à partir des comparateurs pertinents cités par la CT (y compris les produits anciens et les génériques) et non plus sur la base d'une moyenne pondérée des comparateurs comme cela a pu être le cas (39).

La présentation actuelle des avis de la Commission de la Transparence sous la forme d'un tableau permet de lister l'ensemble des comparateurs disposant d'une AMM dans l'indication. La CT précise ensuite les comparateurs cliniquement pertinents qu'elle retient comme traitements de référence. Des précisions concernant l'ASMR ont également été apportées permettant par l'intermédiaire d'un libellé de définir le progrès par rapport à un comparateur explicite ou « dans la stratégie thérapeutique » signifiant « par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ».

La question du comparateur se pose également lors de l'inscription de certains compléments de gamme qui ont vocation à remplacer les présentations existantes sur le marché. On pourrait penser que le comparateur est seulement représenté par la présentation existante sur le marché. Or les équivalents, commercialisés par des concurrents à un prix éventuellement moins élevé, pourraient être considérés comme des comparateurs de façon à ne pas pérenniser des écarts de prix injustifiés entre produits rendant le même service. Un prix intermédiaire entre celui de la présentation remplacée et celui du médicament de comparaison moins cher a parfois été octroyé mais la lettre d'orientation du 17 août 2016 a désormais clairement défini l'objectif de retenir la présentation la moins coûteuse. Cette lettre devrait être réactualisée courant 2019 comme le rappelle la lettre d'orientation du 04 février 2019 (41) qui dans l'attente de cette révision demande au CEPS de reconsidérer la

fixation du prix des médicaments à ASMR mineure. Bien que le médicament comparable le moins cher constitue une référence, d'autres références peuvent également être considérées si cela est justifié. Dans tous les cas les prix des médicaments d'ASMR mineure ne pourront pas être négociés au même prix que ceux des médicaments d'ASMR modérée.

C. La place des comparateurs au niveau européen, à l'international : vers une évaluation commune ?

En Europe :

Au niveau européen (42), chaque Etat membre est souverain dans le choix des modalités d'évaluation des technologies de santé en vue de leur remboursement par la solidarité nationale mais également du choix des critères à prendre en compte dans le cadre de cette évaluation.

C'est dans un but de soutien des politiques publiques de chaque Etat et grâce à une volonté commune de coopération entre les institutions d'HTA des 28 états membres qu'un réseau européen a été créé, il y a plus de 10 ans, le réseau EUnetHTA. Ce réseau est soutenu par des programmes communautaires de la Direction Générale de la Santé de la Commission Européenne depuis 2006. Parmi les 3 axes de coopération, l'axe 2, coordonné par la HAS (avec l'axe 3), vise à adopter des principes communs en termes de méthodologie d'évaluation.

La création de ce réseau a permis de mettre en évidence l'existence d'une multiplicité de guides méthodologiques en Europe. En effet, plus de 50 guides méthodologiques pour l'évaluation économique en santé sont recensés dans 25 des 33 pays participants au réseau EUnetHTA (8 pays n'ont pas de guide méthodologique et certains pays ont plus d'un guide). La majorité concernant principalement l'évaluation des médicaments (28) mais également tous les types de technologies de santé (19), les autres ciblant les dispositifs médicaux diagnostics ou encore produits jetables.

Grace à un travail collaboratif, 10 recommandations méthodologiques communes pour l'évaluation ont pu être identifiées (dont 3 jugées pertinentes uniquement pour certains pays avec des procédures nationales spécifiques).

De plus, sous la coordination de la HAS, le réseau EUnetHTA a réalisé 9 *guidelines* méthodologiques sur les points les plus importants de l'évaluation comparée des médicaments. Un guide sur le choix du comparateur a ainsi été élaboré, confirmant l'importance de cette notion dans l'évaluation des technologies de santé au niveau européen.

Dans ce guide « *Comparators and comparisons, criteria of the choice of the most appropriate comparator(s) Summary of current policies and best practices recommendations* » (43) on retrouve également une définition du comparateur cliniquement pertinent très proche de celle de la CT. Le comparateur est défini ici comme une intervention ou technologie de santé par rapport à laquelle le médicament étudié est comparé dans le but d'établir l'existence ou non d'une valeur thérapeutique ajoutée en termes d'efficacité clinique mais également des bénéfices apportés sur la qualité de vie. Le comparateur pourrait être un autre médicament, un dispositif médical, une procédure ou approche psychologique, la radiothérapie, la chirurgie ou bien des conseils hygiéno-diététiques (régimes, arrêt de la cigarette) si cela est approprié, voire une combinaison de plusieurs interventions de santé réalisées simultanément ou à la suite ou encore l'abstention thérapeutique.

Ce document résume la littérature disponible, les conseils fournis par les guides nationaux existants et l'information de la pratique courante nationale sur le choix du comparateur dans l'évaluation.

Néanmoins dans la mesure où les critères de sélection du comparateur approprié sont dépendants des politiques nationales de chaque pays, ce guide ne se veut pas être un guide exhaustif mais cherche à fournir un résumé des recommandations générales de bonnes pratiques actuelles pour les autorités compétentes et des politiques nationales afin de les aider à sélectionner le comparateur le plus approprié dans l'évaluation de l'efficacité. Un des principaux objectifs de la 3^{ème} action conjointe EUnetHTA, qui a débuté en 2016, est l'implémentation de documents réalisés conjointement dans les procédures internes de chacune des institutions du réseau.

Le 14 février 2019, le parlement européen a arrêté sa position en première lecture concernant la proposition de règlement européen présentée par la Commission Européenne afin de renforcer la coopération européenne en matière d'évaluation des technologies de santé. L'idée derrière est que les Etats membres puissent utiliser les méthodes d'évaluation,

les procédures et les outils développés en commun dans leurs propres procédures d'évaluation des technologies de santé en particulier dans le cadre de l'évaluation clinique tout en conservant une marge de manœuvre propre (évaluation non clinique) (44).

A l'international :

Dans l'annexe 4 de son guide méthodologique intitulé « Actualisation partielle du guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé » (35) le SEESP met en exergue l'importance du choix du comparateur dans les guidelines à l'international par l'influence que ce choix peut avoir sur les résultats de l'étude et l'impact pour les décideurs. Bien qu'aucun consensus ne se dégage, elle note que certains comparateurs reviennent plus fréquemment que d'autres.

Ainsi les guides polonais, belge, canadien, néo-zélandais et autrichien considèrent la technologie de santé existante versus la technologie alternative faisant l'objet de l'étude ou encore la technologie la plus utilisée (guides anglais, suédois, néo-zélandais, canadien, polonais et hollandais) ; la technologie recommandée dans les guidelines de pratiques cliniques s'ils existent pour la pathologie concernée (guidelines anglais, autrichien, hollandais et belge dans certains cas).

Les technologies les plus efficaces, les moins coûteuses ou les plus efficaces sont parfois mentionnées mais toujours associées à l'un des comparateurs cités précédemment.

Un consensus existe dans les différentes guidelines quant à la justification de l'inclusion ou non des comparateurs choisis et leur présentation de façon précise (nom, classe thérapeutique, forme posologique, voie d'administration, durée du traitement...).

Enfin certains pays comme le Canada, la Belgique ou encore la Nouvelle-Zélande recommandent de tenir compte des avancées futures possibles comme l'arrivée des génériques (due à la perte du brevet du princeps) ou l'évolution des pratiques cliniques mais cette prise en compte n'est pas dénuée d'incertitude et rend plus complexe le choix du comparateur obligeant la réalisation d'analyses de sensibilité.

L'Australie de son côté considère que le comparateur retenu doit être l'alternative actuelle ou l'intervention qui a le plus de chance d'être remplacée par la technologie étudiée et que dans la plupart des cas le choix d'un seul comparateur retenu est approprié (45).

Une étude de 2007 a mis en évidence, au travers de cas concrets d'évaluation de mêmes produits, l'existence de différences en termes de choix de comparateurs entre les agences australienne, anglaise, canadienne et écossaise bien qu'elles partagent une idéologie libérale et fondamentale de l'État-providence qui soit proche (46).

D. Problématiques du choix du comparateur et impact potentiel pour les laboratoires

La démarche de comparaison étant le fondement de l'évaluation du médicament, la question du choix du comparateur revient chaque fois qu'il s'agit d'évaluer un nouveau traitement. D'autre part le choix du ou des comparateurs doit répondre aux attentes parfois différentes des autorités d'enregistrement puis des agences d'évaluation (HTA). A titre d'exemple le placebo est souvent requis dans le cadre de demande d'autorisation de mise sur le marché mais est « *rarement considéré comme un comparateur pertinent pour le dossier de demande de remboursement* ». La problématique est d'autant plus complexe que les pratiques médicales divergent et évoluent sans cesse (47).

Ainsi un comparateur pertinent au moment de la phase de développement du produit comparé peut s'avérer ne plus être le plus pertinent quelques années après.

On conçoit dès lors que cela impacte aussi bien le laboratoire que les autorités compétentes dans le choix des comparateurs, pour les dossiers d'enregistrement, les dossiers de demande de remboursement ou d'évaluation médico-économique, différent en fonction des exigences des autorités.

Le comparateur universel n'existe pas (47) et le choix s'avère souvent difficile d'autant plus lorsqu'il n'existe pas de recommandations thérapeutiques validées, de consensus dans la pratique courante ou d'harmonisation au niveau européen ou international. On comprend ici l'importance d'une anticipation des exigences multiples des autorités dès le développement des essais cliniques afin d'optimiser et de coordonner aux mieux les informations mises à disposition lors des dossiers de demande d'AMM ou de remboursement (48) mais cette démarche est rendue difficile par la diversité des comparateurs, l'innovation grandissante et le nombre limité d'études de phase III.

Le développement au niveau de la Haute Autorité de Santé (HAS) de rencontres précoces entre les industriels du médicament et les chefs de projets du SEM et du SEESP, bien qu'arrivant souvent trop tardivement dans le processus, leur donne l'opportunité de mieux cibler les attentes des différentes commissions et d'optimiser les données recueillies lors des essais de phase III (49).

E. Impact du choix du comparateur dans l'évaluation du médicament et la fixation du prix

1. Impact pour la CT

La CT est parfois confrontée à des situations complexes où le choix du comparateur peut s'avérer délicat.

Dans certains cas (maladie rare...) elle n'identifie aucun comparateur cliniquement pertinent bien que des traitements soient utilisés dans la pratique courante. Il s'agit notamment des médicaments utilisés hors AMM ou dont les indications sont plus larges ou restreintes que celles du produit évalué.

Dans d'autres cas les comparateurs pertinents retenus par la CT sont différents de ceux sur lesquels ont été fondés les essais cliniques. Cette situation se retrouve notamment lors des développements concomitants ou lorsque le comparateur est ancien et ne correspond plus au comparateur actuel. Il existe des comparateurs du produit évalué qui répondent à la définition de comparateur cliniquement pertinent sans pour autant que le niveau de preuves ait pu être évalué faute de données cliniques comparatives disponibles.

L'ASMR est généralement octroyée par rapport à un comparateur dont les données cliniques sont disponibles mais cette restriction peut être problématique notamment dans la situation où l'ASMR du médicament évalué est rendue par rapport à un seul des comparateurs retenus qui peut laisser penser que ce comparateur est le plus pertinent (car il est le seul à disposer de données) sur lequel se fondera la fixation du prix alors que d'autres comparateurs sont également pertinents. Une comparaison dans la stratégie thérapeutique laisse un choix plus large au CEPS.

Le niveau d'ASMR reflète l'importance du progrès apporté par le nouveau médicament mais le libellé de l'ASMR tient également une place importante dans l'évaluation du médicament.

2. Impact pour la CEESP

Dans son rapport d'évaluation médico-économique en santé de 2014, l'IGAS mentionne que « *la pertinence d'une évaluation médico-économique dépend de la qualité de la méthode employée et du comparateur choisi* » médicamenteux ou non et fait le constat que « *les laboratoires choisissent toujours pour comparateur l'option qui leur est la plus favorable mais qui n'est pas toujours la plus pertinente pour les pouvoirs publics* » rendant ainsi le choix des comparateurs retenus discutable (20).

Dans son bilan des avis d'efficience rendus au 31 juillet 2015 (focus sur les aspects méthodologiques) (49), le SEESP pointe du doigt les limites méthodologiques inhérentes à l'évaluation médico-économique et met en avant les axes d'amélioration possibles.

Deux limites concernant le choix des comparateurs ont été identifiées dans son bilan. Bien qu'elles n'invalident pas l'évaluation économique en elle-même, elles en réduisent la portée des conclusions.

Ainsi la CEESP souligne que lorsqu'au moins un comparateur cliniquement pertinent est manquant, l'évaluation ne permet pas de documenter l'efficience du produit dans l'ensemble de la stratégie thérapeutique. L'introduction d'un comparateur pouvant modifier considérablement le ratio différentiel coût-efficacité du produit mais également la frontière d'efficience.

La deuxième limite, mise en perspective par la CEESP, concerne le défaut de définition des comparateurs, générant une incertitude importante sur la transposition des résultats en pratique courante. La CEESP cite comme exemple la notion généraliste de « soins de support », qui en l'absence de précision sur les modalités de prise en charge de ces soins, ne permet pas de vérifier que cela correspond bien à ce qui est fait en pratique courante en France.

Dans les deux cas, la CEESP considère que l'évaluation n'aboutit qu'à une information partielle mais estime que cette information s'avère toutefois plus utile au décideur que l'absence d'information puisqu'elle situe le produit par rapport à certaines des options envisageables en termes d'efficience.

La CEESP souligne qu'il « *est important qu'une distinction soit faite entre l'identification indispensable de toutes les options pertinentes et l'intégration souhaitable de toutes ces*

options dans l'évaluation ». Elle est consciente que des contraintes opérationnelles empêchent parfois l'industriel d'inclure toutes les options thérapeutiques envisageables, mais affirme que « *connaître l'ensemble des options possibles par rapport aux options finalement intégrées dans le modèle va permettre de caractériser l'efficacité évaluée : efficacité dans la stratégie thérapeutique, efficacité de la substitution du produit à un autre, etc.* »

Elle prend dans son bilan l'exemple des produits utilisés hors AMM ou dont le développement est concomitant avec le produit évalué et considère que l'information est pertinente « *pour caractériser le risque pris dans la décision, en fonction de l'importance des comparateurs manquants.* »

C'est dans ce contexte que la CEESP sanctionne l'absence d'un comparateur pertinent ou la non justification de son inclusion par l'émission de réserves hiérarchisées (majeure, importante, mineure) selon la conformité aux recommandations en vigueur et l'impact attendu sur les conclusions de l'analyse.

3. Impact pour le CEPS

Dans son rapport, Dominique Polton pointait du doigt le manque de lisibilité de certains critères d'évaluation du médicament pouvant donner lieu à débat et pour lesquels une clarification semblait nécessaire et encourageait l'amélioration des avis pour faciliter leur utilisation par le CEPS (2). Cela était notamment vrai pour la question du comparateur dans l'ASMR dont l'explication n'était pas jugée très claire (ASMR dans la stratégie thérapeutique, dans la prise en charge...)

Il présentait également le cas de situations où l'évaluation s'avère difficile, et notamment le cas des maladies rares ou orphelines où aucune alternative thérapeutique n'est disponible. Il cite l'exemple de certains médicaments qui sont admis au remboursement, du fait de la rareté de la pathologie, malgré un effet modeste ou dont la qualité de la démonstration de l'efficacité est critiquable questionnant la pertinence clinique et le gain réel pour les patients. Il fait le constat que pour ces médicaments les soins de soutien sont le comparateur cliniquement pertinent et qu' « *une ASMR IV est le plus souvent octroyée pour signaler la nouvelle modalité thérapeutique, accompagnée d'un SMR faible ou modéré qui*

caractérise la faiblesse de l'effet ou de la démonstration, ce qui peut paraître en première approche peu cohérent. » Ceci n'est pas sans conséquence au moment de la fixation du prix. Là où l'on ne devrait pas s'attendre à un delta de coût élevé par rapport à la situation actuelle au vu du faible progrès thérapeutique, l'ASMR IV est la porte d'entrée à des prix élevés, lesquelles serviront de référence pour des futurs entrants sur le marché probablement plus efficaces *«avec un effet d'échelle de perroquet qui conduit à une augmentation rapide du prix à gain de santé équivalent* ».

Un choix de comparateurs différents entre les deux commissions pourrait avoir un impact pour le CEPS dans son objectif de fixation du prix par rapport au(x) comparateur(s) retenu(s). Pour illustrer cet impact, reprenons l'exemple cité plus haut du comparateur retenu par la CT qui ne se trouverait pas sur la frontière d'efficience ou qui n'aurait pas été inclus dans l'analyse médico-économique. En effet le CEPS peut se retrouver à devoir fixer le prix d'un médicament en fonction d'un ou plusieurs comparateurs retenus comme cliniquement pertinents par la CT sans pour autant disposer de données médico-économiques sur ces comparateurs. Il peut également se retrouver face à des comparateurs pertinents cliniquement mais identifiés comme non efficients par la CEESP.

En outre lorsque le laboratoire revendique un remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, la CT a la possibilité d'accorder le remboursement dans l'ensemble de l'AMM (et donc de définir des comparateurs supplémentaires) or l'analyse médico-économique fournie par le laboratoire n'aura tenu compte que de l'indication pour laquelle le laboratoire a sollicité le remboursement. Là encore se pose le problème du remboursement d'un produit dans un périmètre plus large que celui revendiqué par le laboratoire sans pour autant avoir évalué l'efficience du produit dans l'ensemble de son périmètre et par rapport à l'ensemble des comparateurs existants.

Lors de la table ronde de l'API de septembre 2014 (40), Dominique Fagon, vice-président du CEPS à l'époque, faisait état de quelques sujets qui compliquent la fixation des prix et parmi eux la problématique des comparateurs différents en fonction de l'indication ou encore celles des indications multiples pour un même produit. Un seul prix doit pourtant être fixé pour le médicament alors que bien souvent le médicament agit dans plusieurs pathologies ou à des stades d'évolution de la même pathologie différents. La question de la fixation du prix pour un médicament ayant des objectifs thérapeutiques très diversifiés mérite d'être

reposée d'autant plus que l'évaluation actuellement concerne souvent une seule indication à un moment donné.

IV. ANALYSE RETROSPECTIVE DES COMPARETEURS RETENUS PAR LA CT ET LA CEESP DANS L'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS

A. Introduction

La démarche de comparaison est à la base de l'évaluation technologique du médicament en vue des décisions de remboursement en Europe.

En France, dans le cadre de l'accès au marché d'un médicament, l'évaluation est double, à la fois médicale par la CT et médico-économique (pour les produits éligibles) par la CEESP. Bien que ces 2 commissions s'accordent sur l'importance du choix du comparateur et en donnent une définition commune, nous avons vu qu'il existait des différences en termes de périmètre. Les objectifs et les modalités d'évaluation des deux commissions étant différents, il semblerait qu'un comparateur ne soit pas toujours perçu comme tel en fonction du type d'approche de l'évaluation du médicament.

Ceci complexifie la vision que peuvent avoir les industriels, mais également les observateurs externes, et notamment les professionnels de santé, pour qui les avis servent d'éclairage à leur prescription et qui constatent et s'interrogent que les comparateurs choisis ne soient pas toujours les mêmes entre les deux commissions. Ceci a également un impact sur les décisions prises par les autorités de santé en matière d'accès au marché des médicaments.

Le but de ce travail est d'analyser les comparateurs retenus par la CT et par la CEESP, pour les produits bénéficiant à la fois d'une évaluation médicale et médico-économique, afin d'étudier et objectiver en pratique les modalités de choix des comparateurs retenus par chacune des commissions et, si possible, d'en dégager les critères et en comprendre les motivations.

B. Matériels et méthodes

Pour répondre à cet objectif, une analyse descriptive, rétrospective et comparative a été menée à partir de l'ensemble des avis d'efficacité portant sur les médicaments et des avis de la CT correspondants, disponibles sur le site de la HAS depuis la publication du 1^{er} avis

d'efficience mis en ligne le 15 avril 2014 jusqu'au au dernier avis mis en ligne à la date de l'extraction finale le 28 février 2019.

La période d'étude a été choisie de façon à réaliser une analyse exhaustive (au moment de l'extraction) en termes d'avis d'efficience publiés tout en couvrant l'ensemble des aires thérapeutiques.

La liste des avis a été extraite depuis le site internet de la HAS à partir d'une recherche ciblée fondée sur les critères prédéfinis suivants :

- Catégorie de navigation : « évaluation médico-économique »
- Type : « avis sur les médicaments »

Seuls les avis d'efficience et leur avis de CT correspondants ont été retenus. Si on ne pouvait pas faire correspondre les avis d'efficience et ceux de la CT entre eux, ils étaient supprimés.

Une première lecture de ces avis a ensuite été effectuée afin de vérifier que des données sur les comparateurs étaient disponibles. Les avis sans information sur les comparateurs ont été exclus.

Les variables jugées utiles ont ensuite été extraites à partir de l'analyse textuelle de chaque avis d'efficience et des avis de la CT correspondants puis regroupées dans un tableau de comparaison linéaire au format Excel. Aucune donnée n'a été récoltée en dehors.

Les variables suivantes ont été recueillies à partir de l'analyse de référence des avis d'efficience :

- Aire thérapeutique
- Nom de la spécialité et sa DCI
- Indication(s) évaluée(s)
- Date de l'avis
- Type (médicamenteux ou non) et liste des comparateurs retenus pas le laboratoire
- Comparateurs hors AMM
- Raisons d'inclusion et de non-inclusion des comparateurs
- Présence de questions techniques sur le choix des comparateurs (oui/non)
- Présence d'une réserve sur les comparateurs retenus (oui/non), type de réserve (majeure, importante, mineure) et libellé de la réserve le cas échéant

- Analyse de la CEESP sur les comparateurs retenus
- Conformité par rapport au guide méthodologique le cas échéant
- Présence d'une demande de données complémentaires concernant les comparateurs

Les variables suivantes ont été recueillies à partir des avis de la CT :

- Date de l'avis
- Type (médicamenteux ou non) et liste des comparateurs retenus par le laboratoire
- Comparateurs hors AMM
- Raisons d'inclusion et de non-inclusion des comparateurs, le cas échéant

Afin de garantir une analyse *ad hoc* entre les avis de la CEESP et de la CT, seules les indications communes (ou sous-indications le cas échéant) ont été retenues puisque les comparateurs dépendent de l'indication.

Les comparateurs mentionnés dans la conclusion des avis de la CT (partie « comparateurs cliniquement pertinents ») ont été retenus pour l'analyse et listés car ils reflètent directement l'opinion de la CT.

Les comparateurs ont été comptabilisés par DCI (monothérapie ou association) ainsi les spécialités dont la DCI étaient identiques n'ont été comptées qu'une seule fois, ceci afin de permettre une comparaison plus pratique avec les comparateurs retenus par la CEESP. Les génériques, hybrides et biosimilaires des spécialités de référence n'ont donc pas été inclus en tant que spécialités dans l'analyse.

Concernant les comparateurs retenus par la CEESP, la méthodologie a été différente. Les comparateurs retenus par l'industriel (dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires et de sensibilité) ainsi que les raisons de leur inclusion et non-inclusion par la CEESP ont d'abord été recueillis à partir des avis d'efficience. L'analyse (opinion) de la CEESP sur le choix des comparateurs retenus a ensuite été recueillie notamment à partir du tableau « synthèse de l'analyse critique » s'il était disponible ou dans la partie analyse détaillée des choix structurants concernant les stratégies comparées afin d'essayer de lister les comparateurs considérés comme pertinents par la CEESP. L'absence de traitement, le placebo et l'abstention thérapeutique ont été considérés comme des alternatives non

médicamenteuses possibles (lorsque plusieurs comparateurs étaient retenus) et comptabilisés dans les avis d'efficience.

Les séquences de traitement n'ont pas été prises en compte.

Suite aux difficultés rencontrées au moment de lister les comparateurs retenus par la CEESP, des hypothèses ont été posées. Ces hypothèses étaient les suivantes :

- En l'absence de remarques de la CEESP sur l'inclusion d'un comparateur, le comparateur était considéré comme pertinent et compté dans l'analyse ;
- En l'absence de remarques sur la non-inclusion d'un comparateur ce dernier était considéré comme non pertinent par la CEESP ;
- Si la CEESP émettait un regret quant à la non-inclusion d'un comparateur malgré qu'elle soit justifiée et/ou acceptable, le comparateur était retenu comme pertinent
- L'existence d'une réserve importante ou majeure portant sur les comparateurs qualifiait le choix de « non conforme » aux recommandations en vigueur sauf si l'inverse était clairement mentionné ;
- Le choix était qualifié d'acceptable si une réserve mineure avait été octroyée pour l'indication dans la mesure où elle traduit un élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Le choix était qualifié de conforme si aucune réserve n'avait été attribuée.

Une analyse des comparateurs retenus par indication par chacune des commissions a ensuite été réalisée directement à partir du logiciel Excel et aucune hypothèse statistique n'a été formulée.

Les variables suivantes ont été complétées pour chaque indication :

- Présence de comparateurs communs et nombre ;
- Présence de comparateurs différents le cas échéant et nombre.

Une analyse des concordances et des différences a ensuite été réalisée afin de dégager les critères de choix des comparateurs dans les deux commissions.

Là encore des hypothèses ont dû être posées pour permettre la comparabilité :

- La DCI des médicaments a été considérée pour la comparaison (monothérapie ou association de traitements) quand cela était possible et les comparateurs composites décomposés en DCI également.
- Si une classe était citée comme comparateur, l'hypothèse était faite qu'elle représentait l'ensemble des spécialités existantes.
- Si la CEESP considérait une stratégie (association de traitements) comme comparateur elle était décomposée en DCI afin de la rendre comparable avec les comparateurs de la CT sauf si cette stratégie était également mentionnée par la CT
- Pour les indications où la CEESP et la CT considérait l'absence de comparateurs pertinents on considérait qu'il n'y avait pas de différence.
- Pour les avis pour lesquels aucune réserve n'avait été octroyée et dont le choix des comparateurs était jugé conforme ou acceptable, la liste des comparateurs retenus par le laboratoire était considérée comme le reflet de l'opinion de la CEESP sauf mention contraire dans l'analyse.

Une relecture a été effectuée en reprenant chaque ligne du tableau de manière à s'assurer de la véracité des informations reportées.

Une validation externe aléatoire a également été réalisée par un chef de projet du SEESP et un chef de projet du SEM sur 6 indications tirées au sort (3 chacun) soit environ 10% des indications analysées.

C. Résultats

1. Nombre d'avis extraits

La recherche initiale à partir des critères prédéfinis (cf matériels et méthodes) a permis d'obtenir 62 avis listés sous forme de liens hypertextes. Au moment de l'extraction, des avis d'efficacité supplémentaires ont été identifiés à partir de leur lien hypertexte. Cela a été le cas pour Imbruvica® où 3 avis d'efficacité étaient finalement disponibles : 2 avis d'efficacité concernant 2 indications différentes et 1 avis correspondant à une demande du CEPS reposant sur de nouvelles données. Les 2 premiers avis ont été inclus, le 3^{ème} n'a pas été intégré dans la mesure où on ne pouvait pas lui rattacher un avis de la CT. De même pour la

spécialité Zydelig® dont le lien renvoyait vers 2 avis d'efficacité : 1 avis de 2015 et 1 avis de 2017. Seul l'avis d'efficacité de 2015 a été retenu puisque les avis d'efficacité et de transparence de 2017 n'évaluaient pas la même indication. Ainsi après extraction finale, 63 avis ont été retenus.

Suite à cette extraction, une première lecture des avis a été réalisée et a nécessité d'écarter 2 avis de l'analyse faute de données disponibles concernant les comparateurs. En effet pour ces 2 dossiers, une réserve majeure ayant été octroyée, l'analyse de la CEESP n'a pas été développée (Zejula® et Rydapt® (mastocytose)). Les autres avis présentant des réserves majeures ont été conservés car les données sur les comparateurs étaient disponibles permettant de réaliser l'analyse. Un avis d'efficacité concernant un renouvellement d'inscription (Nexplanon®) a été écarté car aucune donnée sur les comparateurs n'était disponible dans l'avis de la CT correspondant.

Au total, 60 avis d'efficacité et leur 59 avis de la CT associés (2 avis d'efficacité pour 1 même avis de la CT) ont été extraits correspondant à 53 produits différents (figure 6).

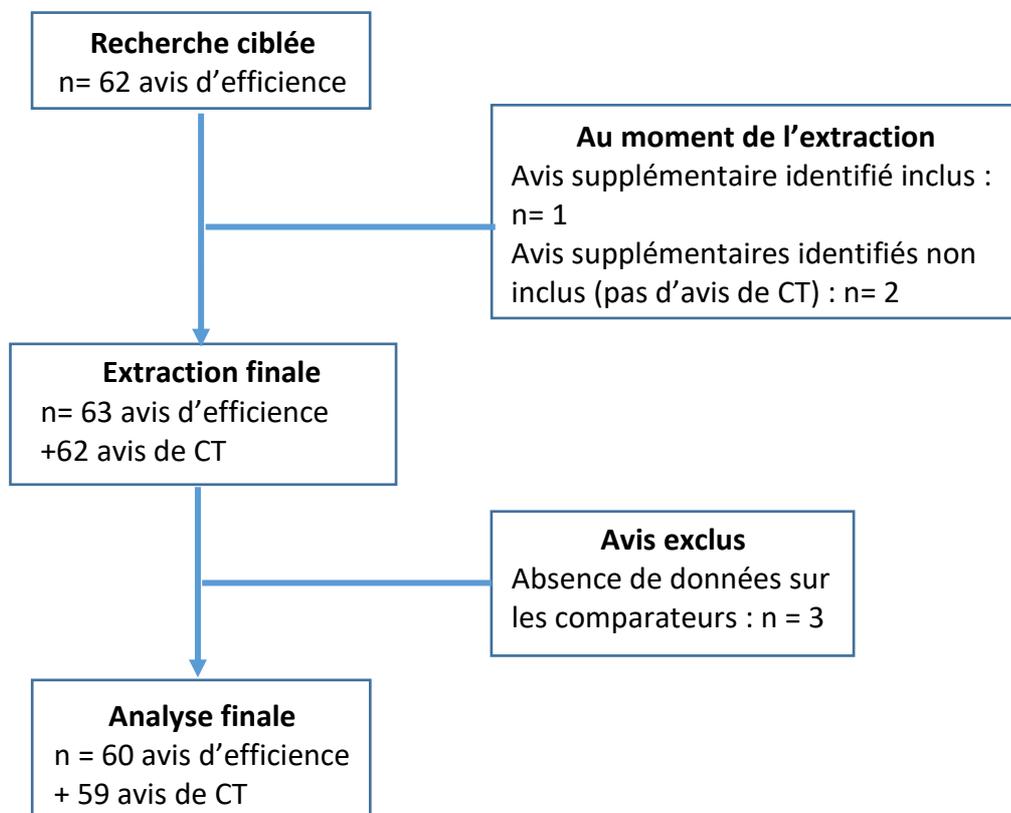


Figure 6: Flow chart de l'analyse

2. Description générale des avis d'efficience retenus

Au total on décompte 60 avis et 63 indications répartis en 14 aires thérapeutiques différentes avec une majorité d'avis en oncologie solide (n= 19) et en infectiologie (n=7).

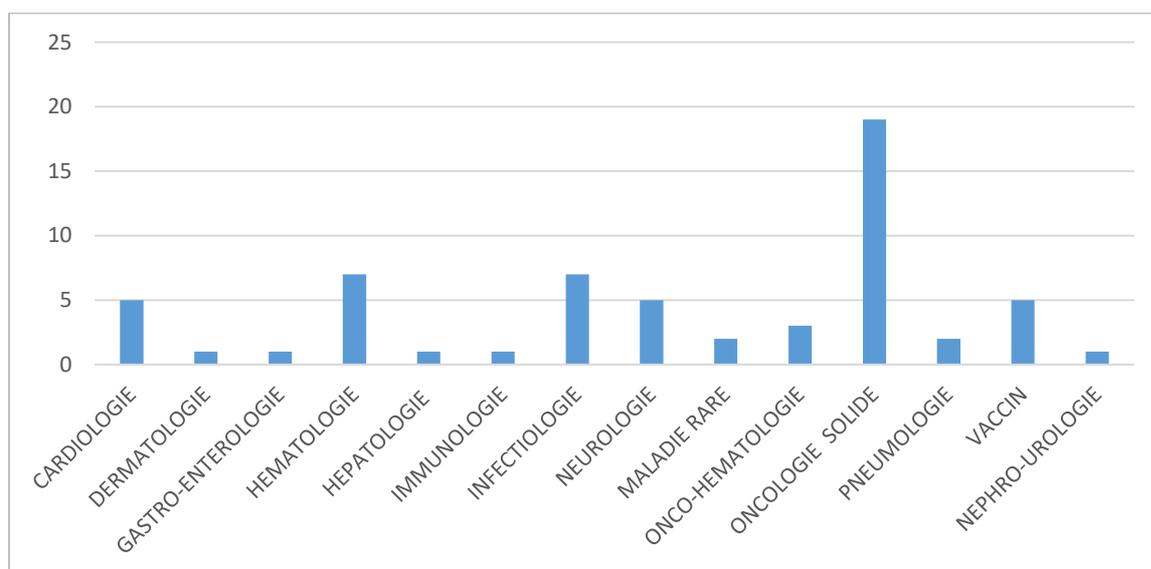


Figure 7: Répartition des avis par aire thérapeutique

Un total de 70,7 % des avis rendus correspondait à une demande de primo-inscription (n= 41) comme le montre la figure 7 qui décrit la répartition des avis par type de demande.

Les autres motifs de demandes d'examen concernaient des extensions d'indication dans 22,4 % des cas (n= 13). Deux demandes de réévaluation, 1 de renouvellement d'inscription (associé à une demande réévaluation) et 1 demande de modification des conditions d'inscription ont également été identifiées.

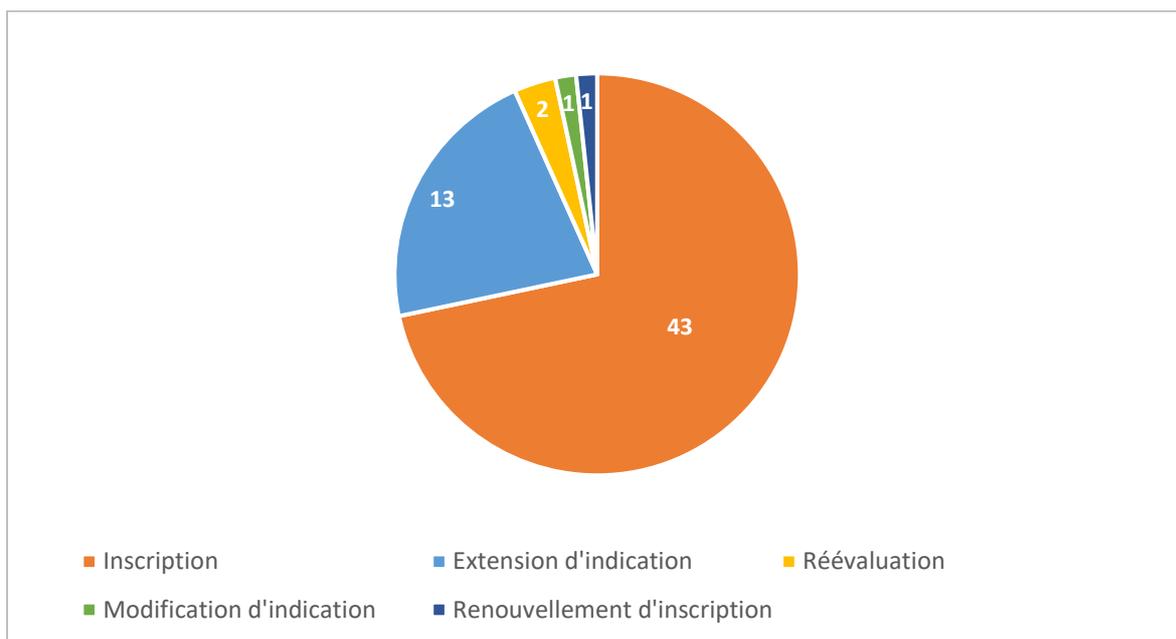


Figure 8: Répartition des avis par type de demande, toutes années confondues

La majorité des avis extraits concernent des primo-inscriptions toutes années confondues comme le suggérait la figure 8. De plus on observe un plus grand nombre d'inscriptions en 2014 avec une tendance à la baisse entre 2014 et 2018 comme le montre la figure 9 qui présente la répartition des avis d'efficacité par type de demande par année.

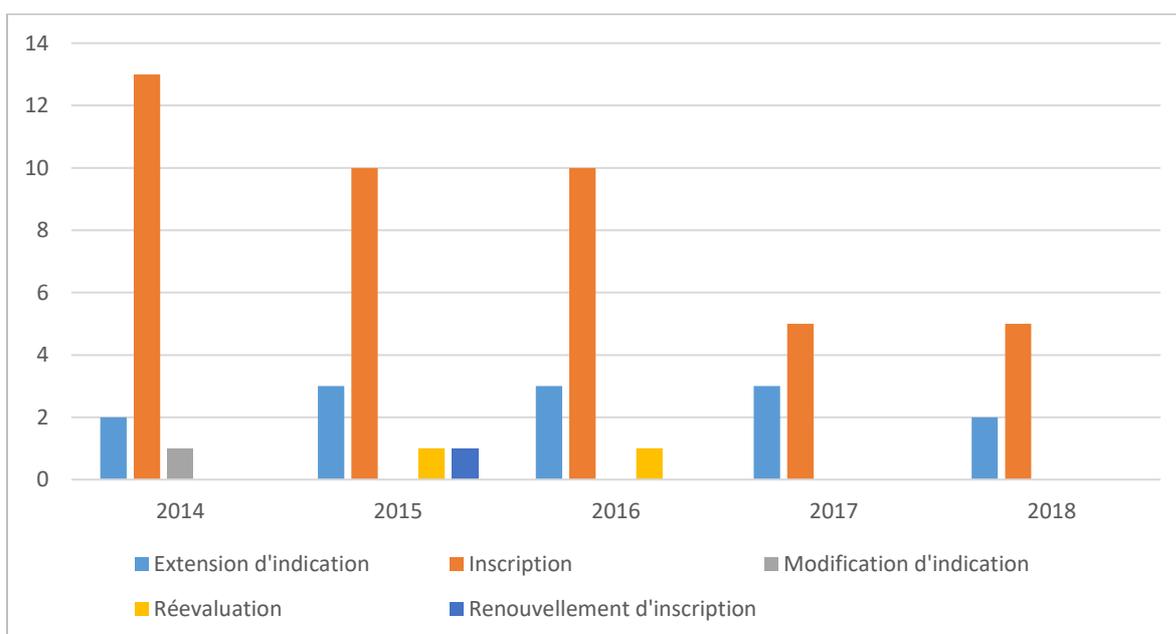


Figure 9 : Répartition des avis par type de demande et par année

Dans 40 cas sur 60 (67%), le produit évalué est passé à la CEESP avant de passer à la CT (date des avis) avec en moyenne un écart de 78 jours, allant de 1 jour à 404 jours, entre les 2 passages en commissions quel que soit l'ordre de passage (CEESP avant CT ou CT avant CEESP).

3. Analyse des avis d'efficience retenus et caractéristiques des comparateurs retenus par la CEESP

a. Indications ayant fait l'objet de questions techniques

Un total de 49 indications sur 63 a fait l'objet de questions portant sur le choix des comparateurs lors de l'échange technique. Cela représente 77,8 % des indications ce qui suggère un manque de clarté des dossiers ou des données de la part des laboratoires concernant leur choix de comparateurs et/ou potentiellement un manque de compréhension à cerner les attentes du CEESP.

b. Caractéristiques des comparateurs retenus par la CEESP

L'objectif de la CEESP est de se livrer à une analyse critique de l'étude réalisée par le laboratoire, en s'assurant de la conformité du choix du comparateur aux recommandations du guide méthodologique. Dans ce contexte, il est difficile de définir dans les avis quels sont les comparateurs attendus par la CEESP. En effet, dans son analyse critique des choix de comparateurs retenus par le laboratoire, la CEESP analyse les comparateurs retenus en fonction des arguments d'inclusion ou de non-inclusion du laboratoire avant de se prononcer sur la conformité par rapport aux recommandations. Quand il manque des comparateurs, la CEESP mentionne que l'ensemble des comparateurs ne sont pas pris en compte mais ne précise pas ses attentes de façon claire, détaillée et homogène entre les avis. Elle cite souvent un ou deux comparateurs qu'elle considère probablement comme les plus pertinents à retenir.

Dans d'autres avis la CEESP cite parfois les comparateurs attendus dans son analyse ou dans le libellé des réserves mais reconnaît que leur non-inclusion est justifiée ou acceptable faute

de données comparatives disponibles et compte tenu de l'état des connaissances à la date de dépôt du dossier (comparaison directe ou indirecte impossible, développement concomitant etc...) bien qu'elle génère de l'incertitude et constitue une limite de l'efficacité et qu'une discussion sur leur non-inclusion aurait été appréciable. Ainsi il est difficile de lister avec certitude les comparateurs attendus par la CEESP.

On remarque de manière générale que les comparateurs pour lesquels des données sont disponibles sont présentés dans l'analyse de référence. Les comparateurs dont les données sont limitées sont présentés en analyse complémentaire à caractère exploratoire ou en analyse de sensibilité car les hypothèses générées pour pallier ce manque de données sont sources d'incertitude et limitent l'évaluation de l'efficacité.

Suite aux difficultés énumérées ci-dessus, et afin de refléter au mieux le point de vue de la CEESP concernant le choix des comparateurs (en limitant l'interprétation personnelle de l'analyste), une première analyse a été réalisée uniquement sur les indications qui n'ont fait l'objet d'aucune réserve et dont le choix de comparateurs retenus a été jugé conforme ou acceptable par la CEESP, autrement dit les comparateurs retenus par le laboratoire étaient considérés comme pertinents et attendus sauf mention contraire par la CEESP dans son analyse (cf matériels et méthodes). L'analyse a donc porté sur 34 indications parmi les 63 incluses.

Parmi les 34 indications analysées on retrouve 23 indications avec des comparateurs médicamenteux (monothérapie ou association...) uniquement, 8 avec des comparateurs non médicamenteux uniquement (soins de support, produits sanguins labiles, dépistage, absence de traitement...) et 3 indications avec des comparateurs mixtes.

Pour 9 indications des analyses complémentaires à l'analyse de référence (analyses exploratoires, de sensibilité, en scénario...) incluant des comparateurs supplémentaires ont été présentées dans les avis.

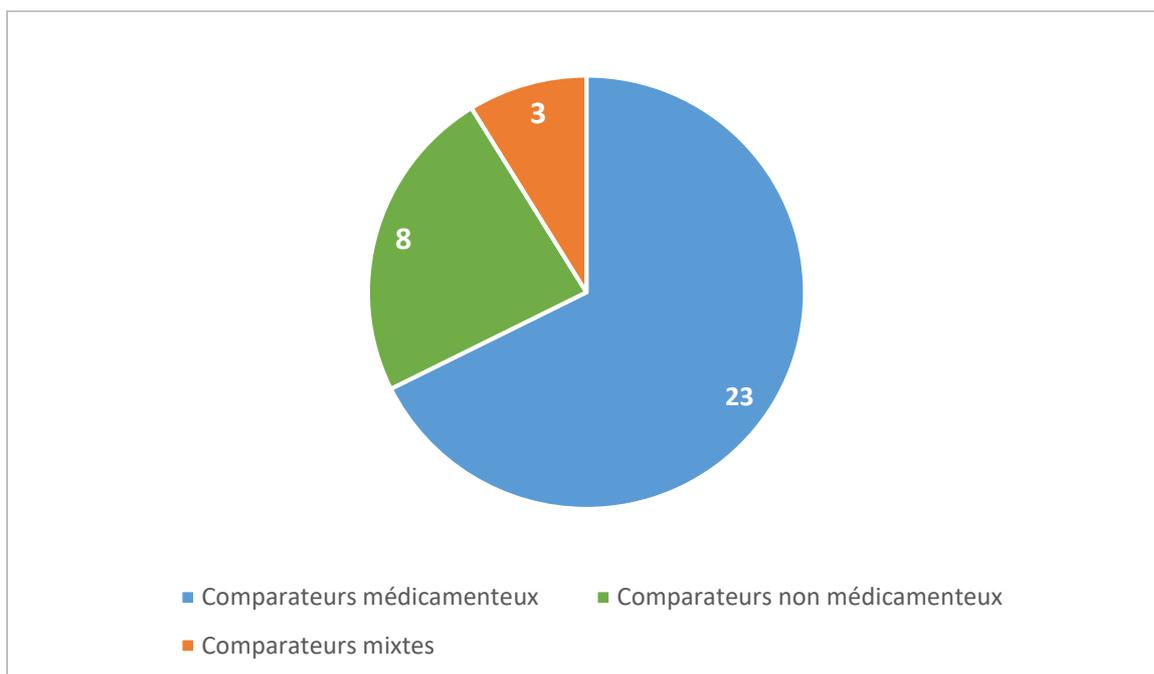


Figure 10: Répartition des indications et types de comparateurs retenus dans les avis d'efficience (analyses complémentaires incluses ou non)

L'absence de traitement et le placebo ont été considérés comme des alternatives pour les indications pour lesquelles d'autres comparateurs étaient retenus, soit l'ensemble des indications ici. Ainsi on retrouve entre 1 et 7 comparateurs par indication avec une moyenne de 2,7 comparateurs par indication sans compter les comparateurs mentionnés dans les analyses complémentaires ou de sensibilité effectuées par les laboratoires et de 1 à 17 comparateurs avec 3,2 en moyenne en les incluant.

Parmi les 26 indications comprenant des comparateurs médicamenteux pour 6 indications, il y avait au moins un comparateur hors AMM et dans 8 indications la présence de médicaments hors AMM n'était pas clairement définie donc non comptabilisée.

Une deuxième analyse, uniquement sur les indications (n=29) qui ont fait l'objet d'au moins une réserve, a également été réalisée. Les hypothèses utilisées sont détaillées dans matériels et méthodes. Les résultats présentés restent fragiles de par l'interprétation personnelle possible de l'analyste.

Pour 4 indications à la lecture il n'était pas possible de savoir quels étaient les comparateurs pertinents pour la CEESP et de les comparer ; elles ont donc été écartées de l'analyse.

Au total, parmi les 25 indications analysées on retrouve 17 indications avec des comparateurs médicamenteux uniquement, 3 avec des comparateurs non médicamenteux uniquement et 5 indications avec des comparateurs mixtes. Parmi les 22 indications avec des comparateurs médicamenteux on retrouve 3 indications avec des comparateurs hors AMM et 7 dont le statut du comparateur est mal renseignés.

On retrouve de 1 à 10 comparateurs par indication avec en moyenne 4,3 comparateurs par indication.

c. Principales raisons d'inclusion et de non-inclusion des comparateurs retenues par le laboratoire

Il ressort de l'analyse que les principaux arguments justifiant le choix du laboratoire d'intégrer une alternative thérapeutique comme comparateur sont sa présence au sein de recommandations (INCa...), son AMM, ainsi que son utilisation majoritaire ou fréquente en pratique courante.

La disponibilité des données cliniques comparatives (essais cliniques), économiques (prix, inscription au remboursement...) est également une raison essentielle d'intégration. Dans certains cas des avis d'experts ou des données observationnelles viennent également appuyer l'inclusion d'un comparateur mais il arrive parfois que des comparateurs soient également retenus par défaut.

A l'inverse l'absence de données disponibles (absence de comparaison directe ou indirecte, développement concomitant...) constitue le frein majeur d'inclusion d'un traitement comme comparateur.

Parmi les autres raisons de non-inclusion avancées par le laboratoire, la non ou faible utilisation du traitement en pratique courante (définie selon les cas par un faible taux de prescription entre <1% et 12% voire 21%) semble être prédominante. Le périmètre de l'indication ou du remboursement ou la place dans la stratégie thérapeutique différente/non connue, l'indisponibilité du traitement (non encore évalué, non remboursé), la non-recommandation ou l'absence d'AMM, l'impact de la non-inclusion sur le résultat final (efficacité) minime ou la supériorité non/mal démontrée sont autant de raisons qui reviennent dans les avis.

d. Analyse de la CEESP

- Recommandations de la CEESP retrouvées dans les avis

Les principales recommandations de la CEESP retrouvées au sein des avis portent sur les points suivants :

- **La présence souhaitée dans les dossiers des industriels de tous les comparateurs envisageables qu'ils soient remboursés ou non**, bien que ce point soit en apparence contradiction avec les recommandations du CEPS qui encourage à ne pas inclure les produits non remboursés dans l'analyse (Tecfidera®).

En effet l'absence de connaissances sur le positionnement d'un laboratoire dans le cadre de sa demande de remboursement y compris sur la population cible demandée n'est en rien un frein pour la CEESP à la prise en compte de ce produit dans l'évaluation de l'efficacité. Le déterminant principal de la prise en compte ou non du produit est la disponibilité des données cliniques. Ainsi l'absence de données cliniques comparables peut être considérée comme un argument recevable. Il en est de même pour l'absence de prix publié en France ou de remboursement bien que ce point soit variable d'un avis à l'autre laissant présager une adaptabilité en fonction du contexte de l'évaluation, une variabilité inter-évaluateur ou encore une évolution des modalités d'évaluation entre 2014 et 2018.

- **La faible part de marché qui n'est pas considérée comme un argument recevable pour exclure une alternative des comparateurs dans une analyse médico-économique.**

La CEESP rappelle que l'ensemble des comparateurs envisageables doit être intégré dans l'analyse, y compris lorsque ces traitements ne sont plus recommandés ou peu utilisés ou ne disposent pas d'AMM, dans la mesure où les recommandations professionnelles ne sont pas fondées sur un critère d'efficacité.

- Réserves octroyées par la CEESP sur le choix des comparateurs retenus par le laboratoire

29 indications sur 63 soit 46% ont fait l'objet d'au moins une réserve (1 à 3) portant sur les comparateurs.

7 indications (6 avis) ont obtenu une réserve majeure :

- 6 réserves majeures ont porté sur le choix des comparateurs et ont été octroyées pour « absence en partie ou de l'ensemble de comparateurs cliniquement pertinents » dont une questionnant également la pertinence du comparateur retenu.
- 1 réserve majeure a été octroyée car l'essai clinique fourni ne prenait pas en compte un traitement actif.

13 avis (et indications) ont reçu une réserve importante pour un des motifs suivants : « non prise en compte d'un comparateur ou absence de comparateur actif », « comparateur pris en compte non clairement défini », « non justification de l'absence d'un CCP ».

13 avis (et indications) ont reçu une réserve mineure portant principalement sur l'absence de discussion ou justification (ou insuffisante) de la non-inclusion d'un comparateur ou l'absence d'inclusion d'un comparateur pertinent.

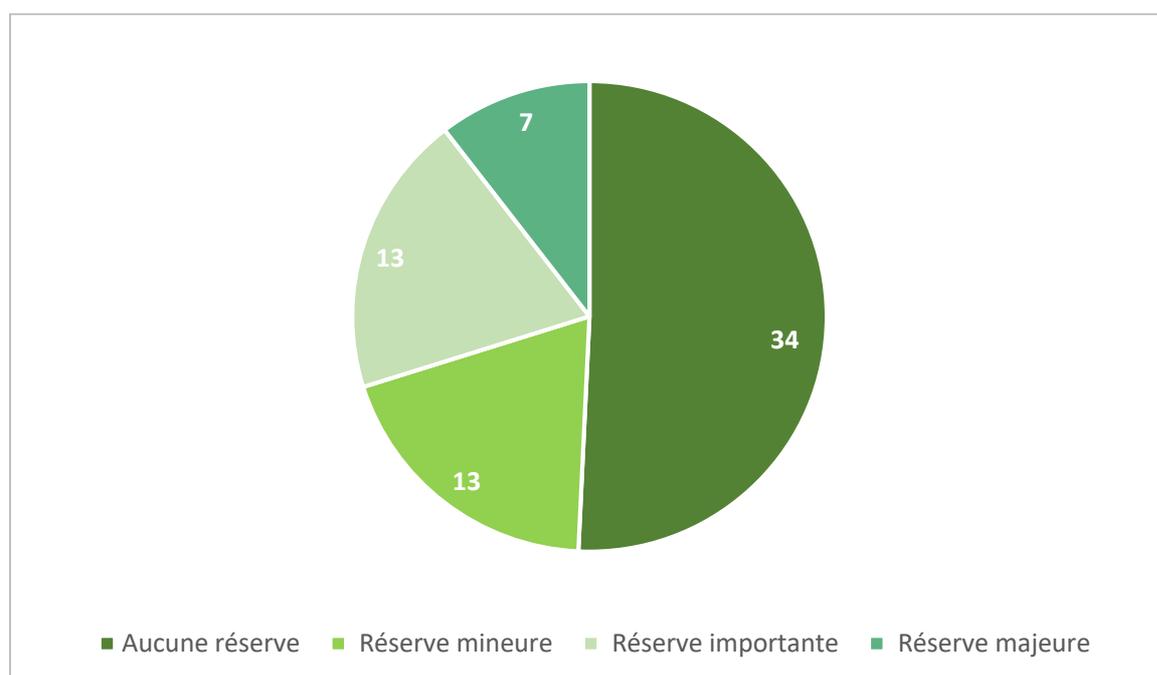


Figure 11 : Répartition des indications et types de réserves octroyées

- Point de vue de la CEESP sur la conformité du choix des comparateurs par rapport aux recommandations

Concernant les conclusions de l'analyse de l'avis par la CEESP sur le respect des recommandations en vigueur sur le choix des comparateurs, 3 catégories ont pu être

identifiées : conforme, non conforme et acceptable.

Dix-neuf indications ont été considérées comme « conformes », 12 comme « acceptables » et 4 comme « non conformes » alors que pour les 28 autres indications les conclusions de la CEESP n'étaient pas clairement formulées. Pour ces 28 indications, il a été fait le choix de les reclasser (voir matériels et méthodes). Ainsi pour 8 indications, le choix a été jugé « conforme », pour 6 qui avaient fait l'objet d'une réserve mineure le choix a été considéré « acceptable », les autres ont été classés « non conformes ».

Ainsi pour l'ensemble des indications, les résultats sont les suivants :

Pour 42,8% (27/63) des indications le choix est considéré comme « conforme », pour 28,6% (18/63) « acceptable » et pour 28,6 % (18/63) « non conforme ».

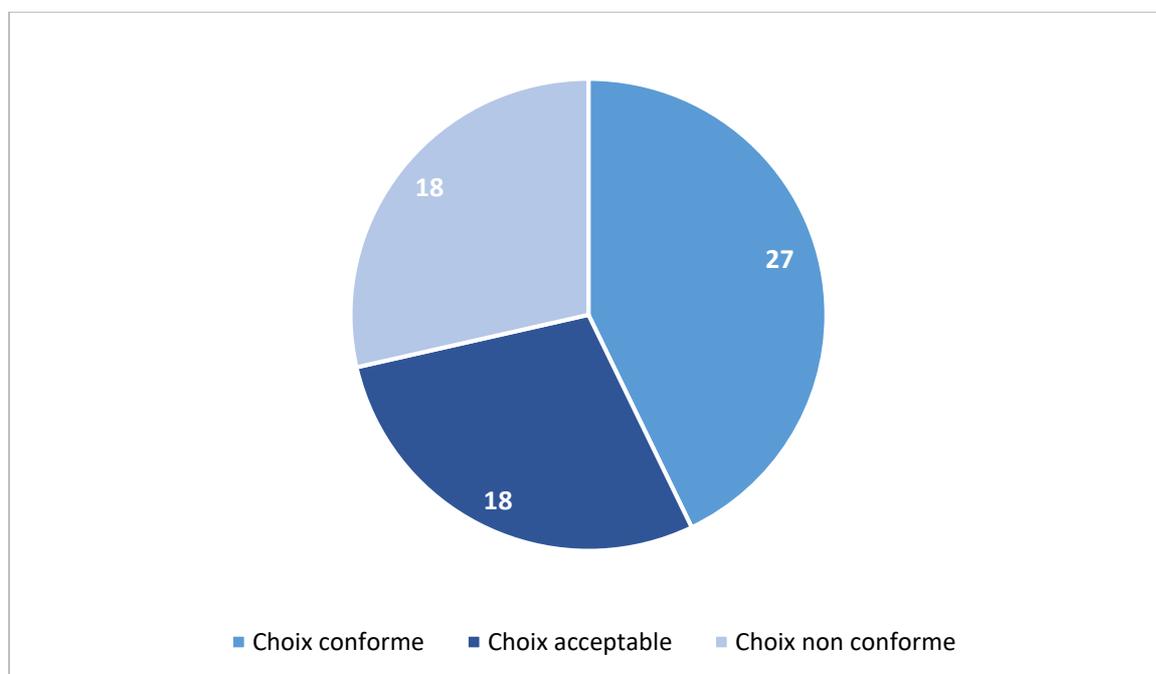


Figure 12: Répartition des indications et conformité du choix des comparateurs

- Demandes complémentaires de la CEESP concernant les comparateurs

D'autre part, pour 18 indications la CEESP a émis le souhait de demandes complémentaires concernant les comparateurs et en particulier l'intégration de l'ensemble des comparateurs pertinents.

4. Analyse des avis de CT retenus et caractéristiques des comparateurs retenus par la CT

De même que dans les modèles des dossiers-types fournies aux laboratoires, les comparateurs présentés dans les avis de CT font bien l'objet d'un chapitre défini. Les comparateurs médicamenteux disposant d'une AMM sont (sauf absence de comparateurs identifiées ou cas particuliers) systématiquement listés sous forme d'un tableau. Les comparateurs non médicamenteux font l'objet d'un paragraphe à part et les comparateurs cliniquement pertinents finalement retenus sont alors mentionnés dans la conclusion comme suit :

- « Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents »
- « Il n'existe pas de compacteur cliniquement pertinent »
- « Les comparateurs cliniquement pertinents sont »

Suite à l'analyse des avis de CT les résultats sont les suivants.

Parmi les 63 indications analysées, la CT a considéré qu'il n'existait pas de CCP (médicamenteux ou non médicamenteux) pour 8 indications soit dans 12,7% des cas. Les aires thérapeutiques concernées sont variées : avec 2 indications en pneumologie et 2 en neurologie.

Dans 43 cas sur 63 (68,3%) les CCP identifiés étaient des médicaments uniquement, dans 9 cas on retrouvait à la fois des médicaments et des comparateurs non médicamenteux (greffe de cellules souches hématopoïétiques, chirurgie (castration chimique, neuromodulation) et dans 3 cas la CT a retenu un comparateur non médicamenteux uniquement comme cliniquement pertinent (la greffe, un produit sanguin labile et les traitements de support).

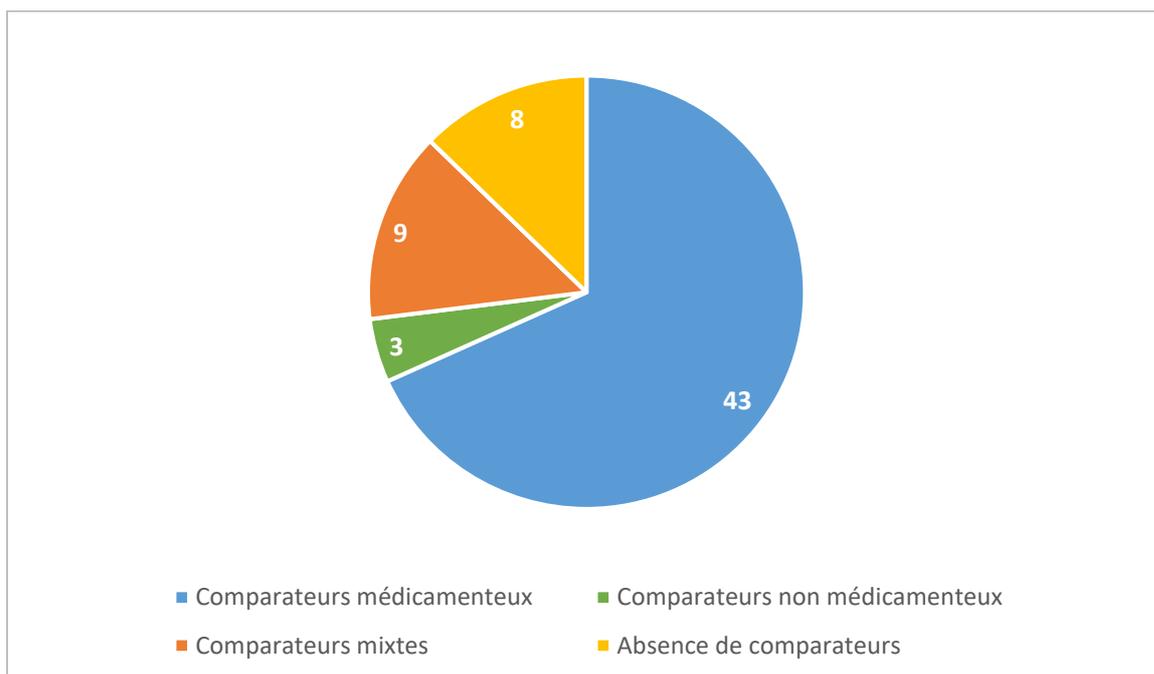


Figure 13 : Répartition des indications et types de comparateurs retenus dans les avis de transparence

La CT a retenu en moyenne 3,4 CCP (nombre de DCI (monothérapie ou association) différentes ou de produits si non médicamenteux) par indication allant de 0 à 11 CCP. Ce chiffre moyen ne diffère pas suivant que l'on intègre ou non les avis relatifs à l'infectiologie (VHC) dont la pertinence de leur intégration est limitée dans la mesure où le traitement de l'hépatique C fait plus souvent référence à des stratégies thérapeutiques plutôt qu'à des médicaments seuls. Pour les indications où la CT considère qu'il n'existe pas de CCP (n= 8) elle reconnaît néanmoins l'existence de traitements utilisés hors AMM dans 5 indications mais le souligne dans sa conclusion que pour 1 indication seulement (Ocrevus® dans la sclérose en plaque primitive progressive). Pour 2 indications la CT mentionne qu'il n'existe aucun autre traitement médicamenteux ou non, et pour 1 indication elle mentionne l'existence d'un traitement approuvé par la FDA et en cours d'évaluation par la Commission mais ne le retient pas comme comparateur cliniquement pertinent.

Pour 9 indications la CT a retenu des comparateurs hors AMM comme CCP et parmi elles dans 6 indications il s'agissait d'un médicament en ATU nominative ou de cohorte. Dans les 3 autres cas il s'agissait de médicaments hors AMM mais considérés comme le traitement standard ou recommandés dans les recommandations pour la pratique clinique (INCa, ESMO...)

Au total pour 3 indications elle a mentionné dans ses avis l'existence de traitements hors AMM mais ne les a pas inclus bien que ces traitements soient utilisés dans la pratique courante ou recommandés.

Les raisons de la non-inclusion d'un comparateur ont été rarement mentionnées. Il est arrivé dans 8 cas qu'une restriction du nombre de CCP soit faite en fonction du libellé de l'AMM (n=4) et de la place du médicament évalué dans la stratégie thérapeutique (n=4). Certains comparateurs n'ont pas été retenus car leur indication n'était pas superposable à l'indication du produit évalué, ou en partie seulement (Xtandi®) ou bien était plus large (Vectibix®). Dans d'autres cas les médicaments non commercialisés (Tivicay®), non remboursés (Keytruda®, cancer urothélial) ou en cours d'évaluation par la CT (Esbriet®) n'étaient pas retenus bien que pour d'autres indications cela a été le cas (Mekinist®, Fluarix tetra®). Dans 2 cas les comparateurs n'ont pas été retenus car l'objectif thérapeutique du comparateur était différent (prévention primaire [vaccination] différent de la prévention secondaire [dépistage], Gardasil 9®).

La CT a fait parfois la distinction entre les médicaments de comparaison qui en théorie sont des comparateurs et les comparateurs cliniquement pertinents (Viekirax®).

Elle a également fait la distinction entre les comparateurs dans l'indication de l'AMM et ceux en fonction de la stratégie thérapeutique validée (Cosentyx®).

5. Observations générales sur le choix des comparateurs par la CT et la CEESP

D'une manière générale dans les avis de la CEESP, les comparateurs médicamenteux sont présentés sous la forme de DCI (sauf dans certains cas comme par exemple pour les vaccins et facteurs anti-hémophiliques) contrairement aux avis rendus par la CT dans lesquels les médicaments sont listés par nom de princeps y compris pour les médicaments biosimilaires. Les médicaments disposant de génériques sont souvent cités par leur nom de marque suivi de la mention « et ses génériques ». Dans certaines aires thérapeutiques comme l'infectiologie et plus particulièrement dans les avis concernant le VHC la CT cite les stratégies thérapeutiques et souvent les durées de traitement.

La CEESP parle fréquemment de stratégies plutôt que de spécialités quand il s'agit de médicament et il arrive qu'un regroupement en comparateur composite ou en classe thérapeutique (exemple des vaccins trivalents inactivés (VTI) ou soins courants etc...) avec un seul représentant (exemple de la dacarbazine pour la chimiothérapie) soit jugé plus pertinent. Les séquences, fréquences et durées de traitement ont également une importance dans les avis de la CEESP de par l'objectif même de l'analyse de l'efficacité.

A la différence de la CEESP, la CT peut considérer les comparateurs à la fois dans l'indication revendiquée, dans le périmètre de remboursement octroyé et dans l'ensemble de l'AMM d'un médicament même si le laboratoire ne demande le remboursement que dans une partie de l'indication. Une séparation des comparateurs peut ainsi être faite en fonction de l'indication. Ceci peut expliquer certaines différences observées dans le choix des comparateurs entre les deux commissions.

D'une manière générale la CEESP retiendra toujours un comparateur dans son analyse. Ainsi elle considérera le placebo, l'absence de traitement ou l'abstention thérapeutique comme des alternatives possibles du produit évalué car le principe même de l'efficacité d'un produit est fondé sur sa comparaison. Le rapport coût-efficacité d'un produit ne peut s'évaluer que par rapport à autre chose et c'est en cela qu'il a du sens.

Pour la CT bien que l'évaluation médicale se doive aussi d'être comparative et notamment dans la démarche d'évaluation de l'ASMR de par sa définition, elle considérera parfois qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent et octroiera une ASMR dans la prise en charge ou dans la stratégie thérapeutique.

Cela a été le cas des 8 indications analysées pour lesquelles la CT n'a défini aucun comparateur. 4 ASMR IV ont été octroyés dans la prise en charge de l'indication, 2 dans la stratégie (1 IV et 1 V), 1 dans une indication restreinte et 1 dans l'indication revendiquée.

A la différence de la CT la CEESP ne tient pas forcément compte de l'objectif thérapeutique ainsi elle peut retenir le dépistage comme comparateur de la vaccination alors que l'un est un moyen de prévention secondaire et l'autre primaire.

La CEESP considère souvent la chimiothérapie comme un comparateur pertinent quand elle existe, à l'instar de la CT pour qui elle n'a probablement plus sa place dans la stratégie thérapeutique dans la mesure où il existe de nouveaux traitements.

On remarque une standardisation des évaluations entre 2014 et 2018 avec l'apparition de plus en plus fréquente des tableaux de synthèse des réserves émises par la CEESP ainsi que d'une nouvelle annexe sur la synthèse de l'analyse critique de la CEESP avec la généralisation de la notion de conformité ou non par rapport aux recommandations et notamment concernant le choix des interventions comparées (annexe 6).

6. Comparaison des comparateurs attendus par la CT et la CEESP

Comme il a été dit plus haut, la CEESP réalise une analyse critique du choix des comparateurs effectué par le laboratoire, sans pour autant détailler les comparateurs attendus. Pour cette raison, il a été difficile de faire une comparaison statistique des comparateurs sur l'ensemble des avis.

Afin de faciliter la comparaison et être le plus objectif possible une première analyse n'a été réalisée que pour les 34 indications dont les avis d'efficience ne présentaient aucune réserve (voir 3.b. Caractéristiques des comparateurs retenues par la CEESP).

Parmi les 34 indications retenues la majorité étaient des indications en oncologie (n=16).

Un premier scénario a été réalisé en ne conservant que les comparateurs de l'analyse de référence.

Pour 7 indications (aires thérapeutiques variées) sur 34 on ne note aucune différence dans le choix des comparateurs. Il s'agit principalement d'indications où il n'existe pas ou peu de comparateurs. Au contraire, pour 4 indications, on remarque qu'il n'existe aucun comparateur commun. Là encore il s'agit d'indications où les comparateurs sont rares ou inexistant.

Au total pour 79% (27/34) des indications on observe des différences dans le choix des comparateurs. Il y avait entre 0 et 8 comparateurs en commun par indication avec une moyenne de 2,4 comparateurs communs et entre 0 et 5 différences de comparateurs par indication avec une moyenne de 2.

L'analyse a relevé 11 indications où il y avait plus de comparateurs pour la CEESP, 13 indications avec plus de comparateurs côté CT et 3 indications où il y avait le même nombre de comparateurs supplémentaires. Pour 72,7% (8/11) de ces indications la CEESP comptait 1

comparateur supplémentaire par rapport à la CT et pour 53,8% (7/13) des indications côté CT l'inverse était observé.

On note l'inclusion par la CT de traitements non mentionnés par la CEESP, il s'agit en général de traitements ayant l'AMM mais non encore évalués par la CT ou en cours d'évaluation.

Pour 5 indications la CT considère des comparateurs avec AMM (7) qui ne sont pas mentionnées dans les avis CEESP et pour 3 indications ils sont mentionnés mais non retenus par la CEESP car elle considère que la place dans la stratégie thérapeutique ou l'indication ne sont pas identiques ou car le prix du médicament n'est pas disponible.

A l'inverse pour 4 indications la CEESP considère des CCP que la CT ne considère pas car pour elle ils n'ont pas la même place dans stratégie thérapeutique.

On note ainsi des désaccords et incohérences dans le choix des traitements en particulier sur le statut d'AMM, la place dans la stratégie thérapeutique ou encore la population cible. En effet on retrouve des cas où la CT et la CEESP ne sont pas d'accord sur l'AMM.

Les comparateurs communs sont en général des comparateurs avec AMM provenant des essais cliniques quand cela est possible, ou hors AMM mais considérés comme les standards de traitements. Dans 2 cas les comparateurs communs étaient non médicamenteux.

Les comparateurs retenus par la CEESP sont les comparateurs qui disposent de données cliniques au moment de l'évaluation, qui ont l'AMM ou non mais utilisés en pratique courante. Les comparateurs suivants n'étaient pas inclus : comparateurs sans prix, dont le remboursement n'a pas été demandé, non disponibles, en cours d'évaluation ou dont la place dans la stratégie est différente. La chimiothérapie, quand elle est envisageable, est souvent retenue par la CEESP car c'est le traitement de référence, et non par la CT probablement car la place dans la stratégie thérapeutique n'est plus la même du fait de l'arrivée de nouvelles alternatives comme cela a été évoqué plus haut. Pour 3 indications la CEESP n'a pas retenu les comparateurs avec AMM qui étaient retenus par la CT car ces derniers étaient très peu prescrits.

Dans 2 cas l'argument de non-inclusion d'un comparateur par la CEESP reposait sur sa place octroyée par la CT dans son avis alors que la commission considérait qu'il s'agissait d'un CCP.

Cette analyse a également mis en évidence des différences intra-commissions.

La CT a considéré, dans toutes les indications sauf 1, que les comparateurs disposant d'une AMM et en cours d'évaluation étaient pertinents. L'inclusion de traitements non pris en charge a parfois été possible.

La CEESP a considéré comme non pertinents les comparateurs sans prix sauf dans 1 indication.

La même analyse a été reproduite en considérant l'ensemble des comparateurs de l'analyse de référence et des analyses complémentaires exploratoires et de sensibilité, les résultats sont similaires.

Pour 8 indications (aires thérapeutiques variées) sur 34 on ne note aucune différence dans le choix des comparateurs et pour 3 indications on remarque qu'il n'existe aucun comparateur commun. Dans les 2 cas il s'agit d'indications où les comparateurs retenus par les 2 commissions sont rares ou inexistant.

Au total pour 76,5% (26/34) des indications on observe des différences dans le choix des comparateurs. En moyenne, on retrouve 2,8 comparateurs différents par indication et 2,5 comparateurs communs.

L'analyse a relevé 10 indications où il y avait plus de comparateurs supplémentaires pour la CEESP, 11 indications avec plus de comparateurs pour la CT et 5 indications où il y avait le même nombre de comparateurs supplémentaires.

Une deuxième analyse (sur l'ensemble des comparateurs présent dans les analyses de références et les autres), uniquement sur les indications (n=29) qui ont fait l'objet d'au moins une réserve, a également été réalisée. Les résultats présentés restent fragiles de par les hypothèses utilisées (voir matériels et méthodes) et l'interprétation personnelle de l'analyste comme cela a déjà été évoqué plus haut.

Pour 4 indications, à la lecture, il n'était pas possible de savoir quels étaient les comparateurs pertinents pour la CEESP elles ont donc été écartées de l'analyse

Au total 88% (22/25) des indications présentent des comparateurs différents entre la CT et la CEESP. En moyenne on observait 2 comparateurs différents par indication et 3 comparateurs communs.

Pour 2 indications on ne retrouve aucun comparateur commun.

L'analyse a relevé 16 indications où il y avait plus de comparateurs supplémentaires pour la CEESP, 5 indications avec plus de comparateurs pour la CT et 1 indication où il y avait le même nombre de comparateurs supplémentaires.

Dans 2 indications la CT considère la chirurgie comme CCP mais pas la CT et dans 2 autres indications elle considère des traitements en ATU (dont 1 avec une AMM abrogée) comme CCP mais pas la CT

Dans 17 indications la CEESP prend en considération des traitements non mentionnés par la CT. Parmi eux on retrouve l'abstention thérapeutique, la surveillance active, le placebo, la chimiothérapie, les traitements de support et mesures hygiéniques ainsi que des traitements hors AMM mais recommandés ou utilisés en pratique courante ou encore des alternatives à venir.

7. Analyse des avis d'évaluation de Mekinist® par la CT et la CEESP : cas détaillé

La CT a rendu son avis concernant Mekinist® (tramétinib en association au dabrafenib) dans son indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V6001 le 22 janvier 2016. Elle a considéré dans sa conclusion que les comparateurs cliniquement pertinents étaient les suivants : vemurafenib, dabrafenib, nivolumab, ipilimumab et pembrolizumab (en cours d'évaluation par la CT à la date de l'avis).

Elle a considéré que « *les spécialités DETICENE, (dacarbazine), MUPHORAN (fotémustine), BICNU (carmustine), BELUSTINE (iomustine) avaient une AMM dans l'indication « mélanomes malins » mais qu'elles n'étaient pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents en première ligne de traitement chez les patients porteurs d'une mutation B-RAF* » sans pour autant en expliciter la raison. Néanmoins au vu de l'évolution de la stratégie thérapeutique et des recommandations avec notamment l'amélioration des connaissances en termes de mutations on pourrait penser que ces spécialités n'ont plus la même place dans la stratégie thérapeutique.

D'autre part, bien qu'elle ait également cité l'existence d'une autre technologie de santé (résection chirurgicale des métastases lorsqu'elle est possible) recommandée en première

intention (INCa 2013) chez les patients avec mélanomes de stade IV métastatique limité, cette dernière n'a pas été retenue comme CCP dans la conclusion de l'avis.

La CT a considéré que le besoin médical était toujours existant malgré l'existence de CCP et a mentionné dans sa conclusion finale de l'avis (SMR) qu'il existait « *des alternatives thérapeutiques médicamenteuses représentées par le vemurafenib (ZELBORAF) et le dabrafenib (TAFINLAR) en monothérapie* » mais n'a pas cité les autres comparateurs précédemment identifiés comme cliniquement pertinents.

Ce choix pourrait s'expliquer par les hypothèses suivantes :

- vemurafenib et dabrafenib sont les traitements de première intention chez les BRAF mutés ;
- pembrolizumab était en cours d'évaluation par la CT au moment de l'avis ;
- ipilimumab a eu une place restreinte dans la stratégie thérapeutique chez les BRAF non mutés dans sa propre évaluation de 2014;
- nivolumab présente une indication plus large et sa place dans la stratégie thérapeutique est différente (recommandé en première ligne chez BRAF non muté et deuxième ligne chez BRAF mutés).

La CEESP a rendu son avis après la CT, le 22 mars 2016, et a estimé que l'efficacité de dabrafenib-trametinib n'était pas renseignée et donc pas démontrée chez les patients en 2^{ème} ligne de traitement et a souligné que cet élément était à prendre en compte dans la négociation prix-volume menée avec l'industriel.

On note ici que seule l'indication 1^{ère} ligne est prise en compte par la CEESP alors que les comparateurs sont définis dans l'ensemble de l'indication pour la CT. Elle a considéré que dans l'indication 1^{ère} ligne les comparateurs pertinents ont tous été pris en compte et que les arguments d'inclusion et de non-inclusion étaient recevables. Les comparateurs retenus étaient :

- Les anti-BRAF en monothérapie : dabrafenib (Tafinlar®) et vemurafenib (Zelboraf®) ;
- La chimiothérapie (dacarbazine) car malgré son utilisation très faible elle a été le traitement de référence pendant 20 ans.

- L'association anti-MEK et anti-BRAF, vemurafenib-cobimetinib (Zelboraf®-Cotellic®) qui est une alternative dans le traitement du mélanome métastatique avancé chez les patients mutés BRAF. Ce comparateur a été pris en compte au vu des données cliniques (essai CoBRIM) disponibles au moment de l'échange technique et malgré l'absence de prix.
- Les anti-PD1 : nivolumab (Opdivo®), nivolumab associé à ipilimumab (Opdivo®-Yervoy®) et pembrolizumab (Keytruda®). Ces comparateurs ont également été pris en compte suite à l'échange technique étant donné que l'indication d'AMM des anti-PD1 ne restreint pas leur utilisation aux patients BRAF non mutés et que les essais sur ces traitements portent sur des patients quel que soit leur statut mutationnel BRAF.

La CEESP a considéré que les arguments de non-inclusion de ces spécialités étaient non recevables et a demandé à ce que l'ensemble des comparateurs soit pris en compte dans l'analyse de référence au moment de l'échange technique. Ceci suggère la difficulté pour le laboratoire de comprendre les attentes de la CEESP et l'intérêt de l'échange technique sans lequel dans ce cas-là il n'aurait pas été possible d'évaluer l'efficacité dans son ensemble.

LA CEESP était en accord avec les arguments de non-inclusion de certains comparateurs avancés par le laboratoire. Notamment l'inclusion d'une seule chimiothérapie car aucune autre chimiothérapie n'a montré sa supériorité en termes de survie globale. La fotemustine, n'a pas été prise en compte du fait de son utilisation plutôt réservée en cas de métastases cérébrales. Le trametinib en monothérapie n'a pas été retenu comme comparateur pertinent du fait d'une supériorité par rapport aux inhibiteurs de BRAF non établie et un usage dans cette indication limitée. L'ipilimumab n'a pas été retenu comme comparateur du fait de la mauvaise qualité de preuve de son efficacité en 1^{ère} ligne, un positionnement par la CT uniquement chez les patients BRAF non mutés et une utilisation quasi inexistante de cette restriction d'indication en pratique clinique en France (moins de 1% de prescriptions de 1^{ère} ligne chez les patients BRAF mutés).

Ainsi dans ce cas précis il y a des différences dans le choix des comparateurs retenus par la CT et la CEESP.

- La CT ne retient pas la chimiothérapie comme comparateur cliniquement pertinent

contrairement à la CEESP.

- L'ipilimumab a été retenu par la CEESP uniquement en association au nivolumab bien que ce dernier n'avait pas d'AMM au moment de l'instruction de Mekinist® alors que la CT considère qu'il s'agit d'un comparateur cliniquement pertinent en monothérapie au même titre que nivolumab.
- Le cobimetinib n'a pas été retenu comme comparateur cliniquement pertinent par la CT probablement car il n'avait pas encore été évalué ou car l'AMM a été octroyée peu de temps avant l'adoption de l'avis (1 mois) Pourtant le Pembrolizumab, en cours d'évaluation, a été retenu.
- La CEESP a considéré, dans la mesure où des données (essai clinique) étaient disponibles au moment de l'échange technique, que le cobimetinib en association était un comparateur à prendre en compte.

Dans cet exemple, 4 comparateurs ont été retenus par les 2 commissions, 3 comparateurs ont été retenus en plus par la CEESP et 1 comparateur a été retenu en plus par la CT.

Le nivolumab est le seul comparateur retenu par la CT qui se trouve sur la frontière d'efficacité en plus du médicament évalué. La dacarbazine et l'association nivolumab-ipilimumab, 2 comparateurs non retenus par la CT, se retrouvent également sur la frontière d'efficacité.

D'autre part, la CT considère que Mekinist® a une « ASMR III dans la stratégie thérapeutique » ce qui signifie qu'il apporte un progrès modéré par rapport à l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents définis par la CT.

Il semblerait ici que conformément à son guide méthodologique la CEESP ait retenu l'ensemble des comparateurs disposant de données au moment de l'évaluation y compris les traitements plus anciens sans qu'une faible utilisation en pratique courante soit bloquante à l'inclusion. La CT quant à elle, a retenu dans cet exemple les comparateurs répondant à la définition de CCP, autrement dit les médicaments qui disposaient d'une AMM dans l'indication évaluée, ayant déjà été évalués par la CT ou en cours d'évaluation, en considérant leur place dans la stratégie thérapeutique au moment de l'évaluation. L'importance de la place dans la stratégie thérapeutique se confirme dans sa conclusion

générale où elle mentionne uniquement les deux traitements de première intention disponibles au moment de l'évaluation.

Ce cas détaillé met bien en avant l'existence de différences dans le choix du comparateur en fonction du type d'évaluation. Comme cela a été identifié plus haut des similitudes existent dans les définitions du comparateur données par chacune des commissions et permettent de retenir des comparateurs communs. Néanmoins, chaque commission retient ses propres comparateurs (figure 14). Ceci pourrait s'expliquer par le type d'approche de chaque évaluation. L'évaluation médicale se base sur l'aspect clinique et la place dans la stratégie thérapeutique sans considération de prix alors la médico-économique centre son évaluation sur l'efficacité du produit et intègre un comparateur dès lors qu'il est susceptible d'avoir un coût pour la société.

Il serait alors pertinent de se questionner sur l'impact possible pour le CEPS de cette différence de choix dans sa fixation du prix du médicament.

En outre, on perçoit ici la difficulté que peuvent avoir les laboratoires à répondre aux exigences des deux commissions dans l'élaboration de leur dossier mais également les difficultés de compréhension et les interrogations possibles des observateurs externes face à des avis, qui pour un même médicament évalué, prennent des comparateurs différents.

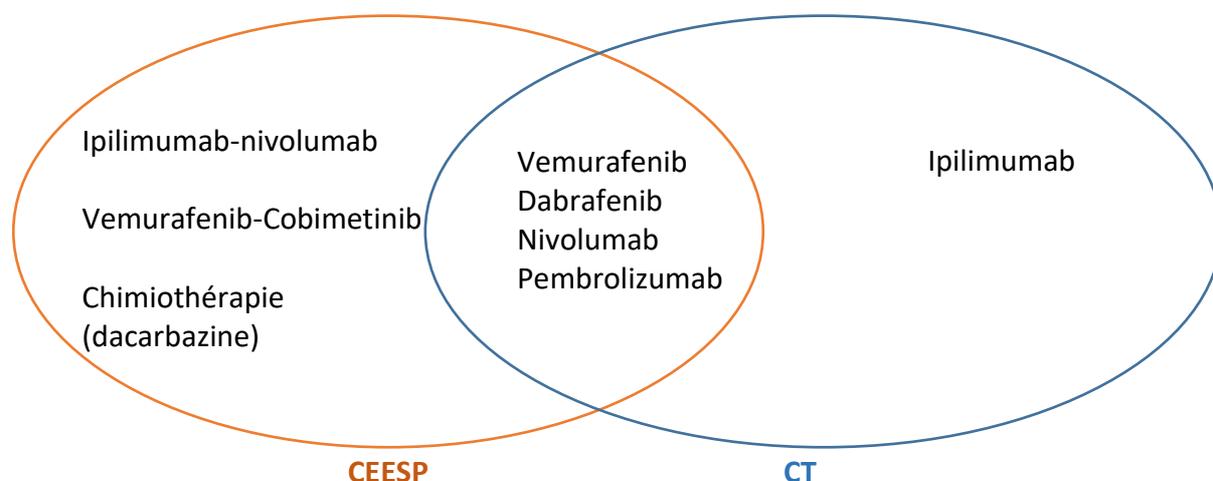


Figure 14 : Comparateurs de Mekinist® retenus par la CT et la CEESP

D'autre part, à titre de comparaison dans son évaluation du 22 février 2016 (50), l'IQWIG, en charge de l'évaluation technologique de santé en Allemagne, n'a retenu que le vémurafenib comme comparateur approprié (*appropriate comparator therapy ou ACT*).

Dans son avis du 22 juin 2016 (51) le NICE, en charge de l'évaluation technologique de santé au Royaume-Uni, a retenu les monothérapies dabrafenib et vemurafenib dans son analyse. Cet exemple nous montre à quel point le choix du comparateur peut être différent d'une commission à l'autre mais également d'un pays à l'autre.

D. Discussion-conclusion

Cette analyse rétrospective du choix des comparateurs dans les avis d'évaluation médicale et médico-économique par les Commissions de la Transparence et Evaluation Economique et de Santé Publique des 63 indications identifiées a montré que, entre 2014 et 2018, les produits ayant bénéficié de cette double évaluation, appartenaient à des aires thérapeutiques variées, dont la majoritaire était l'oncologie solide. Ceci s'explique probablement par le fait que l'évaluation médico-économique porte sur des produits susceptibles d'être innovants (revendiquant une ASMR I à III) et particulièrement coûteux (impact important sur les dépenses de l'assurance maladie), or les médicaments utilisés en oncologie répondent à ces critères. D'autre part, dans plus de 90 % des cas, les avis rendus correspondaient à des demandes d'inscription au remboursement (primo-inscriptions et extensions d'indications) avec une prédominance des demandes en 2014.

Concernant l'analyse des avis d'efficience, il en ressort que la CEESP suit bien les recommandations de son guide méthodologique et attend dans les analyses des industriels que soit présenté l'ensemble des alternatives envisageables (actuelles ou à venir) dont les données sont disponibles. Le statut AMM des comparateurs n'est pas systématiquement mentionné, ce qui montre que ce point n'est pas limitant pour la CEESP tant qu'il existe des données sur le comparateur. Enfin une faible utilisation en pratique courante n'est pas un frein pour l'inclusion d'un comparateur pour le CEESP.

On a relevé que près de 46 % des indications avaient reçu au moins une réserve et que dans près d'1/3 des indications le choix des comparateurs n'avait pas été jugé conforme. Dans cette analyse, environ 78% des indications ont fait l'objet de questions lors de l'échange

technique concernant le choix du comparateur. Ceci reflète la difficulté des laboratoires à cerner et combler les attentes de la CEESP et ce malgré un échange technique qui permet au SEESP de préciser ses attentes ou demander de clarifier les choix réalisés par l'industriel, sous forme de questions ou remarques, directement à destination du laboratoire. Les comparateurs retenus sont majoritairement des médicaments.

Concernant l'analyse des avis de transparence et plus particulièrement des comparateurs cliniquement pertinents retenus par cette commission, il a été mis en évidence que la CT appliquait en pratique sa définition du comparateur cliniquement pertinent. Les comparateurs sont présentés de façon claire, lisible et homogène entre les avis. Elle considère la plupart du temps des comparateurs médicamenteux ayant l'AMM comme cliniquement pertinents, bien que dans certains cas conformément à sa définition elle s'autorise le droit d'inclure des comparateurs non médicamenteux et des médicaments hors AMM recommandés en pratique ou bénéficiant d'une ATU. Il semblerait que la place du médicament dans la stratégie thérapeutique soit déterminante dans le choix du comparateur. Néanmoins l'étude a également souligné que les raisons d'inclusion ou de non-inclusion d'un comparateur sont souvent non précisées, ce qui en complexifie l'analyse des motifs.

L'analyse comparative réalisée a mis en évidence que pour plus de 75% des indications (76,5% à 88% suivant l'analyse) il y a des différences dans les comparateurs retenus entre la CT et la CEESP. Autrement dit, des comparateurs communs existent dans moins de 25% des indications (12% à 23,5% suivant l'analyse). Il est donc rare que les deux commissions adhèrent complètement à ce que chacune considère être un comparateur pertinent. En effet, le type d'approche basé sur la clinique et l'efficacité invite chaque commission à porter son regard sur des critères qui leur sont propres et aboutit la plupart du temps à l'ajout aux comparateurs communs, de comparateurs différents. Il semblerait également que des incohérences et des désaccords quant au statut du comparateur (présence d'une AMM ou non), son indication ou sa place dans la stratégie thérapeutique (jugée différente pour un même médicament entre les deux commissions), soient responsables de certaines différences observées. Enfin le champ dans lequel est défini le comparateur est important (indication de l'AMM, indication revendiquée, périmètre de remboursement...) puisque les

différences observées dans le choix des comparateurs entre les deux commissions sont en réalité souvent moindres qu'elles n'y paraissent.

Il est néanmoins difficile de dresser une conclusion générale de cette analyse notamment de par la difficulté de cerner précisément la conclusion de la CEESP en termes de choix des comparateurs dans chaque évaluation et l'interprétation possible de l'analyste.

En plus d'une variabilité inter-commission déjà relevée, il a été observé une variabilité intra-commission dans le choix des comparateurs (inclusion de comparateurs ayant un prix ou non pour la CEESP, inclusion d'un comparateur sans AMM pour la CT...) qui pourrait s'expliquer par le contexte propre à chaque évaluation mais peut-être aussi de par l'évolution des modalités d'évaluation entre 2014 et 2018 et le facteur humain (choix des experts, chef de projets, membres de la commission).

Ainsi, bien que le choix du comparateur se fonde en pratique courante sur les grands principes élaborés par chacune des commissions dans leur doctrine et guide méthodologique, l'évaluation ne semble pas pouvoir être reproduite à l'identique d'une indication à l'autre. Elle doit s'adapter au contexte de chaque évaluation et se prêter au regard de chaque commission.

Une analyse des comparateurs retenus par le CEPS pour la fixation du prix pour les médicaments ayant bénéficié d'une analyse médicale par la CT et médico-économique par la CEESP aurait été utile mais n'a pas été possible faute de données disponibles.

Dans son rapport d'activité annuel le CEPS fournit son rationnel de fixation des prix uniquement pour les nouveaux médicaments ayant obtenu une ASMR V et commercialisés en ville. Parmi les 53 médicaments de cette analyse, seul un figure dans une des annexes des rapports annuels disponibles entre 2014 et 2017. Aucune conclusion ne peut donc en être tirée, néanmoins l'exemple de Genvoya® est intéressant à relever ici. Dans son avis la Commission de la Transparence a considéré que les comparateurs pertinents de Genvoya® étaient les trithérapies à base de 2 INTI et 1 INI : Stribild®, Isentress®, Tivicay®, Triumeq®, les trithérapies à base de 2 INTI et 1 INNTI : Atripla®, Eviplera®, Sustiva®, Edurant®, les trithérapies à base de 2 INTI et 1 IP : Prezista®, Reyataz® et a octroyé une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Elle a positionné Genvoya® comme une alternative à Stribild® sur

la base de 2 études comparatives de phase III. Aucune autre étude comparative n'était disponible.

De son côté la CEESP a octroyé une réserve majeure pour absence de prise en compte de l'ensemble des comparateurs pertinents. Ainsi le prix doit être fixé de façon à entraîner une économie dans le coût de traitement pour cette indication qui devrait se traduire par un prix inférieur au comparateur le moins cher.

Le CEPS a fixé le prix de Genvoya® versus Triumeq® avec une décote de 5% qui était considéré comme un des comparateurs pertinents de la CT sans pour autant être le moins cher.

V. CONCLUSION

En France, face à des besoins de santé croissants et des contraintes financières en termes de dépenses allouées à la santé toujours plus fortes, la recherche d'une meilleure efficacité du système de santé a trouvé toute sa place. La mise en œuvre de l'évaluation médico-économique a permis d'ajouter un levier supplémentaire, par sa composante économique, à l'évaluation du médicament, auparavant limitée aux données cliniques, dans un objectif d'aide à la décision publique, pour une allocation raisonnée des budgets de santé.

Ainsi pour les produits jugés innovants et dont l'impact financier, en termes de dépenses pour l'assurance maladie est significatif, l'évaluation du médicament en vue de son remboursement est double, à la fois médicale par la Commission de la Transparence et médico-économique par la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique.

La fixation du prix et du taux de remboursement sont ensuite opérées respectivement par le Comité Economique et de Santé Publique (CEPS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui prennent appui sur les avis émis par les deux commissions avant d'en référer au ministre des solidarités et de la santé qui publiera au Journal Officiel sa décision finale.

De par les missions respectives des deux commissions, le raisonnement sur lequel se base l'évaluation est d'emblée nécessairement comparatif.

Comme il a été vu ci-dessus, le comparateur dans l'évaluation technologique du médicament tient une place importante et l'impact de ce choix est crucial aussi bien pour l'évaluation en elle-même que pour le CEPS, dans sa démarche puisque la fixation du prix y est directement liée.

Dès lors les deux commissions ont chacune défini, sous forme d'un guide méthodologique pour la CEESP ou d'une doctrine pour la CT, leurs attentes en termes de comparateurs ainsi que leurs recommandations à destination des laboratoires.

Il était alors légitime de se demander si les critères de choix étaient les mêmes entre les deux commissions et dans le cas contraire d'en étudier les différences mais également de porter un regard vers les pratiques européennes et internationales. Bien que des similitudes existent dans leur définition du comparateur pertinent, des différences dans leur approche ont été notées. A l'étranger, un consensus existe au sein des différentes agences

d'évaluation technologiques, sur la place qu'occupe le comparateur dans l'évaluation et, bien que des recommandations communes se développent de plus en plus dans un but d'évaluation collective, l'évaluation reste dépendante des politiques de santé de chaque pays et du contexte.

Pour pousser plus loin la réflexion, une analyse rétrospective des comparateurs retenus a été menée à partir des avis d'efficacité et de transparence des produits qui ont bénéficié d'une double évaluation entre 2014 et 2018 afin d'étudier et objectiver en pratique les modalités de choix des comparateurs retenus par chacune des commissions et si possible d'en dégager les critères et en comprendre les motivations. Cette analyse a mis en évidence des différences importantes dans les comparateurs retenus bien qu'une base soit souvent commune. L'évaluation médicale se base sur l'aspect clinique et la place du médicament évalué dans la stratégie thérapeutique sans considération de prix alors que l'évaluation médico-économique se centre sur l'efficacité du produit et considère un comparateur dès lors qu'il est susceptible d'avoir un coût pour la société.

Comme le suggérait déjà le rapport Polton (2) il serait pertinent d'envisager une plus grande coordination entre les deux commissions en favorisant un travail commun, par le biais de réunions et d'échanges entre les deux services (SEM et SEESP), pour des raisons de moyens humains notamment et de cohérence de jugement de la HAS (harmonisation des pratiques, par exemple sur le choix des comparateurs). Une des propositions du rapport repose sur l'idée que l'évaluation médico-économique prenne appui sur l'évaluation clinique notamment en ce qui concerne le choix des comparateurs. En effet pour les produits faisant l'objet d'une évaluation médico-économique, l'analyse critique des essais cliniques est double puisqu'elle est faite par les services de la HAS à la fois pour la CT et pour la CEESP.

Le rapport Polton reprend les propos du rapport de l'IGAS sur l'évaluation médico-économique qui estimait que « *la logique voudrait que l'évaluation de l'efficacité clinique précède l'évaluation de l'efficacité.* »

Le rapport Polton proposait également la question d'une fusion des deux commissions dans un objectif d'évaluation commune sous forme d'un même avis rendu en pointant toutefois le risque, déjà identifié par l'IGAS, de voir la dimension clinique prendre largement le dessus et dominer la dimension économique dans l'évaluation technologique du médicament.

Moins de 3 ans après la sortie du rapport Polton, le décret n° 2018-444 du 4 juin 2018 relatif à certaines commissions spécialisées de la Haute Autorité de Santé a été publié au Journal Officiel. Il définit les modalités d'organisation de la réunion de deux commissions spécialisées de la Haute Autorité (notamment CT-CEESP) en vue de rendre un avis conjoint sur l'évaluation d'un produit de santé. (52). Le Collège de la HAS a d'ailleurs adopté le 10 avril 2019, le règlement intérieur de la réunion de deux commissions réglementées (53).

Il serait dès lors intéressant de voir si la mise en pratique de cette évaluation conjointe pourrait conduire les deux commissions à travailler davantage ensemble dans un but d'harmonisation des modalités d'évaluation.

Ceci serait peut-être l'occasion de mieux comprendre les attentes de chacun en matière de comparateurs autour d'une réflexion commune dont la finalité serait une meilleure cohérence de l'évaluation par la HAS et une compréhension améliorée de la part des laboratoires mais également des professionnels de santé.

Quoi qu'il en soit des axes d'amélioration pour chacune des commissions sembleraient déjà utiles. En effet bien que la présentation des comparateurs dans les avis de CT soit plus claire, lisible et homogène entre les avis depuis quelques années, les raisons d'inclusion ou de non-inclusion des comparateurs restent trop souvent obscures, et en cela n'aident pas les laboratoires à comprendre les critères de choix pour mieux répondre dans leur dossier. Ceci complexifie également la bonne compréhension des professionnels de santé, qui s'appuient sur ces avis dans leur démarche de prescription, et ne comprennent pas toujours pourquoi un comparateur a été retenu ou non. Du côté médico-économique, l'objectif de la CEESP est de mener une analyse critique de l'efficacité du produit évalué au regard des données déposées par le laboratoire dans son dossier. Néanmoins Il serait pertinent de faire figurer dans les avis d'efficacité, un tableau de l'ensemble des comparateurs attendus par la CEESP dans le contexte de l'évaluation d'un produit, qui permettraient une meilleure clarté et compréhension. On note déjà, comme la CT, la volonté de la CEESP d'améliorer la lisibilité et la clarté de ses avis notamment grâce aux tableaux de synthèse et de réserves qui reprennent de façon claire et brève les principaux éléments à retenir mais ceci n'est pas systématique.

Enfin une meilleure transparence dans les modalités de fixation du prix, notamment en termes de critères de choix des comparateurs retenus par le CEPS, pourrait s'avérer très utile pour le payeur.

Ce travail apporte un éclairage sur la place du comparateur dans l'évaluation technologique du médicament en France et l'approche qui en est faite par les commissions, médicale et médico-économique. Il eut été intéressant de consulter les différents acteurs de l'évaluation technologique du médicament à savoir les laboratoires, la CEESP, la CT et le CEPS et comparer leurs points de vue en matière de choix du comparateur dans l'évaluation et pourquoi pas lancer le débat autour des axes d'amélioration possibles.

La question des comparateurs dans l'évaluation des dispositifs médicaux reste également en suspens à ce jour et il pourrait s'avérer utile de poursuivre ce travail en axant l'analyse sur les choix des comparateurs retenus dans les avis de la CT et de la CNEDIMTS (Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé).

BIBLIOGRAPHIE

1. LEEM, Les entreprises du médicament. (page consultée le 15/12/2018). Accès au marché, [en ligne]. <https://www.leem.org/acces-au-marche>
2. Polton. D (page consultée le 15/12/2018). Rapport sur les modalités d'évaluation des médicaments, [en ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf
3. Code de la Sécurité Sociale. Article L 162-17 (version en vigueur au 1 mars 2019)
4. Code de la Santé Publique. Article L 5123-2 (version en vigueur au 25 décembre 2013)
5. Cour des comptes. (page consultée le 15/12/2018). La Sécurité Sociale, rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale septembre 2017, [en ligne]. https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017_1.pdf
6. Data.gouv.fr (page consultée le 15/12/2018). Haute Autorité de Santé, [en ligne]. <https://www.data.gouv.fr/fr/organizations/haute-autorite-de-sante-has>
7. HAS, Haute Autorité de Santé. (page consultée le 15/12/2018). Missions de la HAS, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has
8. Code de la Sécurité Sociale. Article L161-37 et suivants (version en vigueur au 1 avril 2018)
9. HAS, Haute Autorité de Santé. (page consultée le 15/12/2018). Le Collège de la HAS, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_634780/fr/le-college-de-la-has
10. Code de la Sécurité Sociale. Article R163-15 (version en vigueur au 11 mars 2019)
11. HAS, Haute Autorité de Santé. (page consultée le 19/12/2018). Règlement intérieur de la commission de la transparence, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf
12. Code de la Sécurité Sociale. Article R163-3 (version en vigueur au 1 janvier 2005)
13. Le Pen. C, Levy. P. L'évaluation Médico-Economique, Concepts et méthodes 2018 : http://www.ces-asso.org/sites/default/files/levaluation_medico-economique_levy_et_le_pen.pdf
14. Sécurité sociale (page consultée le 19/12/2018). Innovation et système de santé : document de travail du HCAAM : l'évaluation médico-économique, [en ligne]. <http://www.securite-sociale.fr/Innovations-et-systeme-de-sante-documents-de-travail-du-HCAAM?type=pro>
15. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé (version initiale)
16. Code de la Sécurité Sociale. Article R. 161-71-1 (version en vigueur au 7 juin 2018)
17. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2018-444 du 4 juin 2018 relatif à certaines commissions spécialisées de la Haute Autorité de santé (version initiale)
18. Has, Haute Autorité de Santé. (page consultée le 21/12/2019). La Commission d'Évaluation et de Santé Publique (CEESP), [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/quest-ce_que_la_ceesp-brochure2clics_2012-11-22_10-13-34_631.pdf
19. HAS, Haute Autorité de Santé. (page consultée le 19/12/2018). Règlement intérieur de la commission évaluation et de santé publique, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/reglement_interieur_ceesp.pdf

20. IGAS, Inspection Générale des Affaires Sociales. (page consultée le 21/12/2019). Evaluation médico-économique en santé 2014, [en ligne]. http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf
21. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 19/12/2018). La fixation des prix et du taux de remboursement, [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
22. Code de la Sécurité Sociale. Article R322-2 (version en vigueur au 1 janvier 2016)
23. Code de la Sécurité Sociale. Article L163-10_1 (version en vigueur au 1 janvier 2016)
24. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 20/12/2018). Le Comité Economique et de Santé Publique (CEPS), [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
25. Code de la sécurité sociale. Article L162-17-3 (version en vigueur au 28 janvier 2016)
26. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consulté le 20/12/2018). Signature d'un nouvel accord cadre entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les industries du médicament, [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/signature-d-un-nouvel-accord-cadre-entre-le-comite-economique-des-produits-de>
27. LEEM, les entreprises du médicament. (page consultée le 26/12/2018). Qui fixe les prix des médicaments en France ?, [en ligne]. <https://www.leem.org/qui-fixe-les-prix-des-medicaments-en-France>
28. Code de la sécurité sociale. Article L162-22-7 (version en vigueur au 1 janvier 2018)
29. AMELI, assurance maladie en ligne. (page consultée le 26/12/2018). Nouvelle gestion de la liste en sus des spécialités pharmaceutiques 2016, [en ligne]. <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/24619/document/nouvelle-gestion-liste-en-sus-assurance-maladie.pdf>
30. Journal Officiel de la République Française. 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 (version initiale)
31. WHO, World Health Organization. (page consultée le 26/12/2018). Health technology assessment, [en ligne]. https://www.who.int/medical_devices/assessment/en/
32. EMA, European Medicine Agency. (page consultée le 27/12/2018). Health technology assessment bodies, [en ligne]. <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/health-technology-assessment-bodies>
33. CEDIT.APHP, Comité d'Évaluation des Produits de Santé. Assistance Hôpitaux Publique de Paris. (page consultée le 27/12/2018) Evaluation des Technologies de Santé en milieu hospitalier : « Hospital-Based HTA », [en ligne]. <http://cedit.aphp.fr/hospital-based-hta-levaluation-de-technologies-de-sante-a-lhopital/>
34. HAS, Haute Autorité de Santé. (page consultée le 27/12/2018). Evaluation des médicaments. Doctrine de la Commission de la Transparence. Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. Septembre 2018, [en ligne]. <https://www.has->

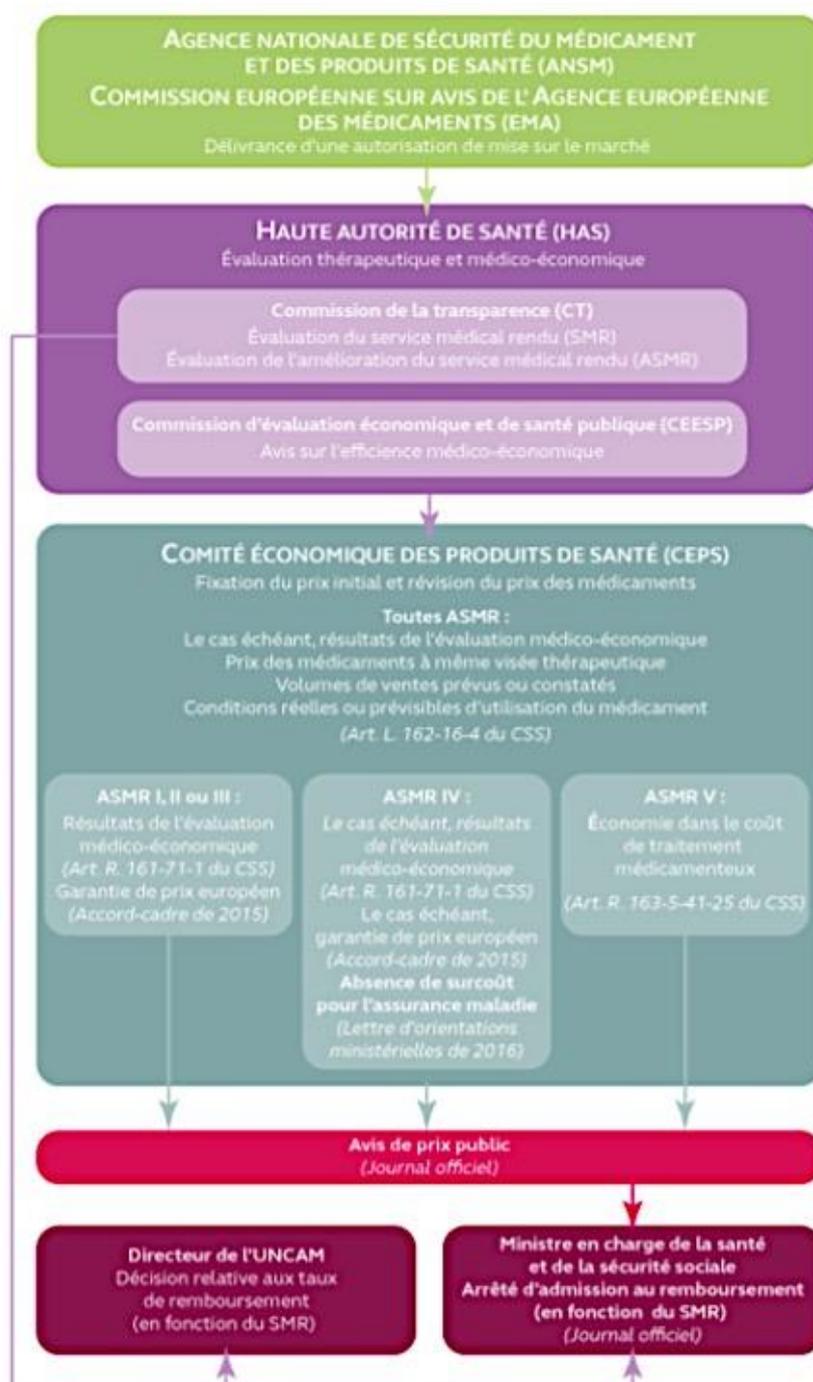
- [sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf)
35. HAS, Haute Autorité de la Santé. (page consultée le 27/12/2018). Guide méthodologique. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique de la HAS. Octobre 2011, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
 36. HAS, Haute Autorité de la Santé. (page consultée le 27/12/2018). Guide méthodologique. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Octobre 2011, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique_choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has.pdf
 37. HAS, Haute Autorité de la Santé. (page consultée le 27/12/2018). Notice utilisateurs. Format du rapport technique, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2639155/fr/format-du-rapport-technique
 38. CEPS, Comité Economique des Produits de Santé. (page consultée le 03/05/19). Rapport d'activité 2017, [en ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf
 39. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 03/05/2019). Lettre d'orientation ministérielle du 17 août 2016, [en ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf
 40. APICCS, Association des Pharmaciens de l'Industrie et du Club de la Communication Santé. (page consultée le 03/05/2019). Evaluation médico- économique, avis d'efficience de la CEESP, arbitrage du CEPS, impact sur la fixation du prix. [en ligne]. http://www.apiccs.com/media/documents/33/evaluation_médico_éco_api_sept_2014.pdf
 41. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 03/05/2019). Lettre d'orientation ministérielle du 04 février 2019, [en ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre_d_orientation_ministerielle_du_4_fevrier_2019.pdf
 42. HAS, Haute Autorité de Santé. (page consultée le 30/12/2018). Point sur l'évaluation des technologies de santé au niveau européen développée au sein d'EUnethTA, l'European network for health technology assessment, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/dossier_de_presse_hta_seed_eunethta.pdf
 43. EUnethTA, European network for health technology assessment. (page consultée le 30/12/2018) Guidelines. Comparators & comparisons. Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of the current policies and best practice recommendations.2015, [en ligne]. https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Criteria_WP7-SG3-GL-choice_of_comparator_amend2015.pdf
 44. Parlement Européen. (page consultée le 24/04/2019). Textes adoptés, édition provisoire. Evaluations des technologies de la Santé, [en ligne]. http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0120_FR.html?redirect
 45. Australian Government. Department of Health. Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Version 5.0. September 2016, [en ligne].

<https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>

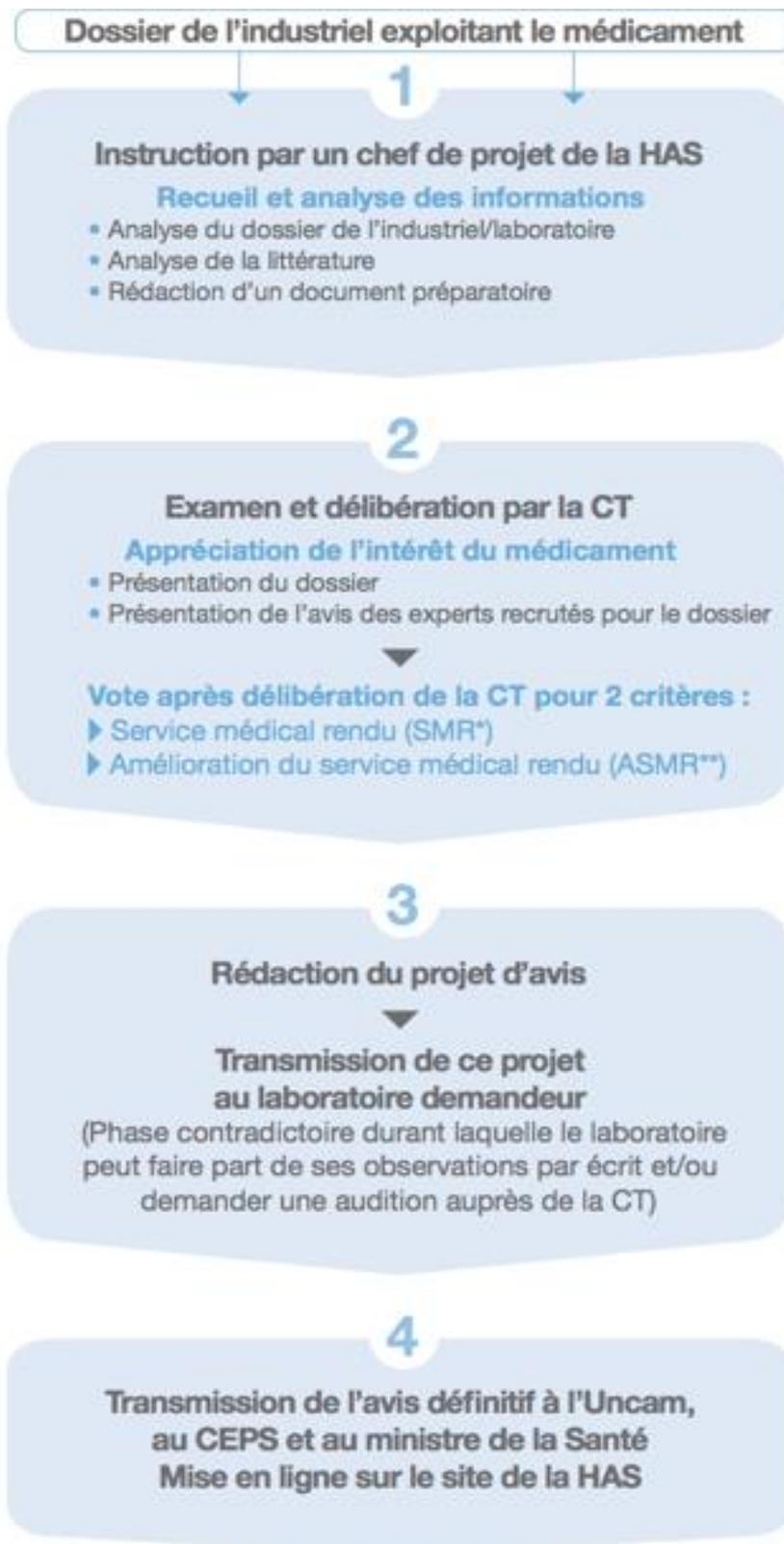
46. Nicola A, Stuart R W, Lawrence L, Sam S. Health Technology Assessment (HTA) case studies: factors influencing divergent HTA reimbursement recommendations in Australia, Canada, England, and Scotland. *Value in Health*. 2017 ; 20(3):320–328
47. Berdaï D, Hotton JM, Lechat P et al. Les comparateurs (médicamenteux et non médicamenteux) pour l'autorisation de mise sur le marché, pour la santé publique, pour les payeurs et au niveau européen. *Thérapie*. 2010 ; 65(4) : 323-328
48. Wang T, McAuslane N, Liberti L et al. Building Synergy between Regulatory and HTA Agencies beyond Processes and Procedures—Can We Effectively Align the Evidentiary Requirements? A Survey of Stakeholder Perceptions. *Value in Health*. 2018 ; 21(6) : 707-714.
49. CES ASSOC, Collège des Economiste de la Santé. (page consultée le 05/03/2019). Bilan des avis d'efficience rendus au 31 juillet 2015 – focus sur les aspects méthodologiques, [en ligne]. http://www.ces-asso.org/sites/default/files/midy_raimond_sambuc_rumeau-pichon.pdf
50. IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (page consultée le 10/03/2019). [A16-05] Dabrafenib/trametinib - Addendum to Commissions A15-39 and A15-40, [en ligne]. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-05-dabrafenib-trametinib-addendum-to-commissions-a15-39-and-a15-40.7211.html>
51. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. (page consultée le 05/03/2019). Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma, [en ligne]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396>
52. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2018-444 du 4 juin 2018 relatif à certaines commissions spécialisées de la Haute Autorité de santé (version en vigueur au 15 mai 2019)
53. HAS, Haute Autorité de Santé. (page consultée le 15/04/2019). Décision n° 2019.0068/DC/SJ du 10 avril 2019 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption du règlement intérieur de la réunion de deux commissions en application de l'article L. 161-41 du code de la sécurité sociale, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2965748/fr/decision-n-2019-0068/dc/sj-du-10-avril-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-du-reglement-interieur-de-la-reunion-de-deux-commissions-en-application-de-l-article-l-161-41-du-code-de-la-securite-sociale

ANNEXES

Annexe 1 : La fixation du prix des médicaments en France (source : Cours des Comptes – rapport sécurité sociale 2017)



**Annexe 2: Processus d'évaluation du médicament par la Commission de la
Transparence (source : HAS)**



Annexe 3 : Chapitre "comparateurs cliniquement pertinents" dossier type inscription et extension d'indication (source HAS-Commission de la Transparence)

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Classification ATC

Indiquer l'année de la classification utilisée et le libellé correspondant à chacun des niveaux.

07.2 Comparateurs

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

Les comparateurs mentionnés peuvent ne pas être pris en charge, dans ce cas, il convient de bien le spécifier. Inclure les médicaments utilisés hors AMM dans le tableau s'ils répondent à la définition d'un CCP en référant les éléments de justification (données biblio/recommandations...).

7.2.1 Médicaments

Selon le comparateur, seules les mentions pertinentes seront conservées.

Selon le contexte, la notion de classe peut être privilégiée, elles peuvent être simplement listées avec l'appréciation globale de la Commission.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT⁺ identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non

*classe pharmaco-thérapeutique

+/- autres comparateurs si nécessaire avec commentaires et bémols quant à leur pertinence / périmètre comparable.

7.2.2 Comparateurs non médicamenteux

(Soins de support, abstention thérapeutique, prévention, technologie de santé...)

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

Ou

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

Annexe 4 : Recommandations européennes sur le choix du comparateur pour l'évaluation technologique de santé (source : EuneTHA Guidelines)

Recommendations

Recommendations on the choice of the most appropriate comparator depend on the specific assessment question in any REA. The recommendations below assume that the assessment question is to establish the relative effectiveness of a health technology compared with routine clinical care, the most used, or what would be replaced by the introduction of that new technology.

Recommendation 1

Under ideal circumstances the comparator for a REA applicable across European countries should be the reference treatment according to up to date high-quality clinical practice guidelines at European or international level with good quality evidence on the efficacy and safety profile from published scientific literature, and with an EU marketing authorisation or another form of recognised regulatory approval for the respective indication and line of treatment.

Recommendation 2

Where there is no European-wide agreed reference comparator

- evidence needs to be available that the chosen comparator intervention is routinely used in clinical practice (Recommendation 3)
- the comparator intervention is validated for the respective clinical indication/population and evidence is available (Recommendation 4)

Recommendation 3

Evidence that the intervention is used in routine clinical care could come, in order of preference, from:

- National reimbursement lists if available
- Prescription statistics (if appropriate)
- Market surveys
- Discussion with clinical specialists and patient organisations
- Registries
- Validated clinical protocols
- If the above are not available: Internet searches, in particular patient and professional websites

Recommendation 4

The choice of comparator should be supported by evidence on its efficacy and safety profile described in published medical literature, and based on randomised controlled trials, pragmatic trials or good quality observational studies.

Recommendation 5

Where the comparator is a pharmaceutical, it has to be optimally dosed or scheduled in line with its marketing authorization or high-quality clinical practice guidelines.

Where the comparator is not a pharmaceutical, it should be used according to evidence based methodology and its instructions for use.

Recommendation 6

Where patient subpopulations are considered, for example according to disease severity, lines of treatment, stages of disease or genetic characteristics, additional comparators may need to be included and should be clearly identified.

Recommendation 7

The most appropriate comparators for an assessment should be identified before the assessment begins or in the early phase of an assessment.

Annexe 5 : Critères d'inscription sur la "liste en sus" (source : améli.fr)

► Afin d'inscrire une indication thérapeutique sur la liste en sus, l'ensemble des 4 conditions ci-dessous doit être rempli :

- 1 L'administration est majoritaire au cours d'une hospitalisation.
- 2 Le niveau de service médical rendu doit être majeur ou important :

Niveau de SMR de l'avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS	
Majeur et important	Inscription
Modéré, faible et insuffisant	Non inscription

- 3 Le niveau d'amélioration du service médical rendu doit être majeur(I), important(II) ou modéré(III). Il peut être mineur(IV) si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. Il peut être mineur(IV) ou absent(V) lorsque les comparateurs sont déjà inscrits sur la liste en sus.

Niveau d'ASMR	Analyse du comparateur		
	Le comparateur est financé en sus	Le comparateur est financé via les GHS	Absence de comparateur
ASMR I, II et III	Inscription		
ASMR IV	Inscription	Non inscription	Inscription si intérêt de Santé Publique
ASMR V	Inscription	Non inscription	Non inscription

- 4 Le coût moyen estimé de traitement n'est pas compatible avec les tarifs des séjours concernés : le coût est supérieur à 30% du tarif de prestation.

► Afin de radier une indication thérapeutique de la liste en sus, l'une des conditions ci-dessous doit être remplie :

- Une des conditions définies pour l'inscription n'est plus respectée.
- La prescription est concentrée à plus de 80% dans les GHS concernés.
- L'indication entraîne des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie.

Sur la base de ces conditions, toutes les indications thérapeutiques des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus susceptibles d'être radiées en 2016 ont été réévaluées par la Commission de la transparence de la HAS au cours de l'année 2015/2016.

La décision de la radiation d'une indication thérapeutique est formalisée par la publication au Journal Officiel de l'arrêté de radiation de la dite indication thérapeutique.

Annexe 6 : Observations générales sur le choix des comparateurs retenus par la CT et la CEESP

CEESP	CT
DCI (certaines exceptions : vaccins, anti-hémophiliques...)	Nom de marque (y compris pour les BS) « et ses génériques » le cas échéant
DCI, stratégie, comparateur composite, classe thérapeutique	Spécialité Stratégie (VHC)
Séquences, fréquences, durées de traitement	Durées de traitement (VHC)
Placebo, absence de traitement ou abstention thérapeutique = alternatives possibles	Non reconnus comme CCP
Non prise en compte de l'objectif thérapeutique	Prise en compte de l'objectif thérapeutique
Chimiothérapie = traitement de référence	Existence de nouveaux traitements plus de place dans la stratégie thérapeutique
Définition dans le périmètre de remboursement revendiqué	Définition dans le périmètre de remboursement revendiqué, octroyé ou AMM
Standardisation des avis	Tableaux des CCP

Titre : Le comparateur dans l'évaluation technologique du médicament : deux évaluations, deux approches ?

Résumé :

En France, dans un contexte d'innovation croissante et, dans le même temps, de réduction des dépenses de santé, l'accès au marché d'un médicament ayant l'AMM repose sur son évaluation technologique par la Haute Autorité de Santé (HAS). Pour les médicaments revendiquant un progrès thérapeutique notable et un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie obligatoire l'évaluation est double : médicale par la Commission de la Transparence (CT) et médico-économique par la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP), dans un objectif commun d'aide à la décision publique. Le principe de l'évaluation repose sur une comparaison aux alternatives existantes ; le choix du comparateur est donc déterminant dans l'accès au marché des médicaments et a un impact important sur la fixation du prix par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Ce choix repose sur des recommandations et des critères établis par chacune des commissions. Une étude rétrospective des comparateurs retenus par chacune des deux commissions de la HAS a été menée à partir de leurs avis pour les médicaments qui ont bénéficié d'une double évaluation, entre 2014 et 2018, afin d'objectiver les méthodes utilisées en pratique pour la sélection des comparateurs et, si possible, d'en dégager les critères et en comprendre les motivations. Cette étude a mis en évidence des différences importantes dans les comparateurs retenus par les deux commissions. Ainsi selon le type d'évaluation, médicale ou médico-économique, découle une approche partiellement différente de la notion de comparateur.

Title : The comparator in the health technology assessment : two assessments, two approaches ?

Abstract :

In France, in a context of growing innovation and by the same time, reduction of health expenditures, market access of drugs with marketing authorization is based on their technology assessment by the French National Authority for Health (HAS). For drugs claiming a significant therapeutic progress and a significant impact on national health insurance expenditures, the assessment is twofold : medical by the Transparency Committee (CT) and medico-economic by the Economic and Public Health Committee (CEESP) aiming in common to support public decision-making. The basis of this assessment is supported by a comparison with existing alternatives. Therefore, the choice of the comparator is decisive for market access of medicinal products and can have a significant impact on pricing decision by the Economic Committee for Health Products (CEPS). This choice is guided by recommendations and criteria drawn up by each committee. A retrospective study of the comparators selected by the two committees was conducted, based on their respective opinions for drugs that benefit from a twofold assessment between 2014 and 2018. The aim was to highlight the effective selection method of the relevant comparators chosen by each committee and, if possible, identify criteria and reasons for these choices. This study revealed significant differences in the type of comparators selected by the two committees. Thus, according to the type of assessment, medical or medico-economic, the concept of comparator and its definition is partly different.

Discipline : Médico-économie - Evaluation du médicament

Mots clés : Accès au Marché ; Comparateurs ; Evaluation Technologique de Santé ; Médicament ; Commissions ; Avis

Haute Autorité de Santé, 93210 Saint-Denis, France