



HAL
open science

L'évaluation du médicament : évaluation comparative de la HAS (France) et du NICE (Royaume-Uni), cas des antinéoplasiques entre 2015 et 2019

Jean-Baptiste Trouiller

► To cite this version:

Jean-Baptiste Trouiller. L'évaluation du médicament : évaluation comparative de la HAS (France) et du NICE (Royaume-Uni), cas des antinéoplasiques entre 2015 et 2019. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03050100

HAL Id: dumas-03050100

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03050100>

Submitted on 10 Dec 2020

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT :
ÉVALUATION COMPARATIVE DE LA HAS (FRANCE) ET DU
NICE (ROYAUME-UNI), CAS DES ANTINÉOPLASIQUES ENTRE
2015 ET 2019**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Jean-Baptiste TROUILLER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 27/11/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Pr. Benoît Allenet, PharmD, PhD, PH-PU (CHU et Université Grenoble-Alpes)

Membres :

Monsieur le Dr. Patrice Trouiller (directeur de thèse), PharmD, MPhil

Madame le Dr. Dominique Charléty, PharmD, PH (CHU Grenoble-Alpes)

Monsieur le Pr. Robert Launois, PhD, président de REES France

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2020 - 2021

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emérite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
CDD	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS
PU Emerite	WOUESSIDDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maitre de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR: Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 14/09/2020

Remerciements

Je tiens à adresser mes remerciements sincères aux membres du jury,

Monsieur le Pr. Benoît Allenet, pour me faire l'honneur de présider cette thèse,

Monsieur le Dr. Patrice Trouiller, pour avoir accepté la direction de cette thèse et m'avoir accompagné et conseillé tout au long de sa réalisation,

Madame le Dr. Dominique Charléty, pour avoir accepté d'être membre de ce jury et d'avoir relu ce travail,

Monsieur le Pr. Robert Launois, pour avoir accepté d'être membre de ce jury et m'avoir tant appris du domaine passionnant qu'est l'économie de la santé.

Je remercie aussi mes parents, ma sœur, mon frère, ma tante Anne, pour m'avoir accompagné et aidé pendant la réalisation de ce travail, et tous mes amis pour leur soutien.

Avant-propos

De l'économie de la santé à l'évaluation du médicament

En 1963, le futur prix Nobel d'économie Kenneth Arrow publie « *Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care* » (1). Cet article est considéré comme l'un des actes fondateurs de l'économie de la santé. L'importance de cette discipline n'a fait que grandir depuis cette date et son influence sur l'organisation de nos sociétés est aujourd'hui considérable, en étant au cœur des débats sur la pérennité des systèmes de protection sociale, de leur efficacité et équité, ou de la valeur que nous accordons à la santé.

Les spécificités du marché des soins

Les particularités du marché de la santé, mises en évidence par Kenneth Arrow, sont nombreuses et empêchent une analyse économique traditionnelle à travers les seuls critères de l'offre et de la demande que l'on observerait dans un marché parfait.

Alors que l'air ou l'éclairage public peuvent être considérés comme des biens collectifs, dans le sens où leur consommation par un individu ne réduit pas la consommation disponible pour les autres et qu'il est impossible de faire payer pour leur accès, un bien de santé emprunte ses attributs tant aux biens collectifs que privés. La vaccination par exemple, est un bien privé, divisible et échangeable contre un prix, mais génère des bénéfices pour la collectivité lorsque le taux de vaccination optimal est atteint et protège l'ensemble de la population. L'Etat a donc intérêt à inciter à la vaccination pour que toute la société profite de cette externalité positive. Le tabagisme passif est un autre exemple, avec cette fois des externalités néfastes pour la santé de la collectivité. A bien des égards, le bien de santé peut être considéré comme un bien mixte.

Le marché de la santé est aussi marqué par l'incertitude, tant sur notre état de santé présent et futur que sur notre réponse à un traitement, et par l'asymétrie d'information, entre patients et médecins notamment. Des solutions sont alors mises en place à différents niveaux (*numerus clausus*, nombreuses années d'études, qualification garantie par l'État, déontologie) pour garantir une confiance entre le patient et le fournisseur de soins. Néanmoins, ces barrières à l'entrée empêchent alors les mécanismes d'ajustement attendus dans un marché classique, en entraînant des monopoles d'exercice ne favorisant pas la concurrence, ni l'innovation thérapeutique (dont souffrent les maladies rares (2) et négligées (3)).

Un marché de l'assurance difficile à mettre en place

L'imprévisibilité des dépenses médicales, couplée à une aversion au risque propre à chaque individu, entraînent naturellement une demande d'assurance. Mais comme le montre Akerlov (4), un marché assurantiel ne peut exister en présence d'asymétrie d'information, on parle d' « anti-sélection » :

- Le risque maladie de chaque individu n'étant pas (entièrement) connu par les assureurs, ces derniers définiront le montant de leur prime de manière à prendre en compte le risque de l'ensemble de la population (que nous répartirons en deux catégories : les hauts risques et les bas risques), et fixeront une prime de contrat moyenne
- Cette prime moyenne allant à l'encontre de l'intérêt des bas risques, seuls les hauts risques y souscriront
- L'ensemble des assurés ayant un risque plus élevé que la moyenne de la population, les assurances augmentent leurs primes, incitant alors les individus ayant un risque moins élevé à partir, et conduisant inévitablement les

assurances à n'assurer que les plus gros risques, avant de définitivement se retirer du marché.

Inversement, l'asymétrie d'information peut conduire à des stratégies d'écrémage de la part des assureurs privés, qui chercheront à ne sélectionner que les bas risques (5). Les individus déjà malades se verront alors proposer des contrats à primes élevées, ou pas de contrat du tout. Dans le même temps, les individus à risque faible auront intérêt à justifier de leur bon état de santé pour bénéficier de primes basses, accentuant une révélation de l'information visant à exclure les individus à risques.

Pour répondre à ces perturbations, des solutions existent. La segmentation de la population par exemple, observée aux Etats-Unis, consiste à assurer publiquement les groupes d'individus à haut risque, les retraités via *Medicare* et les plus démunis via *Medicaid*, leur évitant (en théorie) d'être victime d'écrémage. Dans le même temps, une population plus homogène se trouve sur le marché de l'assurance, limitant les risques d'anti-sélection.

Une autre solution (qui est le schéma historique de la médecine monastique mis en place dans les corporations dès le Moyen Âge et élargi au XIXe siècle), majoritairement répandue dans les sociétés européennes, consiste à rendre **l'assurance santé obligatoire** à l'ensemble de la population. Les individus n'ayant plus la possibilité de rompre leur contrat dès qu'ils s'estiment en-dessous du risque moyen, et l'assurance ne pouvant plus évincer les hauts risques, le système d'assurance est viable.

Deux modèles se sont imposés et sont aujourd'hui à l'origine de la majorité des systèmes de soin des pays industrialisés : le modèle bismarckien et le modèle beveridgien.

Le modèle bismarckien

Nommé après le chancelier allemand Otto von Bismarck qui a mis en place des systèmes de protection sociale en Allemagne à la fin du XIXème siècle, ce modèle suit une logique assurantielle. Ce sont essentiellement les travailleurs qui participent au financement à travers les cotisations sociales, qui ne sont pas proportionnelles au risque maladie mais aux salaires. La solidarité interprofessionnelle est la base du système (comme dans les anciennes corporations de métiers), et les partenaires sociaux sont chargés de sa gestion. Le modèle bismarckien est à l'origine des systèmes de soin de pays comme l'Allemagne évidemment, mais aussi les Pays-Bas, la Belgique ou la Suisse.

Le modèle beveridgien

Nommé après l'économiste William Beveridge qui a proposé une refonte du système de soin britannique au milieu du XXème siècle, ce modèle suit une logique assistancielle. Ses principes reposent sur les 3 « U » :

- Universalité de la protection : l'ensemble de la population est couverte
- Uniformité des prestations : la protection fournie est égalitaire et ne dépend pas du salaire des individus
- Unité dans la gestion : le gouvernement gère le système

Les soins sont financés par les impôts, au même titre que les fonctions régaliennes de l'État ou les bibliothèques publiques. La solidarité nationale est la base du système. On retrouve ce modèle au Royaume-Uni évidemment, mais aussi dans les pays scandinaves, et à Cuba, qui constitue l'application la plus « pure » du modèle beveridgien via un contrôle total de l'Etat (6).

Dans beaucoup de pays, le système de santé emprunte des composantes aux deux modèles. La France est le parfait exemple de système mixte. Fondé sur une logique assurantielle via les cotisations salariales, la part du financement par l'impôt grandit année après année (2% en 1980 contre 30% aujourd'hui, essentiellement via la Contribution Sociale Généralisée (CSG)). On retrouve aussi dans ce système le principe d'universalité, avec la création en 2000 de la Couverture Maladie Universelle (CMU) dans le but de garantir la couverture de l'ensemble de la population.

Le défi de la pérennité des systèmes de soin

Quelque soit le pays, le plus gros défi d'une assurance maladie obligatoire est de garantir sa pérennité. L'origine de cette difficulté provient de sa structure de financement : ses recettes sont assises sur la croissance économique, alors que ses dépenses en sont indépendantes. Or, pour de multiples raisons (vieillesse de la population, avancée technologique, politiques de santé publique, entre autres), les dépenses de santé augmentent plus vite que la croissance. En résulte un déséquilibre structurel et un déficit difficile à contrôler.

Face à ce constat, les gouvernements ont été forcés de réagir. Etant difficile politiquement de jouer sur les recettes, ce qui impliquerait d'augmenter les prélèvements de manière importante chaque année, ou d'élargir l'assiette à d'autres sources de financement, des actions diverses ont été mises en place pour limiter la croissance des dépenses. L'une des plus répandues dans les pays européens, entre autres, est d'instaurer une **évaluation des produits de santé** candidatant pour une prise en charge par la collectivité. Cette évaluation servira aussi de base pour la négociation du prix final de tout nouveau traitement.

Qu'il s'agisse du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) au Royaume-Uni (1999), de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France (2004), de l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) en Allemagne (2004), ou encore de l'*Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) en Italie (2004), une à une, des agences d'évaluation, appelées agences de *Health Technology Assessment* (agences HTA, c'est-à-dire d'évaluation des technologies médicales, produits et pratiques de santé (7)), se sont créées dans les pays industrialisés pour répondre à ce besoin d'évaluer les traitements pour permettre une décision éclairée. A quelques exceptions près, les agences ont aussi intégré la composante économique dans l'évaluation médicale. Le poids de ce critère dans la prise de décision et le niveau de preuves demandé diffèrent selon les pays, mais leur importance grandissante est un élément commun à tous les pays industrialisés.

L'apport grandissant de l'évaluation médico-économique

Dans une situation de ressources limitées, l'ambition de l'évaluation médico-économique est simple : prendre en compte le coût associé au bénéfice clinique du médicament, et évaluer son **efficience**, que l'on pourrait assimiler à la « rentabilité » du produit de santé, pour orienter la décision publique. Alors que le budget des systèmes de santé n'est pas extensible, ce critère d'efficience permet de sélectionner (et de prendre en charge) les technologies les plus « rentables » pour la société dans son ensemble.

Ce principe d'efficience ne se limite pas à des composantes financières, puisque les bénéfices du traitement s'expriment très souvent en gain non monétaire (en année de vie ou en qualité de vie). On évalue l'apport en santé d'un traitement, au regard de son coût.

Enfin, l'évaluation médico-économique n'a pas nécessairement vocation à diminuer les dépenses de soins, mais plutôt à rendre le système plus efficient en optimisant ses dépenses. L'idée sous-jacente est de répartir le budget, fixe, alloué à la santé dans les traitements apportant le plus de bénéfice clinique à l'ensemble de la société.

A visée réglementaire ou économique : deux processus d'évaluation bien distincts

Durant son parcours, le médicament va être évalué par différents acteurs ayant différents objectifs.

L'autorisation de mise sur le marché

Une fois les phases d'évaluations précliniques et cliniques terminées, le médicament passe un premier examen pour obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il est, dans les pays de l'Union Européenne, évalué par les agences nationales de régulation du pays dans lequel le fabricant souhaite commercialiser son médicament (procédure nationale, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle) ou par l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency, EMA*) dans le cas d'une procédure centralisée lorsque le fabricant souhaite une commercialisation dans tous les Etats de l'Union Européenne, ou lorsque le médicament appartient à des champs spécifiques (dérivé des biotechnologies, traitement des maladies virales, des cancers, ou encore du diabète). Les critères d'octroi d'une AMM sont la qualité, l'efficacité et la sécurité. Un rapport bénéfice/risque favorable donnera au fabricant le droit de mettre son traitement sur le marché. Il s'agit ici de répondre à la question « le médicament marche-t-il ? ».

Le remboursement et la négociation du prix

Une fois l'AMM obtenue, le laboratoire est en droit de vendre son traitement à un prix libre s'il ne sollicite pas de prise en charge par la collectivité. Dans le cas contraire, il devra soumettre un dossier à l'agence HTA du pays dans lequel il demande le remboursement et désire négocier le prix. Contrairement à l'AMM, aucune « agence HTA européenne » n'existe, les enjeux économiques et sociaux restant de la compétence de chaque pays de l'Union. Les critères d'octroi du remboursement sont souvent bien différents de ceux de l'AMM, on note entre autres la prise en compte de considérations économiques et sociales, à travers la recherche d'efficience, ou encore la comparaison de la stratégie évaluée avec les pratiques de routine. On répond ici à la question « le médicament apporte-t-il de la valeur à la société ? ». L'apport pouvant être clinique, économique et social.

Il n'est donc pas inhabituel que des traitements dont le rapport bénéfice/risque est favorable se voient refuser, totalement ou partiellement, une prise en charge par la collectivité.

Il n'est pas non plus inhabituel que des traitements soient remboursés dans un pays et pas dans un autre, les circonstances économiques étant très variables entre les pays et très influentes sur la décision de l'agence HTA. Chaque agence HTA ne juge pas non plus les nouvelles stratégies selon les mêmes critères. Alors que certaines offrent une place prépondérante à l'analyse médico-économique, comme le NICE, d'autres se contentent d'une évaluation clinique, comme l'IQWiG en Allemagne. Il en résulte des décisions diverses et un paysage de remboursement et de prix varié, au sein même de pays d'un même continent.

Le remboursement, dernière étape garantissant l'accès aux soins aux antinéoplasiques

L'AMM, octroyée par les agences réglementaires, ne garantit pas l'accès au traitement pour les patients. Une dernière étape, à visée économique, reste à franchir. En cas de refus de prise en charge par la collectivité, le médicament n'a que peu de chances de finir entre les mains du patient. Cela est particulièrement vrai pour les antinéoplasiques dont les niveaux de prix excluent *de facto* une prescription sans remboursement. Les décisions des agences de santé ont donc un impact direct sur l'environnement médical d'un pays, dont la collectivité est en droit d'attendre des processus décisionnaires basés sur des critères transparents et pertinents.

Le NICE ou la référence dans l'évaluation à visée économique

C'est du Royaume-Uni que sont venues les premières évaluations de médicaments, avec l'apparition de concepts médico-économiques devenus clés tels que l'efficacité (8)(9) ou l'année de vie pondérée par la qualité (*Quality-Adjusted Life Year*, QALY) (10). De plus, le NICE a été la première agence à visée médico-économique à voir le jour, et a inspiré par la suite la création de beaucoup d'autres. Ses recommandations méthodologiques (11) et ses documents de support technique (*Technical Support Documents*) (12) sont rapidement devenus les références dans l'évaluation et la modélisation économiques des produits de santé.

Plusieurs raisons expliquent cette spécificité anglaise :

- Politiques : le système de santé au Royaume-Uni fonctionnant davantage comme un service public, au contraire de la France et de l'Allemagne qui empruntent la logique assurantielle publique des systèmes bismarckiens.

- Philosophiques : l'utilitarisme, doctrine visant à maximiser le bien-être collectif à travers la somme, ou moyenne, de bien-être de l'ensemble des individus composant la société, trouve ses origines en l'Angleterre du XVIIIème siècle dans les travaux de Jeremy Bentham et John Stuart Mill, à la base du libéralisme économique (13). Ainsi, toute décision, notamment politique, doit être évaluée sur la base de ses conséquences sur l'ensemble de la société. On retrouve dans cette philosophie les fondements même de l'évaluation médico-économique et des principes tels que le QALY.
- Organisationnelles : on note notamment la forte relation entre le *National Health Service* (NHS), système de santé au Royaume-Uni, et les milieux académiques. Considéré par beaucoup comme l'ouvrage de référence de l'évaluation médico-économique, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (Oxford University Press, 1987) (14) a été publié sous la direction de Michael F. Drummond, issu de l'université anglaise de York.

Table des matières

Remerciements	5
Avant-propos.....	6
Table des matières	16
Liste des tableaux.....	17
Liste des figures.....	18
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	22
1 Les principes de l'évaluation médico-économique.....	23
1.1 Le concept d'efficience au cœur de l'évaluation médico-économique	24
1.2 Efficience vs solvabilité.....	26
1.3 Les différents types d'études	27
1.4 Quels coûts prendre en compte ?.....	31
1.5 Quels effets de santé mesurer ?	32
1.6 L'acceptabilité à payer des systèmes de santé	36
1.7 Les comparateurs d'une analyse médico-économique.....	37
1.8 La modélisation médico-économique	39
1.9 Les limites de l'évaluation médico-économique.....	48
2 L'évaluation des médicaments par le NICE britannique et la HAS française	51
2.1 Les systèmes de santé	52
2.2 Les processus d'évaluation du médicament	55
3 Les décisions de remboursement en oncologie : Comparaison du NICE et de la HAS.....	97
3.1 Objectif	98
3.2 Méthodes	98
3.3 Résultats	101
3.4 Discussion	142
Conclusion	148
Références.....	149
Annexes	162
Serment de Galien.....	168
Résumé.....	169

Liste des tableaux

Tableau I – Type d'études médico-économiques évaluant l'efficacité	28
Tableau II – Type d'étude évaluant la solvabilité	30
Tableau III – Type de coûts	31
Tableau IV – Utilités « pays-spécifiques »	35
Tableau V – Exemple de variation d'une donnée d'entrée et son impact sur le RDCR généré par le modèle.....	43
Tableau VI – Coûts et utilités des états de santé	47
Tableau VII – Calcul des moyennes de coût et d'utilité à partir de la répartition des patients dans les états de santé	48
Tableau VIII – Sécurité sociale vs <i>National Health System</i>	55
Tableau IX – Types de dossier d'évaluation soumis au NICE.....	56
Tableau X – Recommandations du NICE	58
Tableau XI – Niveaux de SMR.....	67
Tableau XII – Niveaux d'ASMR.....	70
Tableau XIII – Différences entre les processus d'évaluation du NICE et de la HAS.....	75
Tableau XIV – Divergences dans les recommandations médico-économiques du NICE et de la HAS..	83
Tableau XV – Accès au marché précoce pré-AMM en France	84
Tableau XVI – Contrats conditionnels	86
Tableau XVII – Classification des conclusions du NICE et de la HAS	100
Tableau XVIII – Preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® en 1ère ligne	106
Tableau XIX – Preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® en 2ème ligne.....	111
Tableau XX – Preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® associé au nab-paclitaxel	114
Tableau XXI – Preuves du bénéfice clinique de Fotivda®	117
Tableau XXII – Résultats de la méta-analyse selon les deux approches	119
Tableau XXIII – Preuves du bénéfice clinique de Lartruvo®	121
Tableau XXIV – Preuves du bénéfice clinique de Cabometyx®	123
Tableau XXV – Preuves du bénéfice clinique de Kisplyx®	126
Tableau XXVI – Preuves du bénéfice clinique de Lenvima®	130
Tableau XXVII – Interprétations des données de l'essai par les deux agences.....	131
Tableau XXVIII – Preuves du bénéfice clinique de Nerlynx®	133
Tableau XXIX – Preuves du bénéfice clinique de Onivyde® associé à 5-FU	135
Tableau XXX – Preuves du bénéfice clinique de Cotellic® associé au vémurafénib.....	139
Tableau XXXI – Preuves du bénéfice clinique de Keytruda® associé à l'axitinib	141
Tableau XXXII – Classification des critères	164
Tableau XXXIII – Intérêt de Santé Publique.....	165
Tableau XXXIV – Critères associés à un ISP	166

Liste des figures

Figure 1 – Structure type de l'évaluation médico-économique (15)	24
Figure 2 – Plan coût-efficacité	25
Figure 3 – Comparaison indirecte	38
Figure 4 – Méta-analyse en réseau	39
Figure 5 – Courbe de survie de Kaplan-Meier	41
Figure 6 – Extrapolation de la survie au-delà de l'essai clinique.....	42
Figure 7 – Quantification de l'incertitude autour de l'extrapolation de la survie	44
Figure 8 – Modèle de survie partitionnée.....	46
Figure 9 – Répartition des SMR de 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS).....	68
Figure 10 – Répartition des ASMR de 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)	71
Figure 11 – Décisions de remboursement du NICE.....	102
Figure 12 – Décisions de remboursement de la HAS - SMR.....	102
Figure 13 – Décisions de remboursement de la HAS - ASMR.....	103
Figure 14 – Comparaison des décisions du NICE et de la HAS	104
Figure 15 – Plan coût-efficacité de Tecentriq® en 1ère ligne.....	108
Figure 16– Temps de suivi et extrapolation de la survie.....	109
Figure 17 – Séquence hiérarchique statistique de l'étude IMvigor 211	112
Figure 18 – Réseau permettant la comparaison de Fotivda® au sunitinib et pazopanib.....	118
Figure 19 – Plan coût-efficacité de Fotivda®	120
Figure 20 – Impact des différentes courbes d'extrapolation de SG sur le RDCR	125
Figure 21 – Réseau permettant la comparaison indirecte de Kisplyx® aux traitements d'intérêt	127
Figure 22 – Plan coût-efficacité de Kisplyx®	129
Figure 23 – Extrapolation de la survie avec des données complètes.....	137
Figure 24 – Plan coût-efficacité de Onivyde®	138
Figure 25 – Critères associés à une absence d'ISP	167

Liste des abréviations

5-FU	5-FluoroUracile
ACB	Analyse Coût-Bénéfice
ACE	Analyse Coût-Efficacité
ACU	Analyse Coût-Utilité
AIB	Analyse d'Impact Budgétaire
AIFA	<i>Agenzia Italiana del FArmaco</i>
ALD	Affection Longue Durée
AM	Assurance Maladie
AMC	Analyse de Minimisation de Coût
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASA	Amélioration du Service Attendu
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CDF	<i>Cancer Drugs Fund</i>
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CMU	Couverture Maladie Universelle
Cnamts	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDiMST	Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CSG	Contribution Sociale Généralisée

CT	Commission de la Transparence
ECR	Essai Clinique Randomisé
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENCePP	<i>European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPI	Étude Post-Inscription
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimensions</i>
EQ-5D-3L	<i>EuroQol-5 Dimensions-3 Levels</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels</i>
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
ISP	Intérêt de Santé Publique
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITR	Index Thérapeutique Relatif
ITT	<i>Intention To Treat</i>
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
NHS	<i>National Health Service</i>

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement économiques
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PIB	Produit Intérieur Brut
PIM	<i>Promising Innovative Medicine</i>
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PSS	<i>Personal Social Services</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
RIHN	Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SG	Survie Globale
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	Service Médical Rendu
Sniiram	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SSP	Survie Sans Progression
Uncam	Union nationale des caisses d'assurance maladie
WTP	<i>Willingness-To-Pay</i>

Introduction

A la suite de mes études de pharmacie et d'un master 2 en économie de la santé, j'ai eu l'opportunité de travailler successivement dans un cabinet de conseil spécialisé dans l'évaluation médico-économique, puis dans le département d'un laboratoire pharmaceutique chargé des demandes de remboursement & prix des produits d'oncologie en Europe.

Cet environnement de travail a mis en exergue les différents processus d'évaluation des médicaments au sein même de l'Europe, et leur impact sur l'accès au soin des patients.

Parce que les décisions de remboursement des produits d'oncologie impactent directement leur accès aux patients, et parce que le NICE a une place à part au sein des agences HTA, ce travail de thèse compare les approches et les décisions de remboursement des antinéoplasiques par le NICE britannique et son pendant français, la HAS.

En premier lieu, les fondements de l'**évaluation médico-économique** sont présentés. Utilisée comme un critère clé dans l'évaluation des technologies de santé par le NICE, elle est indispensable pour comprendre les décisions de remboursement de l'agence britannique.

En second lieu, les **processus d'évaluation du NICE et de la HAS** amenant à la décision de rembourser, ou non, un traitement, sont détaillés, avec une emphase particulière sur les divergences entre les deux agences.

Enfin, un travail de recherche évalue l'impact de ces divergences sur **les décisions de remboursement des produits d'oncologie** entre 2015 et 2019.

1 Les principes de l'évaluation médico-économique

L'évaluation médico-économique fait aujourd'hui partie intégrante du processus de décision de remboursement de nombreuses agences HTA. Elle consiste à analyser l'efficacité, ou la solvabilité, d'une intervention de santé (i.e. le traitement). Le critère de jugement clé de l'efficacité est un ratio coût-bénéfice, généré par la mise en perspective des coûts engendrés par rapport aux gains apportés. Ce ratio est utilisé pour décider du remboursement d'un traitement par les agences HTA qui intègrent la médico-économie dans leur processus d'évaluation.

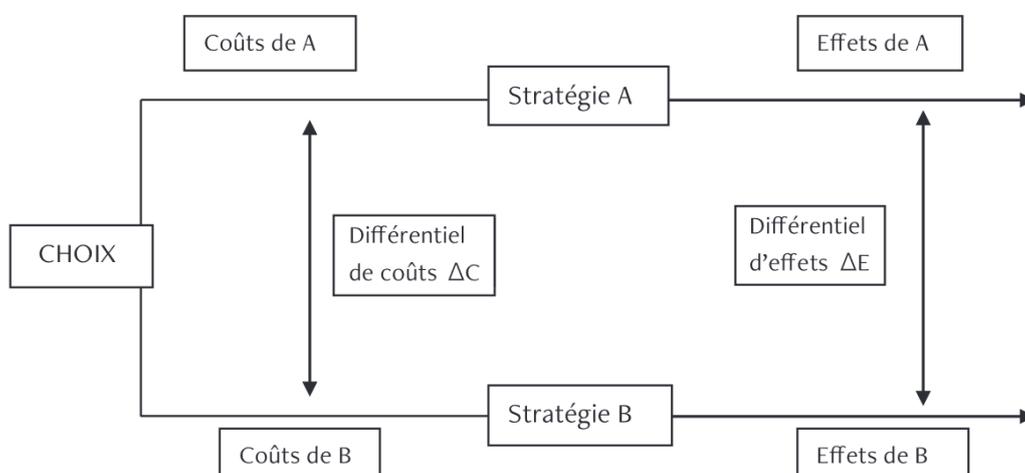
1.1 Le concept d'efficacité au cœur de l'évaluation médico-économique

Le critère clé de l'évaluation médico-économique est l'**efficacité** de la technologie de santé. Pour optimiser le budget alloué à la santé, se baser sur un critère de « rentabilité » intégrant les coûts et les conséquences d'un produit paraît assez intuitif.

Ce concept est à distinguer de l'efficacité. Alors qu'un traitement peut être efficace, en prolongeant par exemple la survie des patients traités, son coût élevé peut remettre en cause son efficacité.

Celle-ci se traduit concrètement par un ratio coût-bénéfice, qui sert de critère de décision quand il s'agit de choisir entre plusieurs stratégies alternatives.

Figure 1 – Structure type de l'évaluation médico-économique (15)



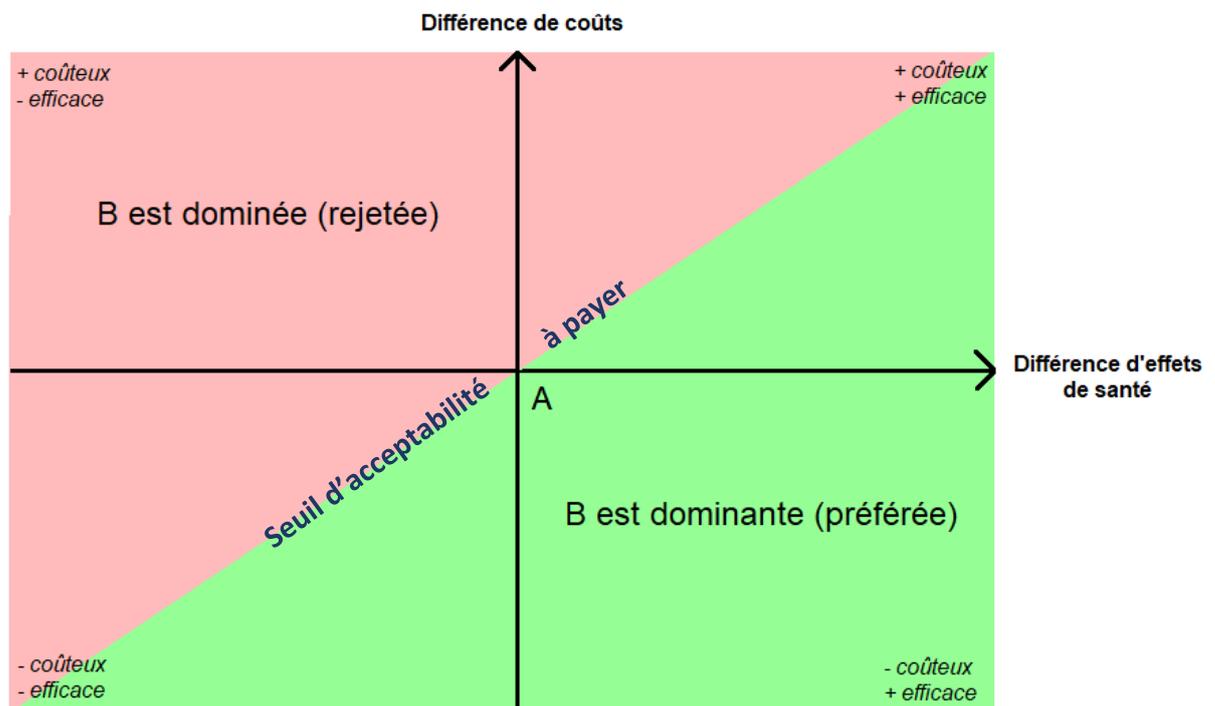
Le **ratio différentiel coût-résultat (RDCR)**, ou *Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)*, représente le coût et le bénéfice associé de la stratégie B par rapport à la stratégie A.

$$\text{RDCR} = \frac{\text{Différentiel de coûts entre A et B}}{\text{Différentiel d'effets entre A et B}}$$

Exemple : Le traitement A coûte 10 000€ par patient et prolonge la vie de 2 ans. Le traitement B coûte 20 000€ par patient et prolonge la vie de 3 ans. Le RDCR de la stratégie B par rapport à la stratégie A est de $(20\ 000 - 10\ 000) / (3 - 2) = 10\ 000\text{€}/\text{année}$ de vie gagnée.

Quatre scénarios se présentent pour interpréter le RDCR d'une stratégie.

Figure 2 – Plan coût-efficacité



Sur cette figure, on distingue quatre quadrants. Dans les quadrants nord-ouest (supérieur gauche) et sud-est (inférieur droit), la décision est simple : l'intervention B est soit dominante (moins coûteuse et plus efficace), soit dominée (plus coûteuse et

moins efficace) par l'intervention A. Les deux autres quadrants laissent place à l'interprétation :

- Sud-ouest (inférieur gauche) : L'intervention est moins coûteuse mais apporte moins de bénéfice clinique. Dans le cas où elle diminue grandement les coûts pour une légère perte d'efficacité, elle pourrait être considérée comme efficiente et justifier un remboursement.
- Nord-est (supérieur droit) : Il s'agit du cas de figure le plus fréquent. L'intervention est plus coûteuse et apporte plus de bénéfice. Son efficacité dépendra du seuil d'acceptabilité à payer défini par l'autorité de santé. En-dessous de ce seuil (zone verte), le RDCR indique une stratégie efficiente au seuil d'acceptabilité à payer.

Dans notre exemple, le RDCR du traitement B est de 10 000€/année de vie gagnée. Il se trouve dans le quadrant nord-est : le traitement B est plus coûteux et apporte plus de bénéfice que le traitement A. Si l'agence qui évalue son efficacité possède un seuil d'acceptabilité à payer de 20 000€/année de vie gagnée, le RDCR est sous le seuil (il se trouve dans la zone verte du plan coût-efficacité) et l'agence considèrera le traitement B comme efficient.

1.2 Efficience vs solvabilité

Le concept d'efficience est aussi à distinguer de celui de solvabilité. Alors qu'un traitement peut être considéré comme efficient au regard des bénéfices cliniques apportés relativement à son coût, rien n'indique que le système de soin sera en mesure de supporter l'impact de l'arrivée de ce traitement sur son budget. L'efficience ne prend pas en compte le nombre de patients concernés par l'intervention médicale, il s'agit

d'un critère de décision sans dimension dont le seul but est d'éclairer la décision publique.

Un médicament présentant un RDCR très bas qui traiterait un très grand nombre de patients sera considéré efficient mais pourra être rejeté par le système de soin pour des raisons de solvabilité.

Exemple : S'il est attendu que le traitement B (qui coûte 20 000€ pour 3 années de vie gagnées) soit prescrit à 500 patients, son impact sur le système de soin sera de $20\ 000 \times 500 = 10\ 000\ 000\text{€}$. Bien qu'il soit associé à un RDCR raisonnable, il n'est pas garanti que le payeur accepte cet impact sur son budget.

L'exemple le plus frappant illustrant ces deux concepts est le cas du sofosbuvir (Sovaldi®), un antiviral pour le traitement de l'hépatite C chronique, ayant présenté des RDCR considérés comme tout à fait acceptables en France (16) et au Royaume-Uni (17) notamment, mais dont l'impact sur le budget des systèmes de soin a été considérable compte-tenu du nombre de patients traités (18).

1.3 Les différents types d'études

Il existe divers types d'analyses médico-économiques en fonction de l'objectif (évaluer l'efficience ou la solvabilité) ou bien du type de résultats considérés (monétaire, non monétaire). Quatre types d'analyses ont pour objectif d'évaluer l'efficience d'une stratégie (Tableau I).

Tableau I – Type d'études médico-économiques évaluant l'efficacité

Type d'analyse	Unité des coûts	Unité des effets santé	Résultat de l'analyse	Exemple	Avantages	Limites
Analyse de minimisation de coût (AMC)	Monétaire	Aucun effet de santé mesuré	Bénéfice/perte monétaire	De même efficacité, A coûte moins que B	<ul style="list-style-type: none"> Décision claire : la comparaison se limite aux coûts, le traitement le moins coûteux est donc à favoriser 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessite deux interventions aux résultats cliniques identiques
Analyse coût-bénéfice (ACB)	Monétaire	Monétaire	Bénéfice/perte monétaire	<p>A coûte 1 000€ et rapporte 2 000€ (soit un bénéfice net de 1 000€) B coûte 3 000€ et en rapporte 3 500€ (soit un bénéfice net de 500€)</p> <p>→ A apporte plus de bénéfice que B</p>	<ul style="list-style-type: none"> Décision claire : les coûts et les conséquences étant dans la même métrique, l'intervention présentant le meilleur bénéfice net est à favoriser Permet de comparer deux interventions présentant des bénéfices différents (contrairement à l'AMC où les résultats doivent être identiques) 	<ul style="list-style-type: none"> Fréquemment utilisée dans les politiques publiques tels que l'environnement ou la sécurité routière, l'ACB l'est beaucoup moins dans le domaine de la santé. En cause la grande incertitude liée à la valorisation (en unité monétaire) d'une conséquence médicale (en unité naturelle) Des considérations éthiques, propres au champ de la santé, entrent en jeu

Analyse coût-efficacité (ACE)	Monétaire	Unité de santé naturelle	RDCR : Coût par unité de santé gagnée (tels qu'un coût par année de vie gagnée, ou par diminution d'unité de cholestérol réalisée)	A coûte 1 000€ et diminue la glycémie d'une unité B coûte 2 500€ et diminue la glycémie de deux unités → Le RDCR de B est de 1 500€/unité de glycémie diminuée	<ul style="list-style-type: none"> Le résultat, étant dans son unité naturelle, est sujet à moins d'incertitude que s'il devait être converti en gain monétaire (comme dans une ACB) 	<ul style="list-style-type: none"> Une ACE ne permet de comparer l'efficacité de plusieurs stratégies que dans un même domaine thérapeutique, dans lequel les bénéfices sont sous la même unité. Elle n'intègre qu'une dimension de la conséquence de l'intervention et ne prend de fait pas en compte le bien-être des patients
Analyse coût-utilité (ACU)	Monétaire	Année de vie pondérée par la qualité (QALY)	RDCR : Coût par QALY gagné	A coûte 1 000€ et rapporte 2 QALYs B coûte 3 000€ et rapporte 4 QALYs → Le RDCR de B est de 1 000€/QALY gagné	<ul style="list-style-type: none"> Le critère composite QALY intègre les deux dimensions principales que l'on attend d'un bénéfice apporté par un traitement (gain en espérance de vie et/ou en qualité de vie), Elle offre un ratio coût-conséquence commun permettant la comparaison entre des technologies de santé diverses (contrairement à une ACE) 	La principale limite de l'ACU repose dans les critiques que l'on peut faire au QALYs (voir 1.5.2. La critique des QALYs)

Un seul type d'analyse a pour objectif de mesurer la solvabilité d'une stratégie (Tableau II).

Tableau II – Type d'étude évaluant la solvabilité

Type d'analyse	Unité des coûts	Unité des effets santé	Résultat de l'analyse	Exemple	Avantages	Limites
Analyse d'impact budgétaire (AIB)	Monétaire	Aucun effet de santé mesuré	Impact sur le budget du système de soin de l'arrivée d'une intervention sur le marché	La première année suivant sa mise sur le marché, A coûtera 1 000€ par patient, pour une population éligible de 30 patients. L'impact attendu sur le budget du système de soin est de 30 000€	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'AIB est complémentaire d'une analyse d'efficacité, cette dernière ne garantissant pas la solvabilité du traitement ▪ Alors qu'une analyse d'efficacité offre un critère de décision « théorique », représentant le coût et le résultat moyen par patient pendant le restant de sa vie, l'AIB prend en compte la taille de la population cible pour évaluer concrètement l'effet attendu sur le budget dans une logique plus court-termiste 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Son résultat, purement monétaire, n'intègre pas les bénéfices cliniques apportés aux patients

Dans la grande majorité des cas, l'analyse d'efficacité soumise par l'industriel à l'agence HTA est une **analyse coût-efficacité (ACE)** ou **coût-utilité (ACU)** (Tableau I), complétée par une **analyse d'impact budgétaire (AIB)** (Tableau II) pour évaluer l'impact de l'arrivée du traitement sur le budget du système de soin.

1.4 Quels coûts prendre en compte ?

L'estimation des coûts liés à un traitement est indispensable pour évaluer son efficacité ou sa solvabilité. On distingue quatre types de coûts : des coûts directs ou indirects, qu'ils soient médicaux ou non médicaux (Tableau III).

Tableau III – Type de coûts

	Coûts médicaux	Coûts non médicaux
Coûts directs	i.e. coûts du traitement, coûts des examens médicaux associés	i.e. coûts de transports
Coûts indirects	i.e. coûts des pathologies futures (non liées à l'intervention)	i.e. coûts liés à la perte de productivité causée par la maladie

Pour savoir quels types de coûts prendre en compte, il convient de définir la perspective de l'analyse, c'est-à-dire répondre à la question simple « Qui paye les coûts engendrés par la nouvelle intervention ? ». Une perspective peut être *tiers payeur*, dans ce cas, seuls les coûts impactant le système de soin seront pris en compte dans l'analyse (en excluant notamment le reste à charge des patients). Une perspective peut aussi être *sociétale*, elle intégrera alors les coûts impactant l'ensemble de la société (prise en charge du traitement, reste à charge des patients, perte de productivité causée par la maladie, etc).

1.5 Quels effets de santé mesurer ?

Dans une analyse d'efficience, le RDCR généré met en perspective les coûts de deux stratégies par rapport à leurs bénéfices, représentés par des effets de santé dans le cas des ACE (coût par unité de santé gagnée) et ACU (coût par QALY gagné).

Les ressources du système de soin sont limitées, et toutes les technologies de santé qui aspirent à une prise en charge par la collectivité ne peuvent pas rentrer dans le panier des produits remboursés. Devant cet impératif de sélectionner les médicaments les plus efficaces, une difficulté émerge, celle de rendre comparable les différents produits. Comment choisir entre un anti-hypertenseur diminuant la pression artérielle de 180/120 mmHG à 140/90, un anti-diabétique ramenant la glycémie à son taux normal, et un anti-cancéreux améliorant de 2 ans l'espérance de vie ?

- Via l'ACE (paramètre efficacité) : Pour comparer des stratégies provenant de différentes aires thérapeutiques, une première approche peut être de représenter le bénéfice par le **gain en année de vie**. Il s'agit d'un critère simple, universel, mais qui occulte une composante importante du bénéfice clinique qu'un produit peut apporter : la qualité de vie. En se limitant au gain en année de vie, une molécule n'ayant aucun effet sur l'espérance de vie des patients, mais améliorant grandement leur qualité de vie, ne démontrerait aucun intérêt.
- Via l'ACU (paramètre utilité) : L'analyse coût-utilité répond à ces limites en proposant un critère composite : le **gain en année de vie pondérée par la qualité**, ou *Quality-Adjusted Life Years (QALY)*.

Le QALY prend aujourd'hui une place prépondérante dans l'évaluation médico-économique et le choix des traitements les plus efficaces. La plupart des agences HTA demandent aux laboratoires sollicitant un remboursement de présenter les deux

analyses, mais c'est le coût par QALY, généré par l'ACU, qui est le principal critère de décision.

1.5.1 Comment générer un QALY ?

Un QALY intègre deux aspects des bénéfices attendus d'un traitement : la survie et la qualité de vie.

$$\text{QALY} = \text{année de vie} \times \text{qualité de vie}$$

Un QALY correspond à une année de vie passée en parfaite santé. En revanche, un an passé avec une qualité de vie moyenne (disons à 50% de l'optimale) correspond à 0,5 QALY (soit 6 mois en parfaite santé).

1.5.1.1 L'utilité

Pour représenter la qualité de vie à travers une unité, et ainsi générer un QALY, on utilise la notion d'utilité (expliquant le terme d'analyse coût-*utilité*). Une utilité de 1 correspond à une parfaite santé, alors qu'une utilité de 0 représente le décès. Pour associer des utilités propres à des états de santé, des techniques d'élicitation de préférences sont employées : des entretiens sont organisés avec des patients pour leur demander, schématiquement, de noter un état de santé (e.g. « bon état général mais présence de céphalée régulière ») entre 0 et 1. Il est à noter que certains états de santé sont associés à des utilités négatives, ce qui implique des états « pires que la mort » (19).

1.5.1.2 L'EQ-5D

Le questionnaire de qualité de vie de référence utilisé en évaluation médico-économique est l'*EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D) (20). Applicable quelle que soit l'aire

thérapeutique du traitement, il permet d'évaluer la qualité de vie des patients à travers 5 dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur ou gêne, anxiété ou dépression.

A chacune de ces dimensions, le patient se voit proposer trois niveaux de réponse (EQ-5D-3L) : 1/ aucun problème, 2/ présence de problèmes, 3/ problèmes importants.

Une autre version, plus récente, propose d'améliorer la sensibilité des réponses en proposant 5 niveaux (EQ-5D-5L) : 1/ aucun problème, 2/ problèmes légers, 3/ problèmes modérés, 4/ problèmes sévères, 5/ incapacité.

Dans sa version originale à 3 niveaux (EQ-5D-3L), le questionnaire permet d'identifier 253 états de santé (5^3), allant de 11111 (aucun problème dans les 5 dimensions) à 33333 (problèmes importants dans les 5 dimensions).

Ce questionnaire est régulièrement administré aux patients inclus dans un essai clinique pour suivre l'évolution de leur qualité de vie, et générer des utilités utilisées dans une ACU.

1.5.1.3 Des utilités « pays-spécifiques »

Pour convertir les réponses aux questionnaire EQ-5D en utilité, la plupart des pays a développé sa propre matrice de pondération (21). Le principe sous-jacent est que les préférences des populations varient selon les pays. Les habitants d'un pays A peuvent donner à l'anxiété un poids important sur la qualité de vie, tandis que ceux d'un pays B peuvent plutôt présenter une forte aversion à la douleur physique (Tableau IV).

Plusieurs études ont mis en évidence l'impact important des matrices de pondération « pays-spécifique » sur les scores d'utilité (22) (23).

Tableau IV – Utilités « pays-spécifiques »

Mobilité	Autonomie	Activités courantes	Douleur ou gêne	Anxiété ou dépression	Utilité associée dans le pays A	Utilité associée dans le pays B
1	1	1	1	3	0.4	0.7
1	1	1	3	1	0.8	0.6

1.5.2 La critique des QALYs

L'utilisation prépondérante du QALY comme mesure d'effet de santé n'échappe pas à la critique.

1.5.2.1 Des limites techniques

Des auteurs ont d'abord mis en évidence ses limites sur le plan technique, lorsqu'il s'agit notamment de refléter la qualité de vie des patients dans des conditions spécifiques ou particulières, telles que :

- La pédiatrie, où les enfants éprouvent des difficultés à exprimer leur qualité de vie
- Les maladies rares, où le faible nombre de données remet en cause la fiabilité statistique des résultats
- Les maladies psychiatriques, où l'EQ-5D pourrait ne pas être suffisamment sensible (24)

- Les soins palliatifs, où le concept de qualité de vie est vague et les cinq dimensions de l'EQ-5D sont parfois considérées comme inadaptées au contexte palliatif (25)
- Les cancers à un stade avancé, où les méthodes d'élicitation des préférences des patients (pour associer une utilité à un état de santé) pourraient ne pas être appropriées dans le contexte de la fin de vie (26)

1.5.2.2 Un critère qui se limite aux patients

Un autre aspect sujet à critique est l'absence de prise en compte de l'impact de l'intervention sur la qualité de vie de l'entourage des patients (27). Elargir la perspective des résultats de santé aux aidants dans l'analyse médico-économique est une solution suggérée par certains auteurs (28). Un instrument spécifique, le CarerQol-7D, a été développé pour mesurer l'effet des soins informels sur la qualité de vie de l'entourage du patient (29). Il reste très peu utilisé de nos jours dans les analyses médico-économiques.

1.5.2.3 Des critiques philosophiques

Enfin, une critique d'ordre philosophique et éthique a été adressée par des auteurs, reprochant aux QALYs son caractère utilitariste. Pour John Harris, philosophe britannique de bioéthique, considérer que la vie d'une personne ayant 20 ans d'espérance de vie ait le double de valeur que celle d'une personne n'ayant que 10 ans à vivre reflète un aspect discriminatoire vis-à-vis des personnes âgées (30).

1.6 L'acceptabilité à payer des systèmes de santé

L'estimation d'un RDCR n'est que la première étape de la décision médico-économique. Pour l'interpréter, le décideur doit définir un seuil d'acceptabilité à payer

(*Willingness To Pay*, WTP). Si le RDCR est inférieur à ce seuil, le traitement sera considéré comme coût-efficace et « rentable » pour la société.

Certaines agences, comme le NICE, ont défini un seuil et l'ont rendu public. Au Royaume-Uni, un traitement présentant un coût inférieur à £30,000 par QALY gagné est considéré comme efficient, et aura de grandes chances d'être recommandé pour une utilisation dans le NHS. Le NICE fait néanmoins figure d'exception et la majorité des agences de santé n'ont pas de seuil fixe connu.

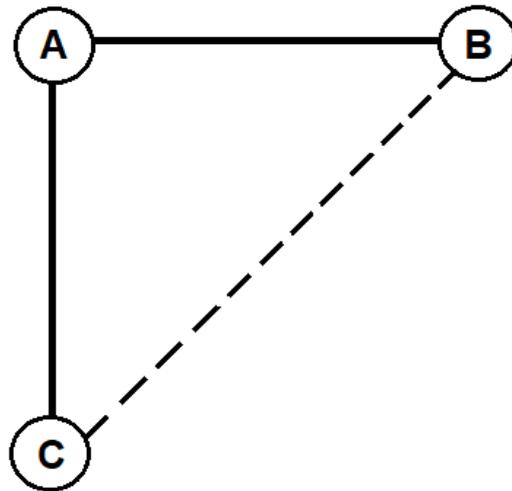
1.7 Les comparateurs d'une analyse médico-économique

Dans une situation idéale, l'essai clinique pivot autour duquel est bâtie l'analyse évalue l'intervention expérimentale à son comparateur pertinent et représentatif des pratiques de routine. Malheureusement, notamment parce que les essais cliniques durent plusieurs années, laissant le temps à d'autres traitements d'arriver sur le marché, le comparateur de l'essai peut ne plus représenter ce qui se fait dans la vraie vie. Aussi, il est fréquent qu'une maladie ne soit pas prise en charge par un seul médicament de référence et que plusieurs molécules se partagent le marché. L'efficacité d'une stratégie par rapport à un unique comparateur ne serait dans ce cas pas suffisante pour justifier un remboursement.

Pour comparer l'intervention à des traitements absents de l'essai clinique, des méthodes statistiques ont été développées. Elles consistent à simuler des « comparaisons indirectes ».

Lorsqu'un essai clinique randomisé évalue l'effet d'un traitement A par rapport à un traitement B, et qu'un autre essai compare le traitement A à un traitement C, la présence d'un comparateur commun (traitement A) rend possible la comparaison indirecte entre B et C (Figure 3).

Figure 3 – Comparaison indirecte

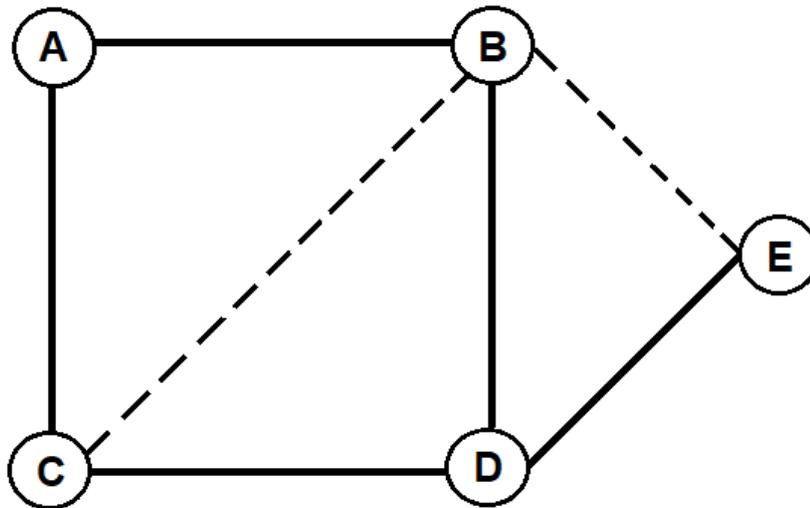


L'essai clinique comparant A et B est randomisé, les patients des deux bras sont donc similaires et comparables. De même pour l'essai clinique A vs C. En revanche, rien ne garantit que les patients du bras A sont similaires entre les deux essais.

→ En comparant l'effet **relatif** de B par rapport à A, et de C par rapport à A, on ne détruit pas la randomisation et les propriétés méthodologiques des essais sont conservées.

Lorsque plusieurs essais évaluent des traitements entre eux, il convient d'utiliser une méta-analyse en réseau. Cette technique sophistiquée consiste à créer un réseau de preuves en apportant le plus de données disponibles dans la littérature. Cela limite le biais de sélection qui serait provoqué par le choix arbitraire d'un essai clinique plutôt qu'un autre dans la littérature. De plus, en intégrant plusieurs sources de données, la méta-analyse en réseau regroupe des études aux populations différentes et stabilise quelque peu l'effet évalué.

Figure 4 – Méta-analyse en réseau



1.8 La modélisation médico-économique

Une analyse d'efficacité génère un RDCR en comparant les coûts et les bénéfices de deux stratégies. De nos jours, un autre aspect est devenu essentiel dans l'analyse médico-économique : la modélisation.

1.8.1 Pourquoi modéliser ?

La modélisation est une simplification d'une situation clinique complexe, et permet principalement :

- D'intégrer plusieurs sources de données : essai clinique randomisé, littérature scientifique, bases de données médico-administratives, matrice de pondération « pays-spécifique » des utilités
- D'**extrapoler** les coûts et les résultats dans le temps (au-delà de la durée de l'essai clinique), pour générer un RDCR prenant en compte la vie entière des patients
- De prendre en compte l'**incertitude** autour du RDCR

1.8.1.1 Extrapoler la survie dans le temps

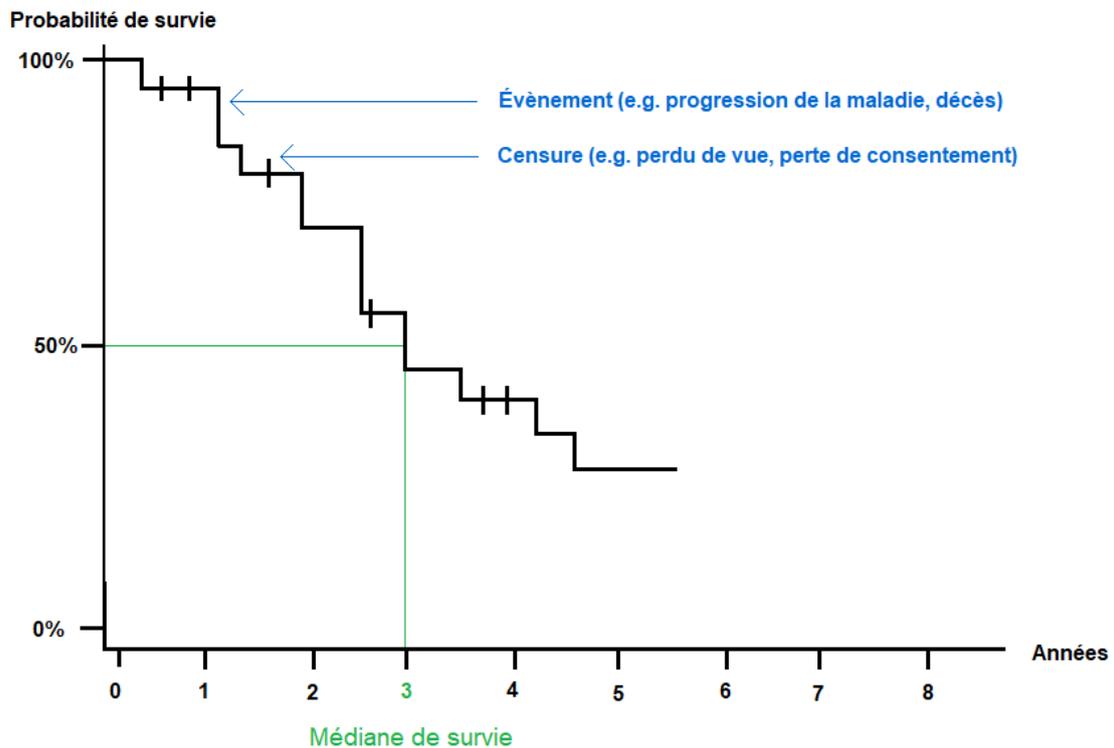
Une limite de l'essai clinique est qu'il ne collecte la survie des patients que pendant la durée de l'étude. Or, en analyse médico-économique, il est souvent plus pertinent d'estimer l'efficacité d'un traitement sur la vie entière des patients. En ce sens, la modélisation permet d'intégrer la survie *extrapolée* dans le temps.

1.8.1.1.1 L'analyse de survie pendant l'essai clinique

La méthode de Kaplan-Meier est très répandue en pharmaco-épidémiologie. Elle permet d'analyser la survie des patients en tenant compte du fait que certains puissent quitter l'étude (e.g. perdu de vue, perte de consentement) avant d'avoir subi l'évènement (e.g. progression de la maladie, décès), ces patients sont dits censurés.

Une courbe « en marche d'escalier » représente graphiquement la survie. Dès lors qu'un patient subit l'évènement, elle chute d'une marche. Quand un patient est censuré en revanche, elle ne chute pas mais le nombre de sujets inclus dans l'analyse diminue. Sur la courbe de Kaplan-Meier, il est possible d'observer la médiane de survie (très répandue pour rapporter les résultats d'un essai clinique), qui correspond à la durée à partir de laquelle la moitié des patients ont subi l'évènement.

Figure 5 – Courbe de survie de Kaplan-Meier

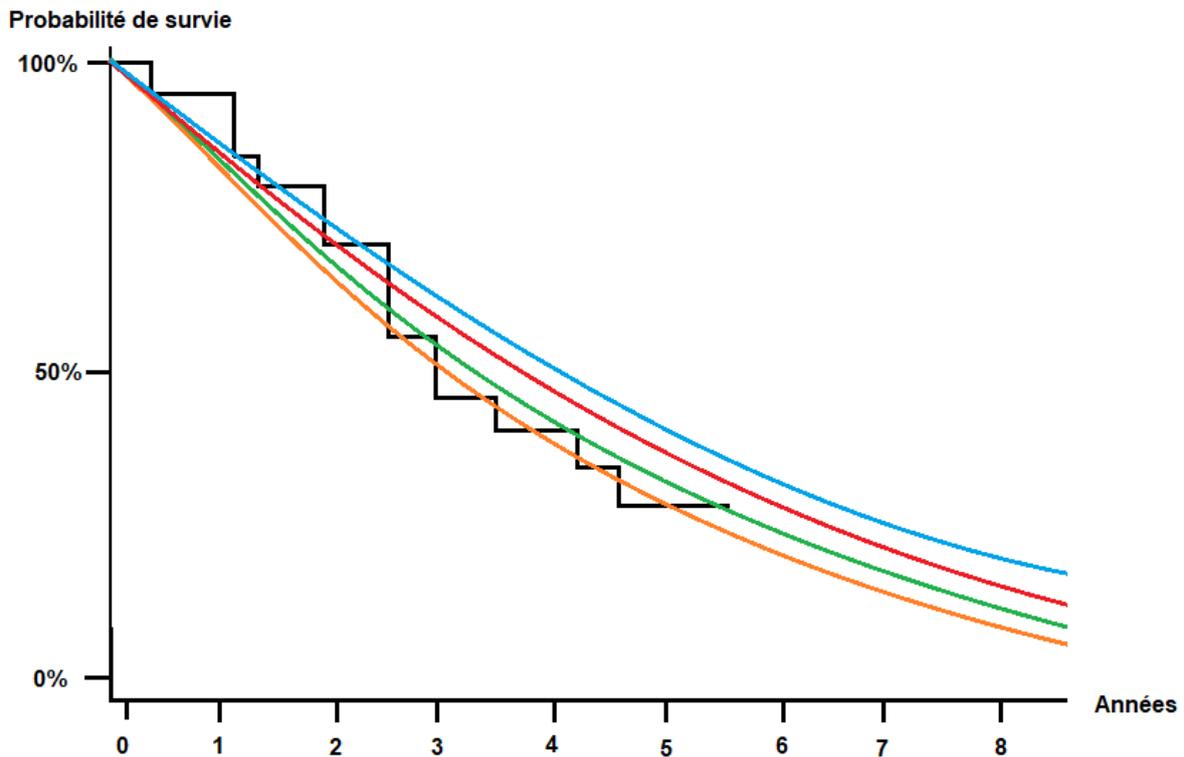


1.8.1.1.2 L'analyse de survie au-delà de l'essai clinique

L'ensemble des agences HTA souhaitent connaître le RDCR non pas seulement pendant la durée de l'essai clinique, mais sur la vie entière des patients. Il y a donc un besoin de « simuler » la survie au-delà de l'essai clinique, puisque ces données n'existent pas.

Pour cela, des méthodes statistiques sont utilisées. Elles consistent à ajuster des distributions (courbes en couleur sur la Figure 6) à la courbe de Kaplan-Meier originale (courbe noire sur la Figure 6). Ces distributions statistiques prédisent l'évolution de la survie dans le temps (lorsqu'il n'y a plus de données provenant de l'essai disponibles).

Figure 6 – Extrapolation de la survie au-delà de l'essai clinique



Il existe une variété de distributions possibles pouvant s'ajuster à la courbe de Kaplan-Meier provenant de l'essai clinique. Dans son document de support technique, le NICE présente un algorithme à suivre pour choisir la plus adaptée (31). Des critères statistiques, visuels et cliniques guident le choix de la distribution. Néanmoins, une part non négligeable de la décision prête à interprétation (notamment lorsqu'il s'agit de valider la plausibilité clinique de la survie à long-terme), des incertitudes persistent donc autour de la distribution offrant la meilleure prédiction de la survie dans le temps, qui est régulièrement sujette à débat entre les agences HTA et le laboratoire.

1.8.1.2 Prendre en compte l'incertitude

Un autre avantage de la modélisation est de prendre en compte l'incertitude. Elle est inhérente à l'analyse médico-économique :

- Incertitude sur les données de l'essai clinique (efficacité, tolérance, qualité de vie), qui reposent sur un nombre restreint de patients par rapport à la population attendue dans la vraie vie
- Incertitude sur l'extrapolation de la survie au-delà de l'essai clinique, qui est inobservée et sujette à interprétation
- Incertitude sur les utilisations de ressource et les coûts (e.g. nombre de consultations chez le médecin, coûts d'un examen médical)

Un apport essentiel de la modélisation médico-économique est de **quantifier** cette incertitude.

Le principe est de faire varier les données d'entrée du modèle (e.g. fréquence d'effet indésirable, nombre d'hospitalisation mensuelle), et d'observer l'impact de ces variations sur le RDCR.

Tableau V – Exemple de variation d'une donnée d'entrée et son impact sur le RDCR généré par le modèle

Fréquence d'effet indésirable (donnée d'entrée du modèle)	RDCR (résultat du modèle)
20%	10 000€/QALY
50%	20 000€/QALY
80%	30 000€/QALY

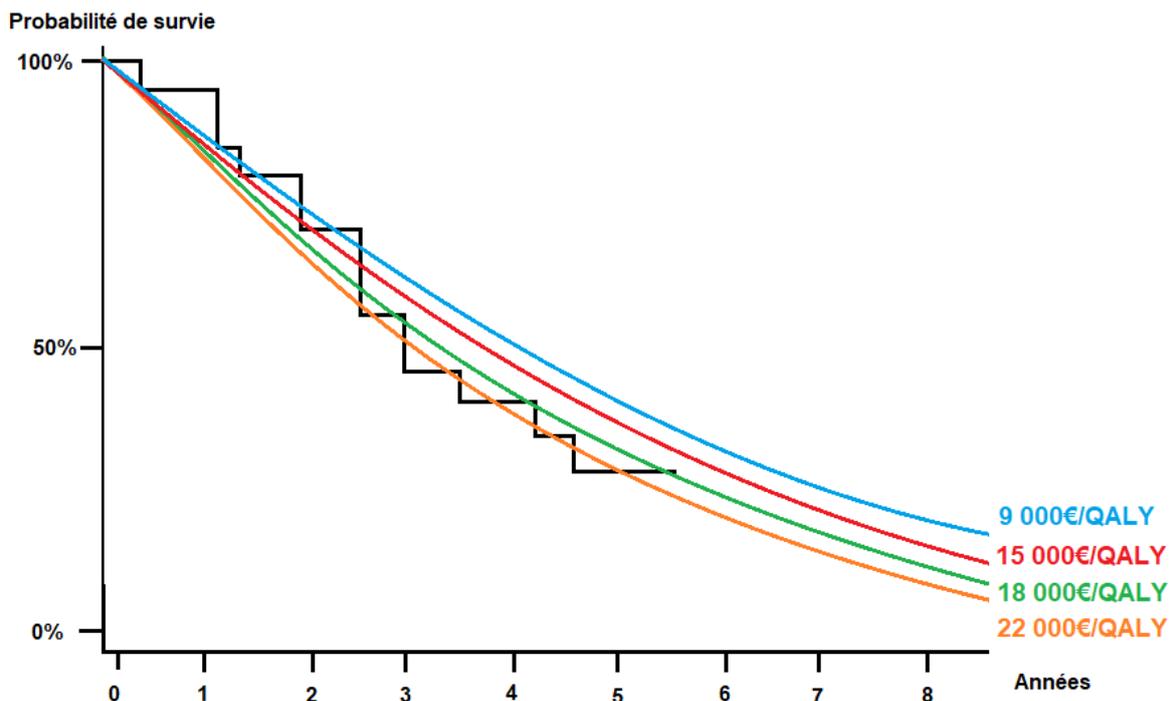
Dans cet exemple, la fréquence d'effet indésirable rapportée dans l'essai clinique est de 50%. Le RDCR généré, de 20 000€/QALY, est raisonnable. Néanmoins, une incertitude plane autour de la fréquence d'effet indésirable : sera-t-elle la même en vie

réelle (lorsque les patients prendront d'autres traitements en même temps, ou seront moins observants) ?

Pour quantifier cette incertitude, des scénarios extrêmes (avec des fréquences de 20% et 80%) sont testés. Dans cet exemple, si une agence HTA accepte de payer 30 000€/QALY gagné, elle ne devrait pas se soucier de l'incertitude autour de la fréquence d'effet indésirable, puisque même une augmentation extrême de la valeur n'entraîne pas de RDCR supérieur au seuil d'acceptabilité à payer.

La quantification de l'incertitude peut aussi servir dans le cadre de l'extrapolation de la survie au-delà de l'essai clinique. Puisque le choix des distributions ajustées aux courbes de Kaplan-Meier est sujet à interprétation, cette quantification est précieuse. La Figure 7 illustre l'impact potentiel du choix de la distribution sur le RDCR. Ici, la distribution offrant la plus longue survie est associée à un RDCR de 9 000€/QALY, tandis la distribution la plus pessimiste est associée à un RDCR de 22 000€/QALY.

Figure 7 – Quantification de l'incertitude autour de l'extrapolation de la survie



Si une agence HTA accepte de payer 30 000€/QALY gagné, elle pourra considérer sans prendre de risque que le traitement est efficient, puisque même le scénario le plus pessimiste génère un RDCR de 22 000€, toujours en-dessous du seuil.

Puisqu'il permet, notamment, l'extrapolation des résultats dans le temps et la quantification de l'incertitude, le modèle médico-économique est aujourd'hui toujours utilisé pour générer le RDCR d'une analyse soumise à une agence HTA.

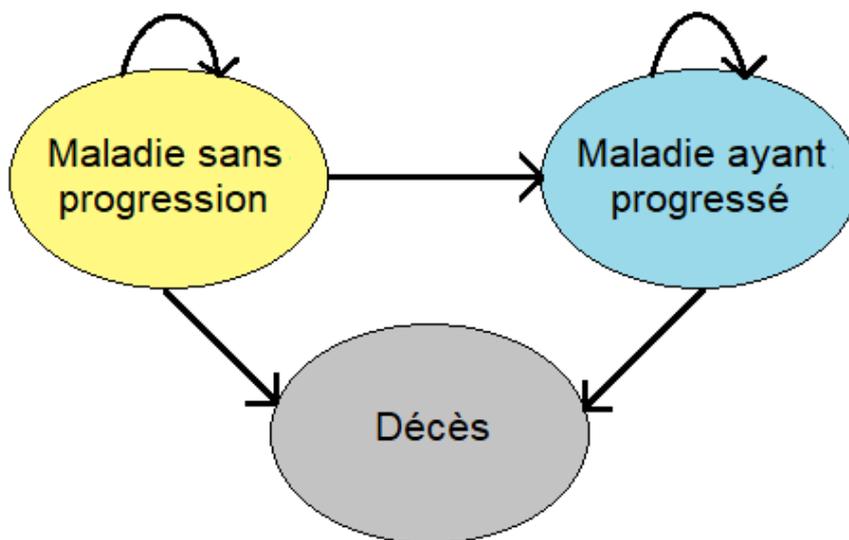
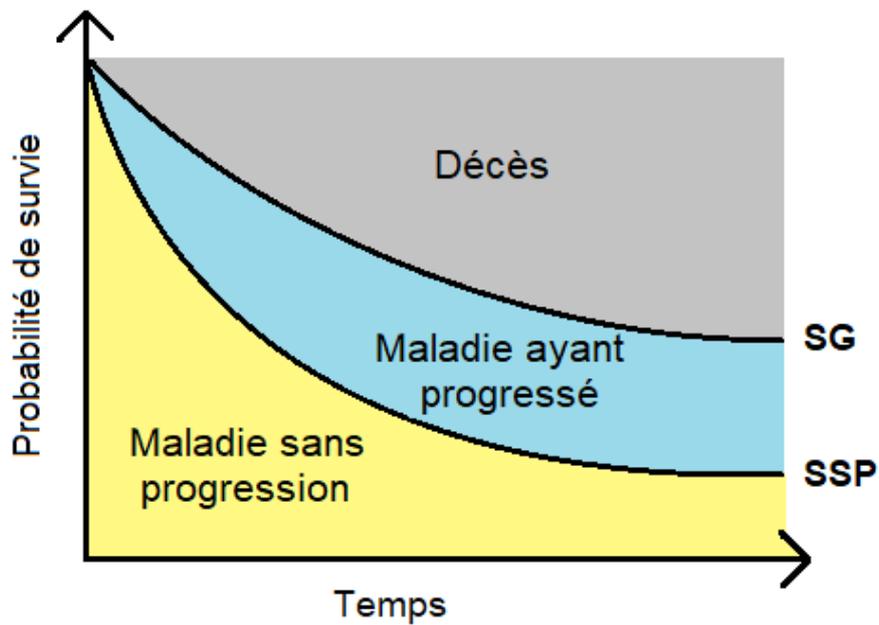
1.8.2 Comment modéliser ?

La modélisation consiste à exploiter des données d'entrée pour générer un RDCR et quantifier l'incertitude associée.

Il existe différents types de modèles, du plus simple (arbre de décision) au plus sophistiqué (modèle à événement discret). L'un des plus fréquents, devenu la référence en oncologie, est le modèle de survie partitionnée. Une revue du NICE a indiqué que parmi les 30 dossiers de remboursement en oncologie qui lui ont été soumis entre Mai 2013 et Février 2016, 23 étaient des modèles de survie partitionnée (32).

Deux courbes sont nécessaires : la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Elles permettent d'allouer les patients à trois états de santé : sans progression, après progression et décès (Figure 8). La construction du modèle autour de ces deux courbes explique leur popularité en oncologie, où la SSP et la SG sont les critères de jugements clés.

Figure 8 – Modèle de survie partitionnée



SSP : Survie Sans Progression

SG : Survie Globale

La SSP permet d'estimer le nombre de patients dans l'état de santé « Maladie sans progression », et la SG d'estimer le nombre de patients dans l'état « Décès ». La différence entre les deux courbes donne le nombre de patients dans l'état « Maladie ayant progressé ».

Pour intégrer l'évolution des patients dans le temps, le modèle discrétise le temps en cycle (d'un mois dans la plupart des analyses). A chaque cycle, les patients peuvent transiter d'un état à l'autre, ou bien rester dans le même. Les flèches de la Figure 8 représentent les transitions possibles :

- Les patients de l'état sans progression peuvent rester dans cet état, transiter vers l'état post-progression, ou bien décéder
- Les patients de l'état post-progression peuvent rester dans cet état ou décéder, mais ne peuvent plus revenir dans l'état avant progression
- Les patients décédés ne peuvent que rester dans cet état (on parle d'état « absorbant »).

Les courbes de SSP et de SG permettent donc d'allouer les patients dans un état de santé. Ensuite, il convient d'associer un coût (à partir de la consommation de ressource estimée : acquisition du traitement, consultation chez le médecin, examen médical, hospitalisation) et une utilité (représentant la qualité de vie) à chacun de ces états.

Prenons les coûts et utilités suivants :

Tableau VI – Coûts et utilités des états de santé

	Coût mensuel	Utilité
Avant progression	1 000€	0.8
Après progression	3 000€	0.4
Décès	0€	0

Comme le montre le Tableau VII, il est possible, sur un horizon temporel donné (la vie entière des patients dans la plupart des analyses), d'estimer la moyenne de coût et

d'utilité par patient. En répétant le processus pour les deux bras de traitement, les différences de coûts et d'utilités permettront de calculer le RDCR.

Tableau VII – Calcul des moyennes de coût et d'utilité à partir de la répartition des patients dans les états de santé

Cycle du modèle	Nombre de patients avant progression	Nombre de patients après progression	Nombre de patients décédés	Coût total	Utilité totale
1 ^{er} mois	100	0	0	100 x 1 000€ + 0 x 3 000€ + 0 x 0€	100 x 0.8 + 0 x 0.4 + 0 x 0
2 ^{ème} mois	80	15	5	80 x 1 000€ + 15 x 3 000€ + 5 x 0€	80 x 0.8 + 15 x 0.4 + 5 x 0
3 ^{ème} mois	70	20	10	70 x 1 000€ + 20 x 3 000€ + 10 x 0€	70 x 0.8 + 20 x 0.4 + 10 x 0
...		
Moyenne par patient				= Somme / 100 patients	= Somme / 100 patients

1.9 Les limites de l'évaluation médico-économique

Bien qu'elle soit de plus en plus répandue, l'évaluation médico-économique doit parfois répondre à certaines critiques :

- Éthiques : Refuser l'accès des patients à un traitement pour des raisons économiques peut paraître éthiquement inacceptable. Si le budget le permet, il ne faudrait jamais rejeter la prise en charge d'un médicament coûteux à partir

du moment où il apporte une légère amélioration d'efficacité. Ce raisonnement est valable lorsque les ressources sont illimitées. Mais dans un contexte où le budget est limité, il convient de prendre en compte le coût d'opportunité dudit médicament, c'est-à-dire tous les bénéfices potentiels qui pourraient être générés par l'investissement de son coût dans d'autres traitements. La raison d'être de l'évaluation d'efficacité n'est pas de limiter le remboursement, mais d'allouer le budget du système de soin dans les traitements apportant le plus de bénéfices cliniques au plus grand nombre. Ne pas prendre en compte l'efficacité dans sa prise de décision revient à ne pas chercher à optimiser les ressources publiques pour maximiser les bénéfices apportés à la société.

- Méthodologiques : Un modèle médico-économique nécessite un nombre important de données pour prendre en compte tout ce qui peut impacter les coûts et les bénéfices du traitement (efficacité, tolérance, qualité de vie, utilisation de ressources, coûts). Ces données ne sont pas toujours disponibles ou peuvent être incertaines. Le résultat du modèle serait donc à interpréter avec précaution. Néanmoins, cette limite est atténuée par la possibilité de quantifier l'incertitude (i.e. faire varier les données d'entrée et observer l'impact sur le résultat). L'agence HTA n'interprète pas le RDCR seul, mais aussi toutes les analyses de sensibilité qui mettent en avant la robustesse de l'analyse ou au contraire sa fragilité.
- Liées à l'interprétation du résultat : Parce qu'elle prend en compte l'incertitude autour du résultat, l'analyse d'efficacité peut parfois décevoir le décideur en ce sens qu'elle ne permet pas de décision claire. Au Royaume-Uni, où le NICE a

fixé son seuil d'acceptabilité à payer à £30,000/QALY, les évaluations qui présentent un RDCR se situant entre £20,000 et £40,000/QALY (selon les scénarios testés, du plus optimiste au plus pessimiste) sont fréquentes. Dans ce contexte, le décideur peut exploiter cette incertitude dans la négociation du prix. Puisque le RDCR dépend directement du prix du traitement, une baisse de prix jusqu'à ce que le RDCR le plus pessimiste tombe en-dessous du seuil d'acceptabilité à payer peut être nécessaire pour garantir le remboursement du médicament.

En dépit de certaines critiques, l'analyse médico-économique est devenue l'élément clé lorsque l'on doit évaluer l'efficacité d'une technologie de santé. Grâce à la modélisation, plusieurs sources de données sont exploitées (e.g. essai clinique, littérature scientifique, analyse de comparaison indirecte) pour intégrer tous les aspects impactant le RDCR (efficacité, tolérance, qualité de vie, coûts), et sur des horizons temporels retraçant la vie entière des patients. Un modèle permet aussi de mesurer l'incertitude, inhérente à toute évaluation. En observant l'impact des variations des données d'entrée sur le RDCR, les analyses dites de sensibilité quantifient le risque associé à l'incertitude clinique et/ou économique.

Néanmoins, elle est utilisée à des degrés divers par les agences HTA. Certaines font du RDCR le critère essentiel de leur processus de décision, comme le NICE, d'autres le considèrent plutôt comme une information complémentaire mais pas discriminante pour décider du remboursement d'un traitement, c'est le cas de la HAS. Mais la place de la médico-économie n'est pas le seul aspect dissonant entre les deux agences.

2 L'évaluation des médicaments par le NICE britannique et la HAS française

Le NICE et la HAS sont deux des agences de santé les plus influentes d'Europe, techniquement et politiquement. Elles sont chargées, entre autres, d'évaluer les médicaments sollicitant un remboursement dans leurs deux pays respectif. La décision de prendre en charge une technologie de santé se distingue de l'AMM, souvent octroyée au niveau européen, par le besoin de s'adapter spécifiquement au contexte du pays (« le traitement apporte-t-il de la valeur à la société ? »).

Le NICE et la HAS ont chacune, depuis leur création, développé des processus de décision bien distincts, impactant directement l'accès aux soins des patients, qui se retrouvent bénéficiaire de certains traitements dans un pays et non dans l'autre.

2.1 Les systèmes de santé

2.1.1 Du NHS au NICE

Fondé en 1948 pour fournir des services de santé gratuits à ses habitants, le *National Health Service* (NHS) est le système de santé au Royaume-Uni. Financé publiquement, il est intégré dans un système de protection sociale de type beveridgien, et constitué par 4 organes officiant dans les 4 pays du Royaume-Uni : le NHS Angleterre, le NHS Ecosse, le NHS Pays de Galles, et le *Health and Social Care* en Irlande du Nord.

Alors que les dépenses du NHS étaient de 11.4 milliards de livres sterling l'année 1949 (coûts actualisés), elles ont dépassé les 150 milliards en 2018/19 (33). Le Royaume-Uni consacre 10.3% de son Produit Intérieur Brut (PIB) à la santé (contre 11.2% pour la France ou 17% pour les États-Unis (34)). 12.3% de ce budget est dédié aux dépenses pharmaceutiques (contre 13% en France ou 11.6% aux États-Unis (35)).

Pour maintenir la pérennité de son système de santé, le NHS a fait de l'évaluation médico-économique des nouveaux médicaments un élément clé de son organisation. Au sein du Royaume-Uni, chaque pays dispose de sa propre approche. Ainsi, le NHS travaille en collaboration avec :

- le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en Angleterre, au Pays de Galles et en Irlande du Nord
- le *Scottish Medicines Consortium* (SMC) en Ecosse
- le *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), au Pays de Galles

Fondé en 1999 avec le statut d'autorité de santé (i.e. un organisme technico-administratif indépendant du gouvernement), le *National Institute for Clinical Excellence*, devenu en 2005 le *National Institute for Health and Care Excellence*, a été l'un des premiers instituts ayant pour mission l'évaluation des produits de santé.

Son rôle au sens large est d'améliorer la qualité des services pour les personnes utilisant le NHS ou tout autre service public. Les objectifs de l'organisme sont de (36) :

- Produire des recommandations « basées sur la preuve » et des conseils aux praticiens de santé, santé publique et assistance sociale
- Développer des standards de qualité et de performance pour ceux fournissant les services de santé, santé publique et assistance sociale
- Fournir une gamme d'information et de services aux acteurs de la santé

2.1.2 *De l'Assurance Maladie à la HAS*

Fondée en 1945, la Sécurité sociale française est un système de protection mixte qui allie des éléments beveridgiens et bismarckiens. En 1967, la Sécurité sociale est

réorganisée à travers 3 branches : maladie, famille, vieillesse. La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) est alors créée (37).

En 1996, face au déficit permanent de l'Assurance Maladie (AM), la loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS), dans le cadre du Plan Juppé, permet de voter l'Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) chaque année. L'ONDAM est par définition un objectif et non une limite de dépense fixe. Même lorsqu'il est atteint, l'AM continue naturellement de rembourser les patients qui en font la demande. Il oriente néanmoins les dépenses dans le but de les réguler et de diminuer le déficit. Entre 1997 et 2010, les dépenses de l'AM ont constamment dépassé l'objectif. Depuis, le déficit est beaucoup mieux régulé et les dépenses sont toujours inférieures à l'ONDAM (38). En 2020, il est voté à 205,6 milliards d'euros, correspondant à un taux de progression de +2,45% par rapport à 2019 (39).

Cette diminution du déficit peut s'expliquer par des interventions de l'Etat, telles que la promotion des génériques, l'évaluation des nouveaux médicaments, la mise en place du ticket modérateur, ou bien le virage ambulatoire visant à diminuer les dépenses hospitalières. Néanmoins, il est toujours difficile de déterminer si cette diminution est davantage structurelle que conjoncturelle (40).

En 2004, avec pour objectif, entre autres, d'implémenter l'évaluation clinique des médicaments, la Haute Autorité de Santé (HAS) est créée. Cette autorité indépendante est chargée de 3 missions principales : la recommandation, la certification et l'évaluation.

Des recommandations sont régulièrement émises par la HAS. Elles portent sur des bonnes pratiques cliniques, de la santé publique, ou encore des études médico-économiques. Elle assure aussi la certification des établissements de santé en France

et l'accréditation de certains praticiens. Enfin, elle évalue les nouvelles technologies de santé demandant un remboursement par l'AM.

2.1.3 Deux systèmes distincts

Alors que les deux ont une ambition de protection sociale universelle, les systèmes de santé en France et au Royaume-Uni sont fondés sur des modèles distincts.

Tableau VIII – Sécurité sociale vs *National Health System*

	Sécurité Sociale française	NHS britannique
Modèle	D'origine bismarckienne, elle tend de plus en plus vers un modèle beveridgien	Beveridgien
Financement	Contributions salariales (« assurance professionnelle »)	Impôt
Gouvernance	Partenaires sociaux	Gouvernement

Cependant, puisque les budgets de santé ne sont pas extensibles, les deux systèmes se rejoignent sur la nécessité d'évaluer les médicaments sollicitant un remboursement. Le NICE et la HAS en sont chargés.

2.2 Les processus d'évaluation du médicament

2.2.1 L'évaluation par le NICE

Un des programmes clés du NICE est l'émission de recommandations sur l'utilisation des nouveaux produits de santé au sein du NHS (médicaments, dispositifs médicaux, tests diagnostics, procédures chirurgicales), à partir d'un processus d'évaluation des technologies.

La décision de remboursement est fondée sur deux piliers :

La preuve clinique	La preuve économique
présente l'efficacité et la tolérance du traitement évalué	présente son efficience, ou valeur pour de l'argent (<i>value for money</i>), en mettant en relation le résultat clinique au coût engendré pour le NHS ; cette preuve est générée par une analyse médico-économique

Le NICE ne s'engage pas à garantir la sécurité du médicament. Cet aspect est assuré par l'EMA ou la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), qui réglemente les produits de santé au Royaume-Uni. Seuls les traitements ayant une AMM ou dans l'attente d'en avoir une sont évalués par le NICE. Dans le deuxième cas, la recommandation finale ne sera publiée qu'une fois l'AMM obtenue.

Les dossiers d'évaluation sont présentés sous trois formes possibles (Tableau IX).

Tableau IX – Types de dossier d'évaluation soumis au NICE

Dossier unique <i>Single Technology Appraisal</i>	Dossier par voie accélérée <i>Fast Track Appraisal</i>	Dossier multiple <i>Multiple Technology Appraisal</i>
Ne couvre qu'une technologie pour une seule indication et constitue la majorité des dossiers soumis	Permet un accès au marché plus rapide pour les médicaments les plus efficaces	Couvre plusieurs technologies, ou une technologie pour plusieurs indications.

Trois étapes constituent le processus d'évaluation par le NICE :

1^{ère} étape :

Dans le cadre des dossiers uniques, une première phase de consultation permet au NICE de définir le cadre de l'évaluation : population cible, perspective économique, choix du comparateur, enjeux liés au produit, éléments clés à considérer dans le dossier, etc.

L'industriel a alors deux mois pour soumettre son dossier, constitué de preuves cliniques et économiques.

2^{ème} étape :

Une fois le dossier soumis, plusieurs groupes participent à son évaluation :

- L'*Evidence Review Group* (ERG), groupe académique indépendant d'experts (cliniciens et économistes de la santé), est commissionné par le NICE pour évaluer le dossier, et transmet son rapport à l'*Appraisal Committee*
- L'*Appraisal Committee*, autre comité indépendant d'évaluation, exploite le rapport de l'ERG en plus d'avis de patients et de cliniciens pour produire un avis sur l'utilisation du traitement au sein du NHS

Ce recours à des groupes externes, plaçant le NICE en tant qu'arbitre, est l'une de ses spécificités (41).

3^{ème} étape :

Lorsqu'aucune organisation, telle que l'industriel sollicitant le remboursement, les industries des comparateurs retenus dans l'évaluation, des représentants de patients ou de professionnels de santé, ne fait appel de la recommandation provisoire de

l'*Appraisal Committee* (ou que l'appel n'est pas retenu), elle devient finale et est rendue publique par le NICE.

2.2.1.1 Les décisions possibles du NICE

Un dossier d'évaluation peut déboucher sur cinq types de recommandations (Tableau X).

Tableau X – Recommandations du NICE

Type de recommandation	Description
Recommandé	Remboursement aligné avec son AMM ou avec sa pratique clinique en routine au sein du NHS
Optimisé	Remboursement pour un sous-groupe de patients restreint comparé à son AMM
En recherche uniquement	Remboursement uniquement dans le contexte d'étude tel qu'un essai clinique (cela est le cas lorsque la technologie n'apporte pas encore assez de preuve de bénéfice clinique)
Recommandé dans le cadre du <i>Cancer Drugs Fund</i>	Remboursement temporaire pour un produit d'oncologie nécessitant de nouvelles preuves
Non recommandé	Non remboursé (preuve d'efficacité comparative manquante, ou non coût-efficace au seuil défini par le NICE)

La Constitution du NHS indique que tout patient a droit à un traitement recommandé par le NICE si son médecin l'estime approprié. Cela signifie que tout traitement recommandé par le NICE dans le cadre de ce processus d'évaluation oblige légalement le NHS à le financer, au prix recommandé par le NICE, et le rendre disponible dans toutes les régions concernées, ce dans le but d'éviter la « loterie du

code postal », comme c'était précédemment le cas lorsque la disponibilité d'un médicament dépendait de la décision de l'autorité locale (42).

2.2.1.2 Le Cancer Drugs Fund, un financement des antinéoplasiques sujet à débat

Le *Cancer Drugs Fund* (CDF) est une spécificité britannique. Critiqué, remis en cause, modifié, défendu, ce financement particulier soulève beaucoup de questions sur l'approche à adopter pour accélérer l'accès des patients à certains traitements.

Lorsqu'un traitement d'oncologie contient des preuves encourageantes de bénéfice clinique mais trop précoces et sujettes à trop d'incertitude, il peut être concerné par un financement par le CDF, dans l'attente de nouvelles preuves (provenant de collectes de données, d'études cliniques ou d'études en vie réelle). Ce financement temporaire permet un accès à l'innovation accéléré pour les patients atteints de cancer au Royaume-Uni, sous réserve que le traitement ait obtenu une AMM. Le NICE s'engage aussi à démarrer le processus d'évaluation plus tôt pour les traitements concernés, avec l'objectif d'avoir une recommandation finale dans les 90 jours suivants l'AMM.

Le financement par le CDF implique deux accords entre le NICE et l'industriel :

- un accord sur le type de données à collecter, en identifiant les résultats cliniques attendus qui diminueront l'incertitude autour de l'efficacité de la technologie
- un accord commercial, en déterminant le coût du traitement durant cette période d'accès précoce.

Lorsqu'un traitement démontre des résultats cliniques potentiels et encourageants, mais dont la trop grande incertitude ne peut être réduite par une collecte de données, le financement par le CDF ne sera pas approprié.

2.2.1.2.1 Un bilan controversé

Depuis sa création en 2010 et jusqu'en 2015, le CDF a permis l'accès à plus de 40 traitements non disponibles en usage de routine au sein du NHS pour plus de 74 000 patients (43).

Bien que majoritairement soutenu dans la presse anglaise (44), le fonds a été sujet à beaucoup de critiques au Royaume-Uni, l'accusant de favoriser le bénéfice des industries pharmaceutiques au détriment des contribuables, en finançant des traitements dont l'efficacité n'est pas démontrée (45). L'Université de York a estimé que les £280M consacrés au CDF en 2014/2015 (quand le budget initialement prévu était de £50M par année) ont causé une perte de 21 645 QALYs pour les autres patients du NHS (46).

En 2015 puis 2016, deux rapports, du *National Audit Office* et du groupe de travail indépendant du *Cancer Taskforce*, respectivement, ont remis en cause la soutenabilité du CDF, soulignant la pression financière trop importante engendrée par des critères de sorties des traitements trop flous, ainsi qu'un manque de suivi rendant difficile l'évaluation de l'impact du CDF sur les patients (43).

La valeur potentielle délivrée par les traitements financés par le CDF aux patients jusqu'en janvier 2015 a été évaluée par Aggarwal et al. en 2017 (47), via 6 critères :

- 1) Les données de l'essai clinique pivot montrent que 62% des traitements financés par le CDF n'ont pas démontré de bénéfice sur la SG (soit le bénéfice n'est pas statistiquement significatif, soit les données de SG ne sont pas disponibles). Sans bénéfice démontré sur la SG, le niveau de preuve apporté par l'industriel repose sur un gain de SSP, mais sa qualité de substitut pose question.

L'utilisation de la SSP comme substitut de la SG

Avantages :

- Une durée d'essai plus courte et une taille d'échantillon plus faible (pour atteindre la puissance statistique suffisante), limitant des frais coûteux à l'industriel et accélérant l'accès à de nouveaux traitements pouvant améliorer la durée et la qualité de vie des patients (48)
- La SPP n'est pas influencée par les éventuels *cross-over*, lorsque des patients du bras Contrôle ont la possibilité de prendre le traitement expérimental après avoir progressé ou lorsqu'il y a suffisamment d'éléments démontrant l'efficacité de l'Intervention. Bien que des méthodes statistiques existent pour tenter de neutraliser le biais causé par le *cross-over*, elles reposent sur des hypothèses lourdes, ajoutant inéluctablement une grande part d'incertitude sur le résultat (49)

Inconvénients :

- La SSP peut ne pas capturer entièrement l'effet du traitement sur la survie et la qualité de vie (48)
- La corrélation entre la SSP et la SG est modérée (50) et très dépendante du type de cancer (51)

- 2) Les données en vie réelle (bases de données médico-administratives, cohortes) ne démontrent pas de bénéfice apporté par les traitements financés par le CDF (survie plus basse, toxicité plus élevée).
- 3) La moitié des traitements financés par le CDF ne démontrent pas de bénéfice cliniquement pertinent d'après les échelles validées par les oncologues (52% n'ont pas atteint le niveau de preuve cliniquement pertinent de l'*American Society of*

Clinical Oncology [ASCO] (52) et 50% ont démontré un bénéfice clinique limité aux yeux de l'*European Society for Medical Oncology [ESMO]* (53).

- 4) Plus de la moitié des traitements financés par le CDF ne sont pas considérés comme efficaces pour le NICE (55% des indications ont été rejetées à cause d'un RDCR au-delà du seuil d'acceptabilité à payer).
- 5) La moitié des traitements ont été retirés par le comité du CDF lors d'une évaluation ultérieure, remettant en question les critères d'approbation initiaux.
- 6) L'analyse du volume des données a montré que les traitements financés par le CDF ont été moins utilisés que prévu (comparée aux durées de traitements et doses reportées dans les essais), reflétant probablement une progression de la maladie ou des effets indésirables intolérables survenant plus tôt que dans l'essai.

Après avoir évalué l'apport des traitements approuvés par le CDF à travers 6 critères, Aggarwal et al. concluent que le fonds n'a apporté aucune valeur pertinente aux patients atteints de cancer, ni à la société dans son ensemble. Ils suggèrent que les molécules d'oncologie devraient suivre un processus d'évaluation standard, et recommandent de ne pas appliquer de stratégie de financement séparé dans les autres pays.

2.2.1.2.2 Un nouveau modèle depuis 2016

Pour répondre à ces critiques, une collaboration entre le NHS et le NICE a abouti à un nouveau modèle de CDF définissant des critères d'entrée et de sortie plus clairs, et la mise en place d'un système favorisant la collecte de données (54) (55) (56).

Pour évaluer si un traitement est candidat au CDF, le comité jugera de la faisabilité de collecter les données nécessaires, en précisant :

- le temps de collecte minimum requis, qui doit aussi être le plus court possible pour limiter le temps de financement par le CDF, jusqu'à 2 ans en temps normal
- le nombre de patients nécessaires, pour permettre une analyse robuste et interprétable

Une résolution des incertitudes facilitée ?

L'objectif du CDF est de permettre un financement temporaire des traitements d'oncologie, en attendant une collecte de données diminuant l'incertitude autour des preuves cliniques et/ou économiques apportées par l'industriel.

Morrell et al. (2018) (57) ont cherché à savoir si la nouvelle version du CDF permettrait de mieux répondre à l'incertitude, en en identifiant les principales sources relevées par le NICE lors des dossiers d'évaluations de 2014 à 2016 : l'immaturation des données de survie et le manque de comparateur pertinent sont les deux principales sources d'incertitude justifiant un financement par le CDF.

1) Incertitude liée à l'immaturation des données de survie

Les auteurs indiquent qu'il est peu probable que des collectes de données en vie réelle de 2 ans (correspondant au temps limite de financement par le CDF) aident à résoudre les incertitudes autour de l'immaturation de la SG.

Premièrement, la difficulté de générer des données d'efficacité robustes à travers les études en vie réelle dans le cadre du CDF a été mise en évidence par Grieve et al. (58). Plutôt que des études en vie réelle, Grieve et al. suggèrent un usage plus répandu de la recommandation « En recherche uniquement » afin de supporter la conduite d'essais pragmatiques randomisés de faibles coûts. Un soutien important des financeurs, régulateurs et comités d'éthiques sera nécessaire, ainsi qu'un investissement pour recruter des patients et les suivre, néanmoins les auteurs

estiment que ces coûts seront bien inférieurs au financement du traitement dans le cadre du CDF.

Deuxièmement, la durée de la collecte de données (2 ans) est probablement insuffisante pour apporter de nouvelles informations sur la survie des patients, étant donné que les essais pivots présentés dans les dossiers contiennent déjà des suivis de patients de plus de 2 ans, sans empêcher une grande part d'incertitude.

Les incertitudes liées à la SG sont inévitables, et compte-tenu des initiatives de plus en plus fréquentes d'accès au marché précoce, sont amenées à être un challenge grandissant dans l'évaluation clinique et médico-économique d'un nouveau traitement.

2) Incertitude liée au choix du comparateur

N'étant pas randomisées, les études en vie réelle ne peuvent garantir la comparabilité des groupes de patients comparés. Il est toujours attendu que les patients du bras comparateur aient des caractéristiques différentes des patients du bras expérimental, rendant délicate toute recherche d'efficacité comparative, quand bien même le comparateur serait le bon.

3) Autres incertitudes reportées par le NICE

Des incertitudes dues aux régimes de traitement utilisés dans les essais, à de faibles effectifs, aux données de qualité de vie, aux incidences d'effets indésirables, et aux coûts, ont aussi été identifiées par Morrell et al. (2018). Ces incertitudes pourraient, elles, être grandement réduites par une collecte de données en vie réelle. Les auteurs suggèrent que ce sont les traitements concernés par ce type d'incertitude qui devraient être candidats à un financement par le CDF.

Quel bilan pour la nouvelle version ?

Le CDF dans sa nouvelle version a un budget annuel de £340M, correspondant au coût de l'ancien CDF lors de sa dernière année (59). Il est difficile d'évaluer convenablement l'impact de cet amendement sachant que la plupart des coûts du nouveau CDF ont été engendrés par les traitements autorisés par l'ancien modèle.

En Octobre 2020, le NHS rapporte que 50 000 patients ont pu bénéficier de 82 médicaments, traitant 170 indications, depuis Avril 2016 et la mise en place du nouveau CDF (60).

Le NICE, agence de santé britannique devenue une référence en Europe, permet un financement temporaire spécialement dédié aux antinéoplasiques. Le CDF fait partie des aspects dans lesquels elle se distingue de ses voisins européens, et notamment de la HAS.

2.2.2 L'évaluation par la HAS

Dès lors qu'un produit a obtenu une AMM, accordée par l'EMA ou l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), il peut être évalué par la HAS.

La Commission de la Transparence (CT) est chargée de la décision de remboursement du médicament évalué. Pour cela, elle se base sur la **preuve clinique** apportée par le laboratoire. Son avis est aussi utilisé pour la négociation du prix entre l'industriel et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Au contraire de la CT, le CEPS est un organisme interministériel, qui répond à la fois au Ministère des Solidarités et de la Santé, et au Ministère de l'Économie et des Finances de la République française.

Dans des cas précis (médicament innovant avec un impact significatif attendu sur les dépenses de l'AM), une autre commission de la HAS entre en jeu : la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP). Elle évalue quant à elle la preuve **économique** (i.e. l'efficacité). Son avis est uniquement utilisé pour la négociation de prix avec le CEPS.

2.2.2.1 Les décisions possibles de la CT

Fondée avec la HAS en 2004, la CT a pour mission d'évaluer le dossier de soumission réunissant les preuves du bénéfice clinique de la technologie. Sa décision aboutit à deux appréciations (61) :

- Le Service Médical Rendu (SMR)
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

2.2.2.1.1 Le Service Médical Rendu

Le SMR reflète l'intérêt clinique du traitement évalué, afin de justifier une prise en charge nationale. Le Code de la Sécurité Sociale définit 5 critères justifiant l'attribution du SMR :

- L'efficacité et la sécurité du médicament
- Sa place dans la stratégie thérapeutique. Cet élément évolue avec le temps, et est donc amené à changer lors des réévaluations tous les 5 ans
- La gravité de l'affection
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement
- Son intérêt de santé publique (ISP) : ce critère se mesure par la couverture du besoin médical, la prévalence et la gravité de la maladie, mais aussi l'impact du traitement sur la santé de la population, la consommation de ressources ou

l'organisation des soins. L'ISP reflète un bénéfice notable apporté à la collectivité grâce à l'arrivée du nouveau médicament.

En fonction de ces critères, le SMR peut être de 4 types, qui définiront le taux de remboursement fixé par l'Union nationale des caisses d'Assurance maladie (Uncam) :

Tableau XI – Niveaux de SMR

Niveau de SMR	Taux de remboursement par l'AM obligatoire
Important	65%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	0%

Dans le cas des médicaments très coûteux et considérés comme irremplaçables, tels que des anti-cancéreux, des médicaments orphelins, ou encore des hormones de croissance, le taux de prise en charge est de 100%, quel que soit le niveau de SMR.

Les patients atteints d'Affection Longue Durée (ALD) bénéficient également d'un remboursement à 100% par l'AM avec exonération du ticket modérateur. En revanche, les autres soins, souvent conséquences de l'ALD, sont remboursés aux taux habituels, et impliquent parfois des reste à charge élevés pour ces patients (62).

Pour les autres médicaments non remboursés à 100% par l'AM, les assurances complémentaires se chargent dans la majorité des cas de compléter le reste à charge.

Tous les 5 ans, le SMR est réévalué et peut être sujet à une modification du taux de prise en charge.

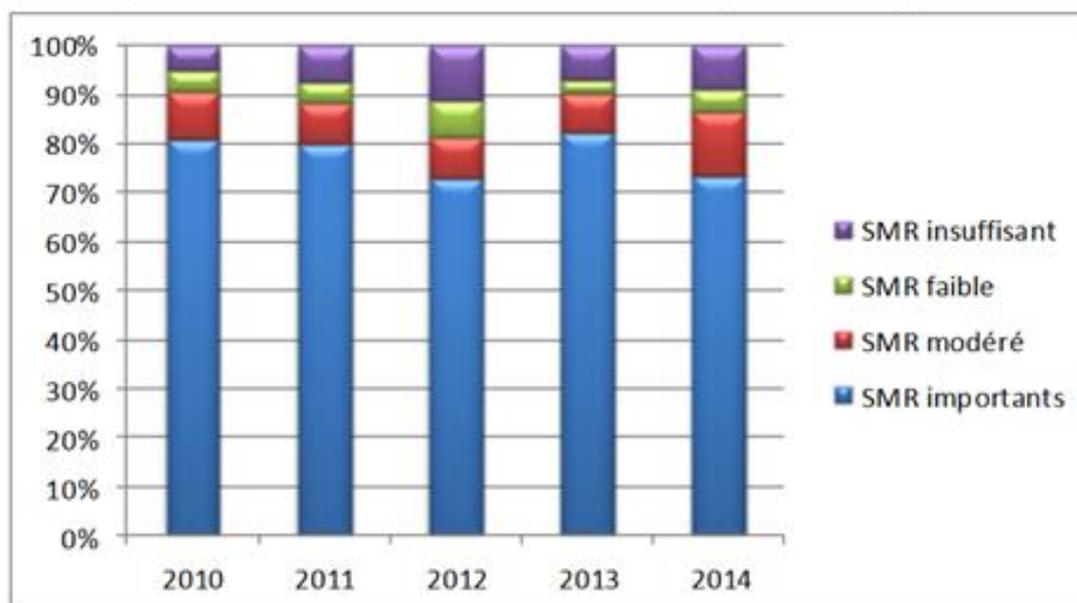
L'appréciation du SMR en présence d'incertitudes

Lorsque les données fournies par l'industriel sont prometteuses mais manquent de maturité et entraînent une grande part d'incertitude quant au niveau de preuve et à la quantité d'effet, la CT peut, en attente de nouvelles données, attribuer un SMR suffisant dans des situations telles qu'une maladie grave et de besoin non couvert. Un plan visant à réduire les incertitudes sera alors mis en place avec l'industriel, à travers des études cliniques ou des études en vie réelles, lorsqu'elles sont à même de répondre aux incertitudes, qui devront être disponibles dans un délai maximal de 5 ans. Ce processus se rapproche du CDF au Royaume-Uni, mais son utilisation est beaucoup moins fréquente qu'outre-Manche.

Le bilan du SMR

Le rapport rendu par Dominique Polton en 2015 dresse un bilan des SMR attribués entre 2010 et 2014, et indique une forte proportion de SMR importants (63).

Figure 9 – Répartition des SMR de 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)



Le rapport détaille l'importance de chaque critère dans l'attribution du SMR :

- 1) La quantité d'effet est très discriminante : 63% des SMR importants ont été attribués à des traitements dont la quantité d'effet est importante, alors que 83% et 77% des SMR faibles et insuffisants, respectivement, ont été attribués à des médicaments de quantité d'effet insuffisante, mal établie ou non quantifiable.
- 2) La place dans la stratégie thérapeutique est très discriminante : 81% des SMR insuffisants ont une place dans la stratégie thérapeutique absente, alors que c'est le cas d'aucun SMR important ni modéré.
- 3) La gravité de la maladie est peu discriminante : le caractère sévère est rapporté dans des proportions similaires selon le niveau de SMR attribué.
- 4) La visée du traitement (préventif, curatif, symptomatique, autre) est peu discriminante : les fréquences sont similaires selon le niveau de SMR attribué.
- 5) L'ISP est peu discriminant : il est absent ou non défini 85% du temps, et seulement 2 cas rapportent des ISP importants.

La quantité d'effet et la place dans la stratégie thérapeutique sont donc les critères les plus déterminants pour obtenir un SMR important. Cette prépondérance de l'efficacité et de la tolérance dans l'évaluation du médicament rend floue la distinction entre AMM et SMR (64).

La faible discrimination apportée par l'ISP, non quantifiable ou absent la majorité du temps, semble refléter une mauvaise prise en compte des besoins de santé publique à travers ce critère, dont le but original était « *de donner un degré de liberté à l'autorité politique pour admettre au remboursement un médicament à l'efficacité modeste mais utile pour contribuer au développement d'une politique de santé*

publique, par exemple en matière de lutte contre le tabagisme ou l'alcoolisme »
(65).

2.2.2.1.2 L'Amélioration du Service Médical Rendu

L'ASMR reflète la **valeur ajoutée** (i.e. le caractère novateur) du nouveau traitement en comparaison aux technologies déjà disponibles sur le marché et en fonction de la couverture du besoin médical dans l'indication concernée. Il peut être de 5 types, et servira de point d'ancrage à la négociation du prix entre l'industriel et le CEPS.

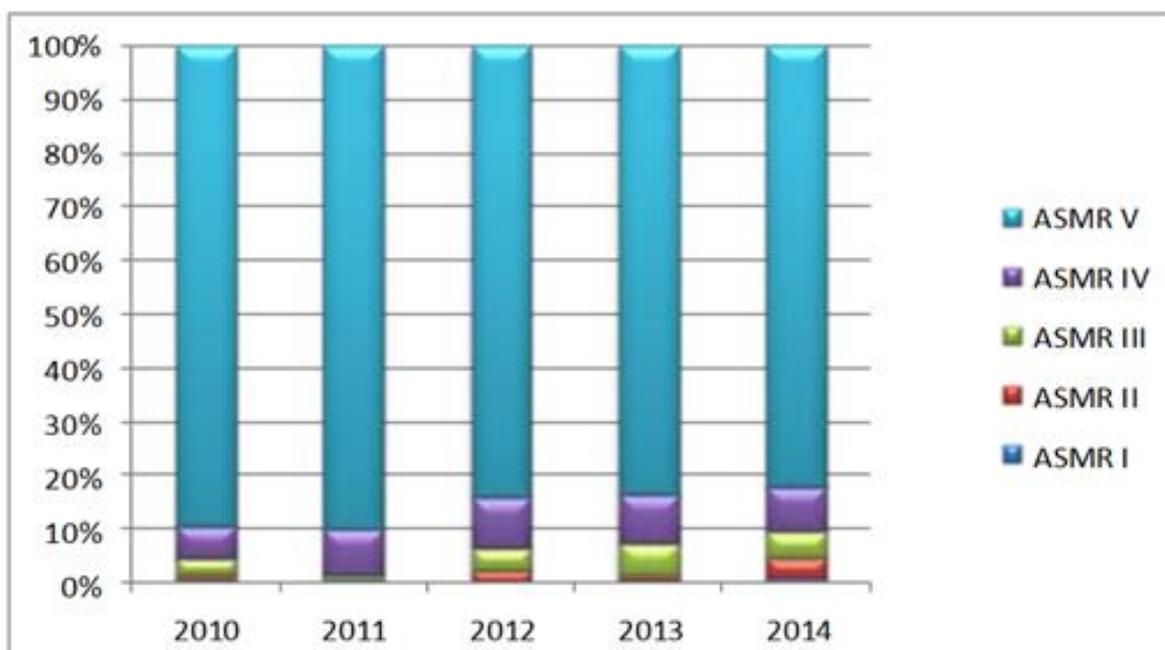
Tableau XII – Niveaux d'ASMR

Niveau d'ASMR	Définition
ASMR I majeure	Un progrès thérapeutique majeur est donné à un médicament qui sauve ou améliore la vie des patients atteints d'une maladie grave. Il s'agit ici d'un bouleversement thérapeutique qui ne se produit qu'en de très rares occasions
ASMR II importante et III modérée	Un progrès thérapeutique important ou modéré indique un niveau de preuve de qualité, une valeur ajoutée substantielle, ainsi que la sévérité de la maladie concernée par l'indication. La CT définit un produit innovant, qui obtiendra une ASMR de niveau III ou plus, dès lors qu'il remplit simultanément les 3 conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un nouveau mécanisme d'action dans l'indication en question ▪ Un besoin médical non couvert ▪ Une réponse cliniquement pertinente à ce besoin médical
ASMR IV mineure	Une ASMR mineure traduit un progrès réel mais un niveau de preuve ou une quantité d'effet non optimales. On peut retrouver ici des traitements améliorant la survie des patients avec une légère perte de qualité de vie ou de tolérance, ou

	bien des médicaments améliorant ces deux derniers aspects mais de faible efficacité
ASMR V inexistante	L'absence de progrès thérapeutique constitue la majorité des ASMR attribuées aux nouveaux médicaments. Cela peut être le cas de traitements n'ayant pas réussi à apporter un niveau de preuve suffisant, mais aussi lorsque la démonstration se base sur une étude de non-infériorité, ou encore le cas des génériques et des biosimilaires

De 2010 à 2014, une absence de progrès thérapeutique (ASMR V) est associée à l'immense majorité des traitements évalués (Figure 10). Cette répartition, quasiment l'inverse de celle des SMR (Figure 9), soulève la question de l'innovation en santé (66).

Figure 10 – Répartition des ASMR de 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)



La doctrine de la CT

Afin d'améliorer la transparence et la lisibilité de ses avis, la CT rend publique sa « doctrine », ensemble de principes et de fondements du raisonnement scientifique et méthodologique sur lesquels se base la commission pour évaluer les nouveaux médicaments (67). Un besoin qui concerne notamment les conditions d'éligibilité à l'ASMR, plus flexibles que celles permettant de fixer un SMR qui sont figées dans les textes.

Certains points de la doctrine de la CT méritent d'être soulevés :

- Un comparateur pertinent n'a pas nécessairement d'AMM
- Des données en vie réelle peuvent être prises en compte
- Un critère de substitution ou intermédiaire (telle que la SSP) peut être considéré comme un critère clinique pertinent si le critère de jugement principal (telle que la SG), n'est pas disponible à moyen terme, ou qu'une association a été démontrée entre les deux critères
- Les données de qualité de vie peuvent aider à revendiquer une ASMR lorsque des échelles validées et spécifiques sont utilisées, et dans le cadre d'une méthodologie rigoureuse (double aveugle, gestion de la multiplicité des tests, peu de données manquantes)

2.2.2.2 Les décisions de la CEESP

Alors qu'elle fait partie intégrante de toute évaluation de médicaments par le NICE, l'évaluation médico-économique n'est pas prise en compte dans le processus de remboursement en France, et est traitée par une autre commission de la HAS.

Fondée en 2008, la CEESP a pour mission d'évaluer l'efficacité et la solvabilité des médicaments considérés comme innovants. Alors que la CT et la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) ont une expertise médicale, la CEESP apporte une expertise médico-économique. La prise en compte de cet aspect dans l'évaluation des médicaments par la HAS a été précisée et confirmée par la LFSS de 2012, alors que les premiers avis d'efficacité ont été rendus en 2014 (63). En France, l'efficacité d'un traitement n'intègre que le processus de fixation de prix, mais en aucun cas la décision de remboursement.

La soumission d'un dossier d'efficacité n'est requise par la HAS que dans deux situations précises (68) :

- Lorsque le laboratoire revendique une ASMR (ou une Amélioration du Service Attendu [ASA] pour les dispositifs médicaux) de niveau III ou plus (produit innovant)
- Lorsque le produit de santé est susceptible d'avoir un impact important sur les dépenses de l'AM (soit lorsque le laboratoire anticipe un impact sur l'organisation des soins ou les pratiques professionnelles, soit lorsque le chiffre d'affaire annuel du produit la deuxième année de commercialisation dépasse 20 millions d'euros)

Bilan des avis d'efficacité

Le rapport d'activité de la CEESP indique qu'en 2019 (69) :

- 77 demandes d'évaluation d'efficacité ont été enregistrées
- Parmi elles, 25 éligibles seulement (ASMR/ASA de niveau III ou plus revendiquée, impact sur les dépenses de l'AM)

- Parmi les 25 éligibles, 14 concernent l'oncologie

La conformité méthodologique de l'évaluation médico-économique fournie par l'industriel se traduit par l'émission de « réserve ». Majeure, importante ou mineure, une réserve traduit la recevabilité méthodologique du dossier, et donc la capacité de la CEESP à se prononcer sur le RDCR. Une réserve majeure invalide même les résultats et empêche donc de porter tout jugement sur le RDCR.

24 avis d'efficacité ont été validés en 2019, parmi lesquels 12 ont fait l'objet de réserves majeures, 11 de réserves importantes, et 1 de réserve mineure.

Ce premier jugement portant sur la seule méthodologie de l'évaluation est un frein à l'objectif premier qui est d'évaluer l'efficacité du médicament (63). De plus, l'intérêt de ce travail supplémentaire lié au dossier d'efficacité, nécessitant du temps et de l'argent pour l'industriel et la HAS, peut dès lors poser question.

Le rapport Polton recommande de s'éloigner petit à petit de la seule critique méthodologique, pour aller davantage vers une évaluation de l'efficacité.

Une autre limite mise en évidence par ce rapport diagnostic est la difficulté pour le CEPS d'utiliser les avis de la CEESP dans la négociation du prix, n'ayant pas toujours les compétences techniques nécessaires, ce qui pousse l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) à recommander de « *rédiger les avis dans un style le plus simple et le plus compréhensible possible* » (64).

2.2.3 Deux processus dissonnants

Les points de discordances entre les processus d'évaluation du NICE et de la HAS sont profonds (Tableau XIII).

Tableau XIII – Différences entre les processus d'évaluation du NICE et de la HAS

	Royaume-Uni	France
Organisme(s) chargé(s) de l'évaluation	NICE + organismes externes	CT ± CEESP
Critère clé dans la décision de remboursement	Efficiences	Données cliniques
Critère(s) clé(s) dans la négociation de prix	Efficiences	SMR, ASMR ± Efficiences
Taux de remboursement	Unique	Multiples
Place de la médico-économie	Prépondérante (requis pour tous les médicaments, avec un impact direct sur la décision de remboursement)	Complémentaire (requis pour les médicaments innovants, avec un impact sur le prix uniquement)

2.2.3.1 Les organismes en charge de l'évaluation

Un enjeu de la HAS repose dans la collaboration entre les différents organes de l'évaluation médicale. Pour négocier le prix, le CEPS doit exploiter à la fois la décision d'ASMR de la CT et l'avis d'efficience de la CEESP. Alors que l'ERG évalue le bénéfice clinique et médico-économique de la technologie, et que le RDCR est directement utilisé par le NICE pour fixer le prix, la multiplicité des organismes français pose des questions de coordination et de compétence.

La comparaison des organismes d'évaluation des deux pays met aussi en lumière l'apport prépondérant du milieu académique au Royaume-Uni (ERG, *Appraisal Committee*), qui explique d'ailleurs l'avant-gardisme du NICE, devenu référence dans le domaine.

2.2.3.2 Les critères d'évaluation

Un des points de divergence les plus frappants entre le NICE et la HAS repose dans les critères d'évaluation pour le remboursement et la fixation du prix des médicaments.

Alors que le NICE utilise un critère unique, l'efficacité, pour déterminer à la fois le remboursement et le prix du médicament évalué, la HAS en intègre deux, voire trois : le SMR qui renseigne le remboursement, l'ASMR (et l'efficacité dans le cas des médicaments innovants) la fixation du prix.

Surtout porté par l'efficacité et la sécurité, on a reproché au SMR sa trop forte similarité avec l'AMM. De tendance comparative, il a aussi du mal à se distinguer de l'ASMR. Le manque de lisibilité de ces deux critères a conduit la HAS à proposer, en 2012, une profonde refonte de son processus d'évaluation, en remplaçant le SMR et l'ASMR par l'Index Thérapeutique Relatif (ITR). De nature purement comparative, l'ITR évaluerait (63) :

- 1) La recevabilité méthodologique
- 2) L'efficacité
- 3) La tolérance
- 4) La praticabilité

Le remboursement et le prix seraient tout deux définis par ce critère unique, améliorant par là la transparence du processus, et le rapprochant de ce qu'il se fait au Royaume-Uni. La nature profondément comparative de l'ITR le distingue aussi plus clairement du rapport bénéfice/risque propre à l'AMM.

En 2013 néanmoins, un rapport de Muriel Dahan met en avant les limites d'un tel indice, lui reprochant des imprécisions, une trop grande rigidité et une inapplicabilité à certaines situations, comme les stades métastatiques ou les médicaments génériques

(64). Muriel Dahan conclut que le passage à un critère unique d'évaluation, bien que nécessaire et utile, n'est pas urgent et ne doit pas se faire dans la précipitation.

L'expérience de l'ITR démontre la tendance de la HAS, et de toutes les agences européennes, d'exploiter un critère comparatif unique. Une distinction majeure entre l'AMM et la prise en charge d'une technologie de santé par la société repose dans la question « Est-ce que le traitement apporte de la valeur par rapport à ce qui est disponible sur le marché ? ». Cette décision est par essence comparative, et la fusion entre le SMR et l'ASMR en une sorte d'ASMR revisitée apparaît indispensable pour plus de lisibilité.

2.2.3.3 Les taux de remboursement

Une autre profonde distinction entre l'évaluation du médicament en France et au Royaume-Uni repose dans l'approche du remboursement. Tandis que le NHS, comme dans la plupart des pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) (63), applique un taux unique quelque soit le type de médicament, le système français propose des taux différenciés en fonction de la conclusion de l'évaluation.

Dans le processus d'évaluation, le NICE et la HAS répondent à deux questions :

« Le traitement doit-il être remboursé ? »

« Si oui, à quel prix ? »

Lorsqu'elle estime que le traitement doit être pris en charge, la HAS doit répondre à une question supplémentaire :

« Si oui, à quel taux ? »

L'évolution vers un critère d'évaluation unique couplé à un taux de remboursement unique est une piste explorée dans le rapport Polton. En rappelant que ce taux unique est déjà mis en place dans les autres composantes de l'AM (soins, dispositifs médicaux, etc), l'auteur présente les apports d'une telle approche : une plus grande lisibilité, une différenciation plus claire vis-à-vis de l'AMM, et la suppression d'une question à laquelle doit répondre la CT.

Cette solution, bien qu'attrayante sur le plan théorique, aurait néanmoins des conséquences dans la pratique. Fixer le taux unique à 65% aurait par exemple un effet considérable sur le budget de l'AM obligatoire, dans une période où la pérennité du système est remise en question par un endettement trop important. Un taux unique bouleverserait aussi l'équilibre et les dynamiques économiques entre l'AM et les complémentaires santé.

L'impact financier et organisationnel sur le système de soin français rend l'évolution vers un taux unique irréaliste. On peut en revanche envisager un scénario mixte, avec un critère d'évaluation unique et plusieurs taux de remboursement, qui pourraient être fixés, non pas en fonction de la conclusion de l'évaluation comme c'est le cas actuellement, mais selon la classe thérapeutique du traitement, la gravité de la maladie, ou encore le taux du comparateur (ce qui aboutirait en quelque sorte à des taux par classe de médicaments).

Le devenir du SMR et de l'ASMR soulève des questions sur la refonte profonde du processus de remboursement des médicaments en France, et bien que l'intérêt d'évoluer vers un critère d'évaluation et un taux unique, comme c'est le cas au Royaume-Uni, ne soit pas remis en question, sa mise en œuvre est liée à beaucoup d'incertitudes.

2.2.3.4 L'utilisation de l'efficience dans le processus de décision

L'utilisation de la médico-économie dans l'évaluation des nouveaux traitements est une différenciation majeure entre la France et le Royaume-Uni. Alors qu'elle est prépondérante dans le processus d'évaluation du NICE, elle n'est que secondaire aux yeux de la HAS.

Considérer l'analyse médico-économique comme critère complémentaire est assez fréquent en Europe, et des pays comme l'Allemagne se limitent même à une évaluation du seul bénéfice clinique apporté. Lorsque l'industriel ne revendique pas d'ASMR de niveau III ou plus, ou que le produit n'est pas supposé impacter l'organisation ou les dépenses de l'AM, la France se rapproche donc du pays outre-Rhin en ne laissant aucune place à l'efficience comme critère d'aide à la décision. Et lorsqu'elle est requise, l'analyse médico-économique se heurte souvent à des questions méthodologiques qui empêche toute exploitation du résultat. Enfin, même dans les cas où l'efficience est évaluée sans réserve méthodologique, un dernier obstacle se trouve dans l'absence de compétences du CEPS, organisme interministériel, pour interpréter les résultats.

De l'autre côté de la Manche, le Royaume-Uni a fait de l'évaluation médico-économique la pierre angulaire de ses décisions liées au remboursement et au prix des nouveaux traitements. Un critère unique d'efficience est utilisé de manière quasi-binaire : si le RDCR se trouve en-dessous du seuil d'acceptabilité à payer du NICE, le traitement sera presque automatiquement approuvé, sinon, il est rejeté (70). Le prix du traitement faisant partie intégrante de la composante « coût » du ratio « coût-résultats », le prix est fixé de manière à ce qu'il entraîne un RDCR sous le seuil du NICE. Ce système est transparent et lisible. L'utilisation d'un coût par QALY gagné

permet une comparaison entre médicaments d'aires thérapeutiques diverses pour en sélectionner les plus efficaces, de manière à optimiser l'utilisation du budget du NHS.

L'utilisation dogmatique du critère médico-économique au Royaume-Uni est une exception dans l'Union Européenne, et n'est pas exemptée de critiques. On peut citer la remise en question de la valeur seuil d'acceptabilité à payer, qui n'a pas de fondement empirique (71), ou le fait qu'un RDCR la dépassant ne fasse pas toujours l'objet d'un refus de remboursement (70), impactant négativement le caractère systématique et transparent de l'utilisation de l'efficacité.

Sans proposer l'intégration extrême de l'efficacité dans la décision de remboursement propre au NICE, le rapport Polton insiste sur la nécessité d'une plus grande considération de l'analyse médico-économique, en l'élargissant entre autres aux ASMR IV revendiquées. L'OCDE a notamment montré que les pays qui utilisent l'évaluation médico-économique sont davantage sensibles aux questions d'incertitudes, qui sont clairement explicitées et quantifiées dans les études coût-résultats (72) (voir 1.8.1.2. Prendre en compte l'incertitude).

2.2.3.5 Les seuils d'acceptabilité à payer

Le NICE est l'une des seules agences HTA à avoir défini une valeur seuil d'acceptabilité à payer rendue publique. Ainsi, lorsque le RDCR excède £30,000 par QALY gagné, le traitement aura peu de chances d'être recommandé pour une utilisation dans le NHS.

En analysant les décisions relatives à 763 indications entre 1999 et 2011, Dakin et al. (70) ont pu montrer que la probabilité d'être remboursé diminue dès lors que le RDCR s'éloigne du seuil défini par le NICE. Dans le même temps, 75% des traitements dont le RDCR est inférieur à la valeur de £27,000 ont reçu une recommandation positive.

Cette valeur seuil n'est pas figée pour autant et est amenée à changer dans certaines situations :

- Il passe à 50 000£ par QALY gagné lorsque l'indication concerne des patients en fin de vie
- Un traitement peut être financé temporairement même si son RDCR associé est au-delà du seuil du NICE, dans le cadre du CDF
- Les médicaments orphelins bénéficient d'un seuil démarrant à £100,000 par QALY gagné et pouvant monter à £300,000 (73)

En 2015, Claxton et al. (71) ont remis en cause ce seuil, en estimant la relation entre les modifications de dépenses du NHS et les modifications de mortalité, en incluant la qualité de vie associée. Les auteurs ont estimé à £13,000 par QALY gagné le seuil le plus pertinent en considérant les coûts d'opportunité pour investir le budget du NHS dans de nouvelles technologies.

Le NICE a réagi à cet article en indiquant que 8 traitements sur 10 sont recommandés au seuil établi, incluant 6 médicaments anti-cancéreux sur 10, et qu'une réduction du seuil impliquerait de fermer la porte à la majorité des nouveaux produits innovants. Se concentrer uniquement sur les QALYs gagnés risque aussi d'oublier d'autres aspects importants pour les usagers du NHS, comme l'encouragement de la recherche ou la valorisation de traitements très spécifiques qui sont l'unique option de certains patients (74).

La valeur seuil représente le coût d'opportunité pour la société de chaque décision de remboursement, elle est donc dépendante du budget du NHS et de l'apport des technologies de santé, qui évoluent avec le temps. On peut alors s'interroger sur le fait

qu'elle soit restée identique depuis 2004 (même si des valeurs spécifiques à des traitements sont apparues au fil du temps) (75).

En reconnaissant que l'utilisation d'une valeur seuil améliore la transparence, la cohérence et l'impartialité de la prise de décision, la HAS s'y refuse. L'explicitation d'un seuil inciterait les industriels à proposer le prix entraînant un RDCR juste en-dessous du seuil, et une valeur trop basse conduirait à un niveau trop faible d'investissement en recherche et développement (76).

2.2.3.6 Les recommandations médico-économiques

La différente perception de la médico-économie entre la France et le Royaume-Uni se reflète dans des recommandations méthodologiques distinctes, bien que similaires dans leurs grands principes.

Dès la création de la CEESP, la question de la redondance de la HAS avec le NICE s'est posée (77). Néanmoins, leurs guides méthodologiques (11) (78) se distinguent par plusieurs aspects (79) (Tableau XIV). De manière générale, les recommandations du NICE sont très précises et détaillées, alors que celle de la HAS se veulent non-exhaustives et laissent plus de flexibilité aux auteurs de l'analyse médico-économique.

En revanche, les deux autorités se rejoignent sur la volonté d'inclure tous les comparateurs pertinents possibles, qu'ils aient une AMM ou non, sur le choix de l'horizon temporel vie entière des patients de façon à capturer toutes les différences significatives de coûts et d'effets (ce qui implique d'extrapoler la survie des patients au-delà de la durée de l'essai clinique), et sur la préférence pour les comparaisons directes provenant d'essai clinique randomisé (garantissant la comparabilité des patients, au contraire des comparaisons indirectes).

Tableau XIV – Divergences dans les recommandations médico-économiques du NICE et de la HAS

Paramètre	NICE	HAS
Type d'étude	Analyse coût-utilité en cas de référence	Analyse coût-utilité seulement lorsqu'un impact sur la qualité de vie des patients est attendu, et que des données de qualité de vie sont disponibles ; dans le cas contraire, une analyse coût-efficacité est le cas de référence
Seuil d'acceptabilité à payer	£20,000 à £30,000	Non défini
Perspective des coûts	Tiers payeur (NHS et PSS)	Collective ou « tout payeurs » (AM, assurances complémentaires, reste à charge des patients, coûts de déplacement, etc)

NHS : National Health Service

PSS : Personal Social Services

AM : Assurance Maladie

2.2.3.7 L'évaluation de la solvabilité

Pour éviter de se retrouver dans la situation délicate de l'arrivée du Sovaldi® sur le marché, les agences HTA souhaitent désormais évaluer l'impact budgétaire de l'introduction et de la diffusion d'une nouvelle technologie.

Au Royaume-Uni, une AIB est obligatoirement associée à l'analyse d'efficience. Depuis 2017, le NICE expérimente même un « test d'impact budgétaire », qui stipule que pour toute technologie associée à un impact budgétaire de plus de 20 millions de livres sterling dans l'une des trois premières années suivant le remboursement, le NHS peut engager des discussions commerciales avec l'industriel (80).

En France, une AIB est requise lorsqu'une analyse d'efficience est soumise à la CEESP et que le chiffre d'affaire prévisionnel la deuxième année qui suit le remboursement dépasse 50 millions d'euros (81).

2.2.3.8 L'accès au marché précoce

2.2.3.8.1 Pré-AMM

Le modèle français permet trois circuits, selon le type de technologie, qui accélèrent l'accès à l'innovation (Tableau XV).

Tableau XV – Accès au marché précoce pré-AMM en France

<p>Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)</p>	<p>Elle est octroyée par l'ANSM aux médicaments traitant des maladies graves ou rares ne bénéficiant pas encore d'AMM, et en l'absence de traitement adéquat sur le marché (82). Le médicament est alors pris en charge en intégralité par l'AM. Une fois l'AMM obtenue, le remboursement continue jusqu'à ce que le traitement soit évalué par la HAS et qu'il rentre dans le circuit « traditionnel ». Ce dispositif post-ATU ne fonctionne que si l'industriel soumet une demande d'inscription sur les listes de prises en charge dans le mois suivant la délivrance de l'AMM. Mise en place en 1994, l'ATU est un dispositif pionnier en Europe dans le domaine de l'accès précoce pré-AMM (83). Elle est complétée par la Recommandation</p>
--	---

	Temporaire d'Utilisation (RTU) pour étendre précocement l'indication de médicaments ayant déjà une AMM.
Forfait innovation	Il est dédié aux dispositifs médicaux (84). Cette prise en charge dérogatoire et temporaire peut être mise en œuvre après l'évaluation de la HAS, lorsqu'elle estime que les données sont insuffisantes mais qu'un potentiel d'innovation est réel. Le processus peut s'appliquer lorsque deux conditions sont réunies : le produit est innovant, et le plan proposé par l'industriel permet la récolte des données manquantes nécessaires (essentiellement au travers d'études cliniques ou économiques).
Le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)	Il offre une prise en charge précoce des actes de biologie médicale et d'anatomopathologie (85). Comme l'ATU et le Forfait innovation, il s'agit d'un remboursement conditionnel. Une collecte prospective de données doit être réalisée pour permettre une évaluation adéquate de la HAS.

Mis en place au Royaume-Uni en 2014, le *Promising Innovative Medicine* (PIM) se rapproche fortement du dispositif d'ATU. Octroyé par le MHRA, il offre la possibilité aux patients souffrant de maladies graves de bénéficier de traitement n'ayant pas encore obtenu d'AMM, dans une situation de besoin médical non couvert (86).

2.2.3.8.2 Post-AMM

Pour prendre en compte l'incertitude liée aux preuves cliniques ou médico-économiques du médicament, ou pour contenir les coûts engendrés pour le système de santé, des **contrats conditionnels** post-AMM sont régulièrement mis en place entre le payeur et le laboratoire.

Ils sont de deux types (87) :

Tableau XVI – Contrats conditionnels

<p>Accords financiers</p>	<p>L'objectif est d'obtenir des remises sur les prix publics basées sur des remises confidentielles, des accords prix-volume, ou des plafonds du nombre de patients traités au-delà desquels des remises s'appliquent</p>
<p>Accords de performance</p>	<p>L'objectif est d'associer les conditions de prise en charge à des résultats observés dans la vraie vie. On en distingue deux types :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Prise en charge conditionnelle au développement de preuves, où le remboursement du traitement dépend des nouvelles données apportées par le laboratoire ○ Prise en charge liée aux résultats observés dans la vraie vie, où le prix finalement reversé à l'industriel dépend des résultats observés dans la vraie vie

Alors que les contrats financiers sont très fréquents dans la majorité des pays de l'OCDE, les accords de performance le sont moins. Bien que les industriels semblent intéressés par ce type de contrat, les payeurs redoutent la complexité de leur mise en œuvre (88). Une autre explication repose sur la qualité des preuves récoltées en vie réelle. En ce sens, Launois et al. recommandent la mise en place d'études observationnelles comparatives et l'utilisation de techniques statistiques rendant comparables les deux populations (89).

Un point intéressant à noter est qu'alors que le NICE publie le contenu de ses accords et indique leur présence lors de ses recommandations (sous le terme de « *Patient Access Scheme* »), la HAS les garde totalement confidentiels, occultant l'existence même d'un accord (90). Les conséquences financières de ces contrats, notamment

les remises, sont en revanche gardées confidentielles au niveau des produits individuels partout en Europe (il arrive par contre que des pays publient les montants agrégés de ces remises).

La HAS a publié un guide visant à aiguiller et diriger les industriels dans leur conduite d'études post-inscription (91), permettant de fournir des données pour des contrats conditionnels ou des réévaluations. Parmi les études à objectif comparatif sont citées les essais pragmatiques, les études observationnelles (cohorte, cas-témoin, entre autres) et la modélisation (dans les conditions de très faible incidence, ou lorsque les effets de santé sont attendus à long terme). La HAS explique aussi les méthodes statistiques préférentielles de façon à rendre comparables des populations à partir de données en vie réelle, tels que la stratification, les méthodes de régression ou l'appariement sur score de propension.

Bien que critiqué, le CDF est un processus de remboursement temporaire post-AMM bien ancré au Royaume-Uni pour les traitements d'oncologie au bénéfice clinique potentiellement intéressant mais entaché d'une trop grande incertitude. En France, l'introduction d'un tel dispositif pour les médicaments a été proposé dans le rapport Polton, puis discuté lors de comités entre la HAS et le syndicat de l'industrie pharmaceutique, le LEEM (Les Entreprises du Médicament) (92). L'intégration de ce type de remboursement temporaire reste pour le moment en suspens.

La vie réelle dans l'évaluation du médicament

Bien que toujours considérés comme le *gold standard* pour évaluer l'effet propre d'un traitement, les essais cliniques randomisés (ECR) sont de plus en plus critiqués : trop court dans leur durée, trop protocolés dans leurs modalités de prise en charge, trop sélectifs dans leur recrutement, si bien que la portée de leurs enseignements en pratique courante en est réduite (93). De plus en plus d'études non-interventionnelles permettent de combler ces limites et sont aujourd'hui réclamées par les payeurs comme outil d'aide à la décision (94).

Les données en vie réelle, de quoi parle-t-on ?

De plus en plus exploitées par les acteurs de la santé en France et dans le monde, les données en vie réelle élargissent le champ des potentielles preuves scientifiques. Quelle que soit leur origine, bases de données médico-administratives (telles que le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie [Sniiram] ou le Programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI] en France), cohortes, ou encore essai pragmatique randomisé, les données en vie réelle ambitionnent une meilleure représentativité de la population cible et sont généralement accessibles pour des coûts modestes. Il convient néanmoins de définir ce qu'on entend par données en vie réelle :

1/ Pour l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, il s'agit de toute donnée qui n'est pas collectée dans le cadre d'un ECR (94)

2/ Pour l'*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP)*, une étude en conditions de vie réelle indique une non-intervention dans les pratiques d'utilisation d'un traitement, que cela concerne le médecin ou le patient. Les participants ne sont assignés à aucune exposition, et le choix du traitement et son suivi ne dépendent que des patients et de leurs médecins, reflétant ainsi les pratiques de routine dans la prise en charge d'une maladie (95)

Les données en vie réelle, dans quel but ?

Les études exploitant les données en vie réelle peuvent répondre à deux objectifs : exploratoire et comparatif.

1) Explorer l'information

Dans un but **exploratoire**, une étude non-interventionnelle apporte des éléments descriptifs intégrant tous les éléments de la vie réelle, et permet d'évaluer la sécurité ou la performance.

Par exemple, pour s'assurer que les recommandations de bonnes pratiques sont respectées, il convient de réaliser une étude observationnelle descriptive sur l'ensemble de la population concernée, et pendant un laps de temps limité. Pour recenser les effets indésirables d'un traitement en revanche, il convient de réaliser une étude observationnelle sans comparateur sur toute la population concernée, en mobilisant des données à plus long-terme.

2) Comparer des interventions

La vie réelle peut aussi permettre la recherche d'une efficacité **comparative** :

- Dans le cadre d'un ECR, on parle d'efficacité expérimentale (*efficacy*)
- Dans le cadre d'une étude non-interventionnelle, on parle d'effectivité clinique (*effectiveness*)

Toujours considéré comme la référence lorsqu'il s'agit de démontrer l'efficacité d'un traitement, l'ECR se voit de plus en plus suppléé par les études non-interventionnelles. En France, les financeurs publics sont désormais demandeurs de preuves en vie réelle en tant qu'outil d'aide à la décision. Des contrats conditionnels avec les industries du médicament nécessitent une preuve d'effectivité clinique afin de fixer le prix final d'un médicament après sa mise sur le marché. Ils permettent de répondre à ce besoin de preuves en conditions de routine, tout en ne freinant pas l'innovation (89). Les raisons de ce virage sont nombreuses. Quand un ECR répond à la question « est-ce que le traitement peut marcher ? », l'étude non-interventionnelle répond à celle « est-ce que le traitement marche ? » et intègre toutes les spécificités d'une prise en charge de routine. Dans un ECR, les patients sont assignés au hasard dans un des deux groupes, l'un traité, l'un servant de comparateur (le plus souvent à l'aide d'un placebo), puis sont suivis de manière régulière de façon à optimiser les pratiques, l'observance, ou encore la compréhension du traitement. Ces essais sont menés dans des conditions idéales définies de manière extrêmement rigoureuse par des protocoles qui prévoient le recrutement d'une population homogène de patients, et une durée de suivi limitée à quelques mois ou à quelques années. Ces conditions expérimentales oublient de nombreux facteurs pouvant influencer l'effet du traitement en vie réelle : les comorbidités et traitements concomitants, l'observance, le suivi des bonnes pratiques, l'accès au soin, la communication du médecin, l'hétérogénéité de la

population ou encore des facteurs socio-économiques (96). Des modifications d'exposition comme des changements de traitements font aussi partie des pratiques courantes de prise en charge d'une maladie, et ne peuvent être considérés qu'avec une étude non-interventionnelle (97). Enfin, le traitement évalué en conditions de vie réelle est mis en face d'un comparateur actif, existant et utilisé dans les pratiques de routine.

Bien qu'on puisse s'attendre à une diminution de l'efficacité en conditions de vie réelle par rapport aux conditions expérimentales, ce n'est pas le cas pour tous les traitements, patients ou utilisations, et des médicaments bien intégrés dans une prise en charge donnée pourraient même montrer un effet plus large (98). Un arbitrage est donc nécessaire entre la validité interne qu'offre un ECR (démonstration d'un lien causal) et la validité externe qu'offre une étude non-interventionnelle comparative (généralisation des résultats et extrapolation dans l'espace). En effet, des facteurs propres aux données de vie réelle peuvent être un frein à la validité interne d'une étude observationnelle et il est indispensable de les prendre en considération.

Les biais inhérents aux études en vie réelle

Lorsqu'il s'agit de rechercher une causalité entre un traitement et un résultat clinique, l'absence de randomisation reste une des limites majeures des études en vie réelle (99). Rien ne garantit en effet la comparabilité des groupes puisqu'aucun tirage au sort n'est effectué. Des biais, erreurs systématiques qui s'introduisent dans une étude et mettent en péril sa validité, peuvent être provoqués par des facteurs observables, tels que l'âge ou le sexe, et des facteurs inobservables, tels que la sévérité de la maladie ou la résistance à un traitement. Deux types de biais sont

particulièrement redoutés en pharmaco-épidémiologie, il s'agit (i) des biais de sélection et (ii) des facteurs de confusion. Dans le premier cas, l'erreur systématique est créée par une absence de représentativité de la population d'analyse par rapport à la population cible de l'AMM. Par exemple, si certains patients de l'indication décèdent précocement, ils ne seront pas inclus dans l'étude, et la survie de la population d'analyse sera surestimée par rapport à celle de la population cible du fait de l'élimination des patients les plus gravement atteints. Prendre en compte des facteurs comme la santé générale du patient ou la sévérité de la maladie neutraliseraient ce biais, mais ces variables ne sont malheureusement pas mesurables dans la plupart des cas, on parle de facteurs inobservables. Les facteurs de confusion concernent quant à eux les tiers-facteurs qui entraînent des erreurs d'appréciation dans l'interprétation des résultats. Par exemple, l'effet d'un antipyrétique sur un patient fébrile est attribué à deux facteurs : l'effet propre du traitement et la résolution naturelle de la maladie. Cette dernière est malheureusement un facteur inobservable et l'effet du traitement sera donc surestimé.

Ces facteurs nuisent à la démonstration de la causalité d'une étude non-interventionnelle mais des solutions existent pour les neutraliser.

Comment neutraliser les biais ?

1) Choisir le bon schéma d'étude

La principale difficulté d'une recherche d'efficacité en vie réelle vient du fait de comparer deux situations qui ne sont pas forcément comparables. Idéalement, pour évaluer l'effet propre d'une intervention, il faudrait comparer la situation où l'intervention a lieu avec une situation où l'intervention n'a pas lieu. Mais cette

dernière est fictive, d'où son appellation de « contrefactuelle ». Les analystes cherchent donc à la reconstruire, en mettant en place des groupes contrôles qui diffèrent, hormis le fait de ne pas être traité par l'intervention, le moins possible du groupe traité. Cette comparabilité est assurée dans le cadre d'un ECR grâce à la randomisation à l'inclusion de l'étude, rendant les deux groupes semblables. Cette absence de biais est plus difficile à atteindre en vie réelle.

L'un des schémas les plus fréquents et les plus efficaces en pharmaco-épidémiologie pour rechercher l'effet propre d'une intervention est un *design* de type cohorte. Les groupes sont suivis à partir de l'instant où ils sont exposés jusqu'à l'atteinte du résultat recherché, et les sujets sont recrutés en fonction de leur exposition ou de leur non exposition à un ou plusieurs facteurs de risque. Ce type de schéma est pertinent pour répondre à un objectif de recherche visant à évaluer l'*effectiveness* des traitements. La collecte de données se fait dans de meilleures conditions que dans un schéma cas-témoin ce qui limite les potentiels biais de mémorisation. Quant à l'absence d'intervention (pas d'assignation des patients à un traitement ni de suivi supplémentaire en dehors des visites de routine), elle offre, contrairement aux essais randomisés pragmatiques (dont l'absence d'intervention ne se fait qu'après une assignation initiale à un traitement), un suivi proche de la réalité et ainsi une meilleure représentativité des patients. Les dynamiques d'exposition propre à une pratique de routine sont reflétées de la meilleure des manières à travers les recueils de prescriptions, les changements et les interruptions de traitement.

2) Appliquer des méthodes statistiques à l'analyse de données

Des techniques statistiques *a posteriori* sont un autre moyen de neutraliser les facteurs engendrant des biais de sélection et de confusion. Différentes approches ont vu le jour. Parmi elles, les méthodes de régression (permettant de déterminer l'effet unique d'un traitement sur un résultat clinique, en neutralisant l'effet des autres variables qui sont autant de facteurs de confusion potentiels), l'appariement sur score de propension (qui assure la comparabilité des deux groupes en simulant la randomisation d'un essai clinique) ou encore les doubles différences (qui consistent à suivre deux groupes avant et après l'introduction d'un traitement, de sorte à calculer la différence de résultat clinique avant et après l'intervention pour chacun des groupes, neutralisant les facteurs de confusion fixes dans le temps).

Conclusion

Face aux limites des ECR pour représenter les pratiques de la vie courante, les études en vie réelle sont de plus en plus utilisées dans l'évaluation du médicament. Pour pallier à l'absence de randomisation, des méthodes existent pour assurer la comparabilité des groupes de traitement, et ainsi transformer les données en preuves.

Au Royaume-Uni, la conduite d'études en vie réelle est parfois requise lorsqu'un traitement est recommandé dans le cadre du CDF, de façon à résoudre les incertitudes liées à l'efficacité du traitement.

Ce type de données peut aussi être utilisé dès la première soumission d'un dossier. Une revue systématique réalisée en 2017 (100) a néanmoins mis en évidence la faible utilisation des données en vie réelle dans les demandes de prise en charge de

médicaments au NICE (10%), comparée aux autres types de technologies (67% des dossiers de technologies diagnostiques contiennent des données de vie réelle, et 89% pour les technologies médicales).

Les auteurs mettent aussi en évidence le besoin d'élaborer des recommandations détaillées sur l'utilisation des données en vie réelle, indiquant que dans 56% des dossiers évaluant des médicaments, des points d'amélioration méthodologiques ont été identifiés.

En France, la CT précise dans sa doctrine que les études en vie réelle sont toujours analysées et peuvent être déterminantes dans l'attribution ou le maintien d'un SMR ou d'une ASMR.

Comme vu précédemment, la CT peut demander la conduite d'études supplémentaires pour résoudre des incertitudes liées à l'évaluation du traitement. Une étude post-inscription (EPI) devra alors être conduite par le laboratoire. Elle visera la majorité du temps à collecter des données en vie réelle, permettant d'évaluer l'effet du traitement dans une autre population que celle de l'essai pivot, sur des critères de jugement différents, ou bien sur des durées plus longues. Les données d'ATU, provenant de la vie réelle, peuvent aussi être prises en compte par la CT lors de l'évaluation d'un médicament.

Outre l'utilisation de la vie réelle, les processus d'évaluation du médicament par le NICE et la HAS présentent de nombreuses divergences, parfois profondes. Alors que le NICE utilise un critère d'évaluation unique pour décider du remboursement et du prix du médicament, via le RDCR (i.e. l'efficacité), la HAS apprécie le traitement à travers le SMR et l'ASMR. Le premier est utilisé pour informer du remboursement (oui/non, et à quel taux ?), le deuxième dans la négociation du prix. Il est parfois difficile

de distinguer l'apport de ces deux critères, puisque le SMR repose essentiellement sur l'efficacité et la tolérance, au risque d'imiter l'AMM. L'ASMR, purement comparative, pourrait davantage correspondre à ce que l'on attend d'une évaluation de remboursement, puisque l'une des principales distinctions entre l'EMA et les agences HTA est la comparaison du bénéfice de l'intervention avec les traitements utilisés dans les pratiques de routine du pays. La justification du remboursement d'un médicament répond à la question « Le médicament apporte-t-il de la valeur à la société ? ». Depuis qu'il a été proposé, le passage à un critère d'évaluation unique, d'emblée comparatif, est toujours dans l'esprit de la CT, mais des contraintes importantes compliquent sa mise en pratique (la gestion des différents taux de remboursement, notamment).

L'utilisation de l'efficacité est un autre point de dissonance. Utilisée comme critère clé d'aide à la décision pour le remboursement et la fixation du prix par le NICE, elle est lisible et transparente, tandis qu'il est plus difficile d'évaluer son apport en France dans une négociation de prix assez opaque entre le laboratoire et le CEPS.

Ces deux approches d'évaluation du médicament sont le reflet de conceptions économiques, politiques et philosophiques différentes entre les deux pays. La troisième partie de cette thèse évalue l'impact de leurs divergences sur les décisions de remboursement des produits d'oncologie.

3 Les décisions de remboursement en oncologie : Comparaison du NICE et de la HAS

3.1 Objectif

Le NICE et la HAS ont chacun développé des processus d'évaluation différents. L'exploitation de l'analyse médico-économique, l'intégration des milieux académiques, ou l'utilisation de critères divers dans la décision de remboursement sont autant de causes de divergences possibles entre les deux agences.

Ces décisions de remboursement ont un impact direct sur l'accès au soin des patients et sur les dépenses des systèmes de santé. De nos jours, les produits d'oncologie font partie de ceux revendiquant les prix les plus élevés, mettant une forte pression sur les budgets. De plus, ces traitements sont soumis à certaines particularités, comme la possibilité d'un remboursement temporaire au Royaume-Uni via le CDF, ou le fait d'être remboursé à 100% en France quel que soit le niveau de SMR obtenu.

L'objectif de cette étude est de comparer les décisions de remboursement des antinéoplasiques par le NICE et la HAS entre 2015 et 2019.

3.2 Méthodes

3.2.1 *Identification des antinéoplasiques*

Les *European Public Assessment Reports* (EPAR) sont les rapports de l'EMA sur les médicaments sollicitant une AMM européenne. Les EPAR de tous les antinéoplasiques ayant obtenu une AMM (primo-indication ou extension d'indication) entre le 1 janvier 2015 et le 31 décembre 2019 ont été identifiés sur le site de l'EMA (101). Toutes les indications de l'antineoplasique pour lesquelles une demande de remboursement a été soumise ont été incluses.

Le NICE stipule que les biosimilaires (i.e. médicament similaire à un médicament biologique de référence déjà autorisé en Europe (102)) ne sont jamais évalués

individuellement. Lorsque le traitement original a déjà fait l'objet d'une évaluation publiée, la même conclusion est appliquée au biosimilaire. Lorsqu'aucune recommandation n'est publiée, le biosimilaire est évalué avec le traitement original dans le cadre d'un dossier multiple (*Multiple Technology Appraisal*) (103).

En France, le code de la sécurité sociale précise que les génériques et les biosimilaires partagent le même SMR que le médicament original. L'absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) accompagne naturellement l'évaluation de ces types de produits. De plus, lorsqu'un médicament est déremboursé, la décision s'applique automatiquement à son générique ou biosimilaire (104).

Pour ces raisons, les médicaments génériques et biosimilaires n'ont pas été inclus dans cette comparaison des décisions du NICE et de la HAS.

3.2.2 Extraction des critères de jugement

Le statut de remboursement des médicaments identifiés a été recherché sur les sites du NICE et de la HAS.

Les critères de jugement suivants ont été extraits :

- Nom du produit
- Dénomination Commune Internationale
- Indication ayant l'AMM
- Conclusion de l'évaluation par le NICE
- Indication concernée par l'évaluation du NICE (AMM/Population restreinte)
- Financement par le Cancer Drugs Fund : Oui/Non
- Conclusion de l'évaluation par la HAS (SMR, ASMR)
- Indication concernée par l'évaluation de la HAS (AMM/Population restreinte)

- ISP : Oui/Non
- Critères de décision de l'ISP
- Soumission d'un dossier d'efficience : Oui/Non

Lorsqu'un traitement a été recommandé pour le remboursement dans un pays et non dans l'autre, les raisons détaillées expliquant la divergence de décision ont été collectées.

3.2.3 *Évaluation des conclusions du NICE et de la HAS*

Le statut du médicament a été considéré comme « Remboursé » dans le cas de recommandations « Recommandé » et « Recommandé dans le cadre du CDF » par le NICE, et de « SMR Important », « SMR Modéré » et « SMR Faible » par la HAS (entraînant tous des prise en charge à 100% par l'AM).

La classification des conclusions comme similaires ou différentes est détaillée dans le Tableau XVII.

Tableau XVII – Classification des conclusions du NICE et de la HAS

Conclusions similaires	Conclusions différentes
Le remboursement est recommandé par le NICE et la HAS dans la même population	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le remboursement est recommandé par le NICE (indication de l'AMM ou restreinte) et non par la HAS ▪ Le remboursement est recommandé par la HAS (indication de l'AMM ou restreinte) et non par le NICE ▪ Le remboursement est recommandé par le NICE dans

	<p>l'indication de l'AMM et dans une indication restreinte par la HAS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le remboursement est recommandé par la HAS dans l'indication de l'AMM et dans une indication restreinte par le NICE ▪ Le remboursement est recommandé par le NICE et la HAS dans des indications restreintes différentes
--	---

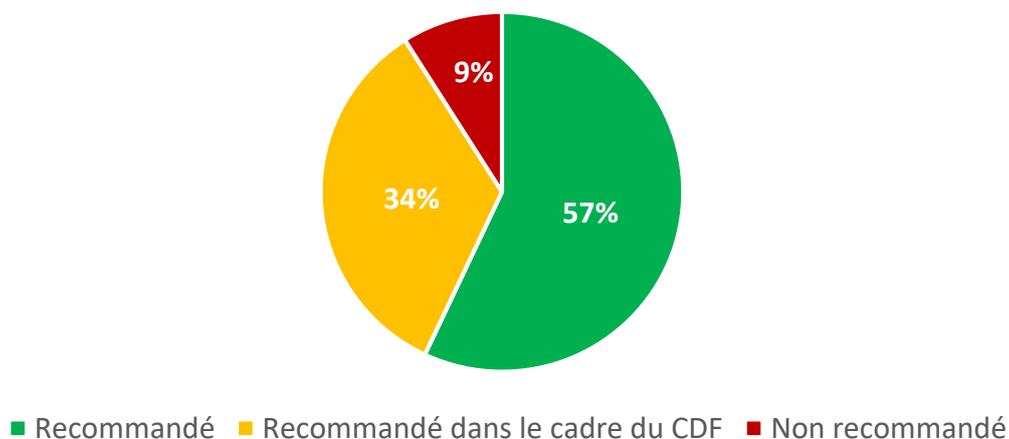
3.3 Résultats

Entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019, 63 antinéoplasiques ont reçu une AMM européenne. 101 indications associées à ces antinéoplasiques ont été identifiées. Le NICE et la HAS ont évalué la demande de remboursement de, respectivement, 79 et 87 indications. Les dossiers non évalués sont en cours d'évaluation ou n'ont pas été soumis par le laboratoire.

3.3.1 Les décisions du NICE

Sur 79 demandes évaluées, le remboursement a été accordé pour 72 (91%) d'entre elles, dont 27 (38%) via un financement par le CDF. Dans le cas de 3 (4%) indications recommandées au sein du NHS, un sous-groupe est concerné par un financement par le CDF. 7 (9%) indications n'ont pas obtenu de remboursement.

Figure 11 – Décisions de remboursement du NICE

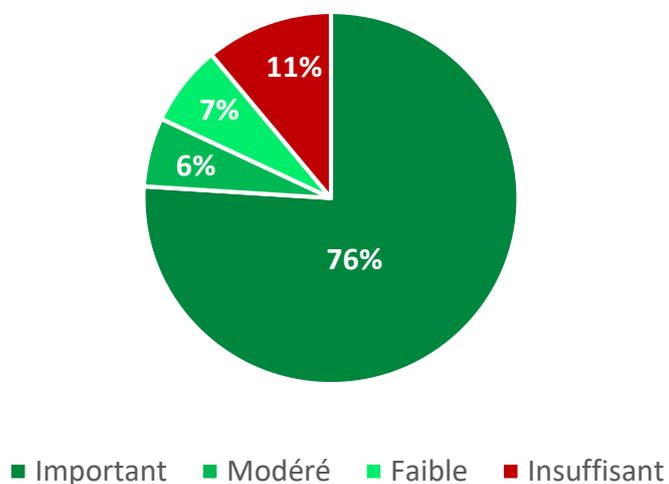


Lorsque le remboursement est accordé, la population est restreinte par rapport à celle de l'AMM la moitié du temps (51%).

3.3.2 Les décisions de la HAS

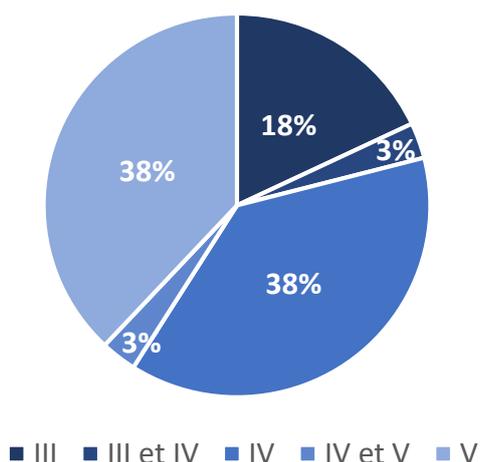
Sur 87 demandes évaluées, le remboursement a été accordé pour 77 (89%) d'entre elles, et 10 (11%) ont été rejetées. Le SMR attribué est important dans la majorité des cas (76%).

Figure 12 – Décisions de remboursement de la HAS - SMR



Parmi les 77 indications favorables à une prise en charge par la collectivité française, aucune n'a obtenu d'ASMR de niveau I ou II. Dans 4 cas, deux ASMR sont octroyées selon la sous-population de l'indication.

Figure 13 – Décisions de remboursement de la HAS - ASMR



1 indication a obtenu une ASMR de niveau IV en ayant un SMR Modéré. Toutes les autres ASMR de niveau IV ou supérieur sont associées à un SMR Important.

Lorsque le remboursement est accordé, la population est restreinte par rapport à celle de l'AMM un tiers du temps (33%).

Un dossier CEESP a été soumis pour 34 (39%) indications, indiquant une demande d'ASMR III avec un impact attendu sur les dépenses de l'AM. 32 ont obtenu un SMR important, 1 modéré et 1 faible. 47% ont bien eu l'ASMR III sollicitée, 41% ont eu une ASMR IV et 12% une ASMR V.

Pour 80 (92%) indications, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique. Ce résultat n'est pas surprenant compte tenu des tailles de populations relativement faibles en oncologie. Les raisons justifiant l'ISP sont détaillées en Annexes.

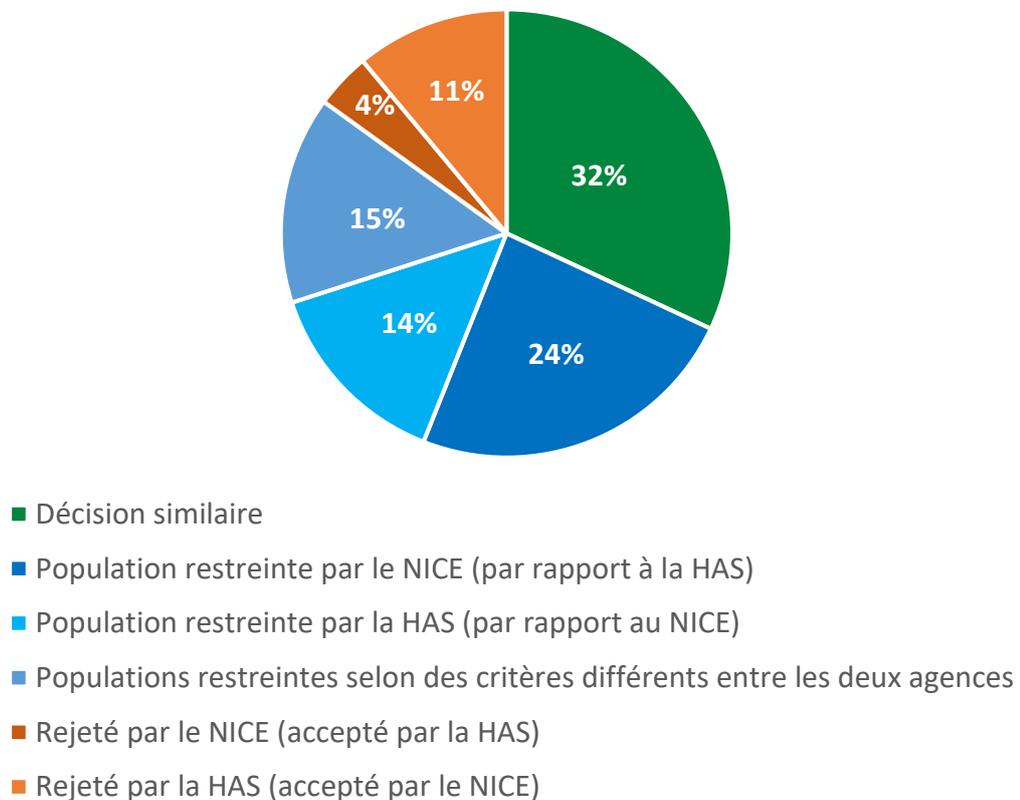
3.3.3 Comparaison des conclusions

Parmi toutes les indications identifiées, les décisions de 72 (71%) ont pu être comparées entre le NICE et la HAS (dossiers évalués par les deux autorités).

Parmi les 72 comparables, 23 indications (32%) ont abouti à une conclusion similaire entre les deux agences de santé (même décision sur la même population), recommandant le remboursement du médicament pour 22 d'entre elles et du non remboursement pour 1. Les conclusions ont été différentes pour 49 indications (68%).

La principale raison pour laquelle le NICE et la HAS ont conclu à des recommandations différentes repose dans la définition de l'indication soumise au remboursement (78% des cas lorsque la décision est différente).

Figure 14 – Comparaison des décisions du NICE et de la HAS



3.3.3.1 Médicaments remboursés au sein du NHS mais non pris en charge en France

8 indications bénéficient d'un traitement remboursé au NHS alors qu'il est non pris en charge par l'AM française. Compte tenu de leur coût élevé, ces médicaments ne sont donc accessibles que pour les patients vivant au Royaume-Uni.

Les demandes de remboursement ont été analysées à travers les deux types de preuves principales qui composent un dossier :

- Données cliniques : systématiquement incluses dans chaque dossier
- Données d'efficience : systématiquement incluses dans les dossiers du NICE, mais pas toujours soumises à la HAS

3.3.3.1.1 Atezolizumab (Tecentriq®) dans le cancer urothélial

Cette indication de Tecentriq® est composée de deux populations distinctes : les patients en 1^{ère} ligne et ceux en 2^{ème} ligne.

Les traitements, utilisés en pratique de routine, auxquels Tecentriq® est comparé ne sont pas les mêmes en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne. L'indication a donc été divisée en deux évaluations de la part du NICE et de la CT.

Patients en 1^{ère} ligne

Indication : Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique *considérés inéligibles au cisplatine*

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé dans le cadre du CDF** (105)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (106)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® reposent sur l'étude IMvigor 210.

Tableau XVIII– Preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® en 1ère ligne

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
IMvigor 210	Phase II mono-bras non comparative	-	Taux de réponse objective	Comparé à un taux de réponse historique de 10%, le taux de 21.9% obtenu n'a pas atteint le seuil de significativité statistique (p valeur = 0.07, supérieure au seuil prédéfini de 0.049)

Les deux agences, britannique et française, ont identifié la chimiothérapie comme comparateur pertinent.

L'absence de preuves d'un bénéfice clinique significatif face à de la chimiothérapie, alors que cette comparaison était réalisable, conduit la CT à refuser la prise en charge de Tecentriq® dans cette population.

➔ [Demande de prise en charge rejetée par la CT](#)

Alors que le NICE reconnaît la difficulté d'évaluer l'effet du traitement sans données comparatives, il intègre aussi des avis d'experts cliniques qui indiquent que les résultats de l'étude de Phase II sont alignés avec leur expérience de Tecentriq®, et insistent sur l'amélioration de la qualité de vie offerte aux patients répondeurs.

Comparaison indirecte

Contrairement au dossier français, le laboratoire a soumis au NICE une comparaison de traitement simulée. Ce type d'analyse permet de comparer indirectement des traitements entre eux, même dans le cas d'étude à un seul bras, sans comparateur

commun. Tecentriq® a ainsi été comparé à l'association gemcitabine + carboplatine, mais le manque de robustesse de la comparaison indirecte a été mis en évidence par l'ERG. En effet, des facteurs pronostics clés, tels que le niveau d'hémoglobine ou le site de la tumeur principale, n'ont pas été inclus dans l'analyse. Ces facteurs de confusion ne sont pas neutralisés et la comparabilité des patients n'est pas garantie.

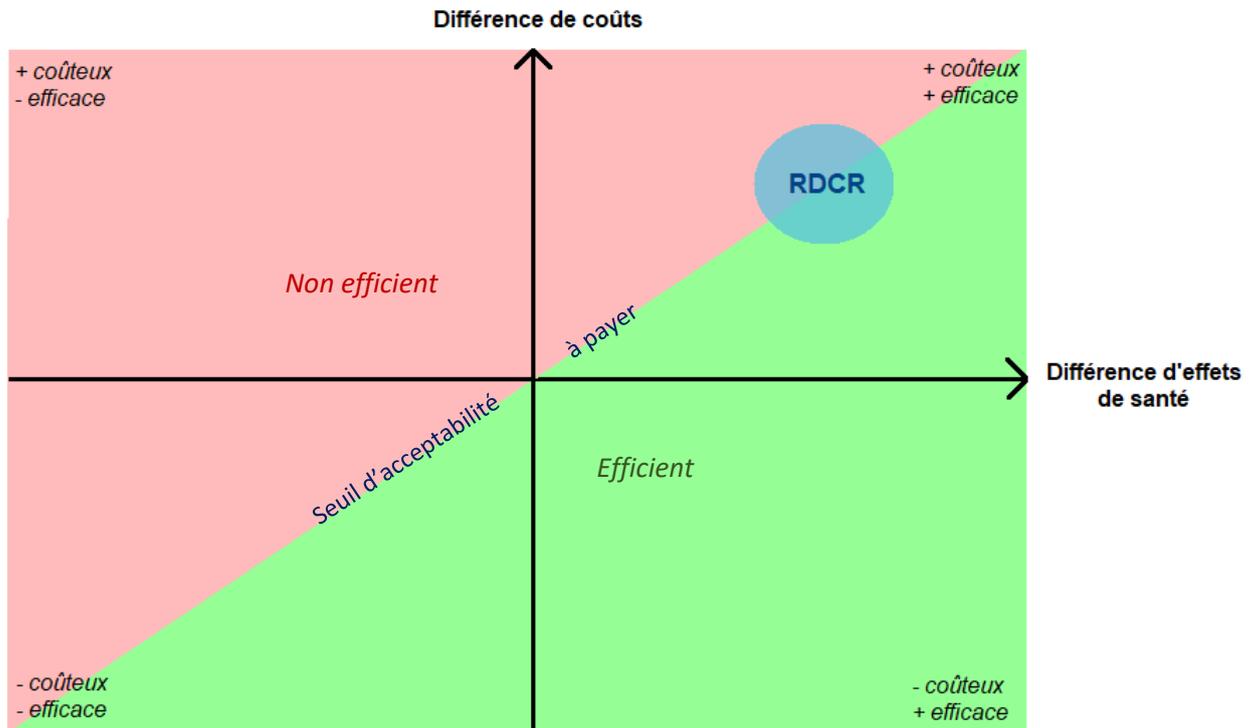
La réception négative de la comparaison indirecte de la part de l'ERG et du comité d'évaluation explique sans doute pourquoi elle n'a pas été soumise à la CT, dont le dossier a été évalué après celui du NICE.

Modèle médico-économique

Aucun dossier économique n'a été soumis à la CEESP, le laboratoire n'ayant pas sollicité d'ASMR de niveau III ou plus. En revanche, l'évaluation de l'efficacité fait partie du processus de décision du NICE pour l'ensemble des traitements qu'il évalue.

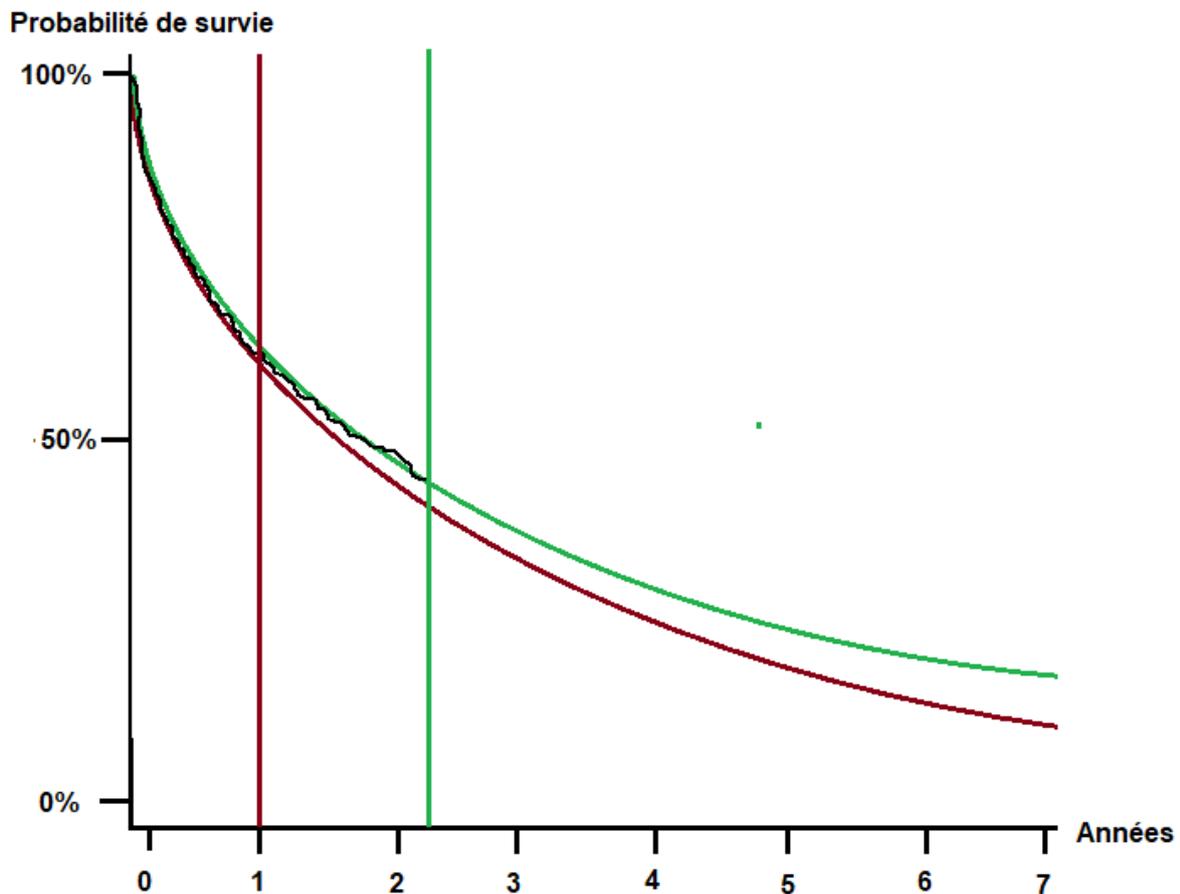
Après analyse de l'évaluation médico-économique de Tecentriq® chez les patients de 1^{ère} ligne, le NICE conclut que le modèle coût-efficacité est entaché d'une grande incertitude. Le RDCR, généré par le modèle et principal critère de décision du NICE, se trouve dans un intervalle trop large pour se prononcer sur le remboursement du traitement, qui peut aussi bien se trouver au-dessus ou en-dessous du seuil d'acceptabilité du NICE (50 000£/QALY gagné dans le cas d'un traitement en fin de vie). L'efficacité du traitement n'est pas garantie, et Tecentriq® ne peut pas être recommandé en usage de routine dans le NHS.

Figure 15 – Plan coût-efficacité de Tecentriq® en 1ère ligne



En revanche, le comité affirme que le traitement a le potentiel pour être efficient, et que la collecte de nouvelles données permettrait de réduire considérablement l'incertitude autour du RDCR. La principale source d'incertitude est liée à l'extrapolation de la survie dans le temps. Cette technique statistique permet de simuler l'évolution du taux de mortalité des patients au-delà de la fin de l'essai clinique (lorsque plus aucune donnée n'existe). Un temps de suivi plus long peut modifier de manière importante l'extrapolation de la survie, et diminuer l'incertitude associée, comme l'illustre la Figure 16.

Figure 16– Temps de suivi et extrapolation de la survie



La courbe de Kaplan-Meier (en noir) représente les données de survie de l'essai clinique (données réelles). Des extrapolations sont ajustées aux données de Kaplan-Meier, pour simuler l'évolution de la survie lorsque plus aucune donnée de l'essai n'est disponible. En exploitant les données de l'essai jusqu'à 1 an, les techniques d'ajustement statistique génèrent la courbe d'extrapolation rouge. Lorsque le temps de suivi est plus long, l'ajustement est plus précis et l'extrapolation plus robuste (courbe verte). Cette figure illustre qu'une collecte de données supplémentaires peut impacter la survie simulée dans le modèle, en modifiant le gain d'année de vie apporté par le traitement et donc son efficacité.

Dans ces conditions, le NICE estime que Tecentriq® remplit les critères pour être financé temporairement par le CDF, en attendant de nouvelles données permettant d'estimer plus précisément le RDCR du traitement.

→ Demande de prise en charge accordée temporairement par le NICE

Le besoin médical et les alternatives thérapeutiques de cette indication sont similaires au Royaume-Uni et en France mais les décisions de remboursement sont différentes. Cet exemple met en évidence deux distinctions claires entre le NICE et la HAS dans leur approche de l'évaluation.

L'utilisation systématique de modèle médico-économique a permis de quantifier l'impact de l'incertitude clinique sur l'efficacité d'un traitement

Le *Cancer Drugs Fund* a permis un remboursement temporaire d'un produit d'oncologie en attente de nouvelles données

Patients en 2^{ème} ligne

Indication : Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique *après une chimiothérapie antérieure à base de platine*

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé** (107)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (106)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® reposent sur une étude : IMvigor 211.

Tableau XIX – Preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® en 2ème ligne

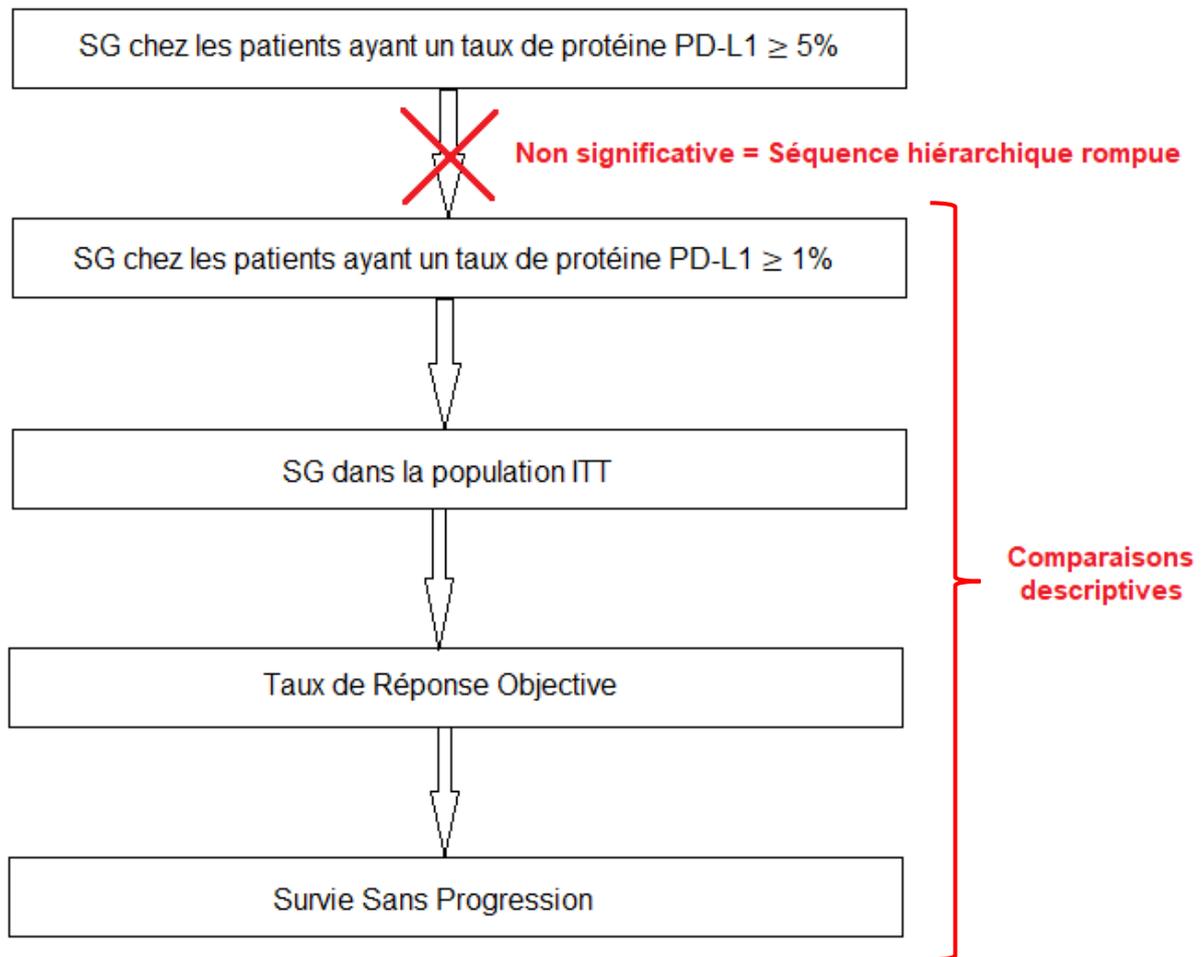
Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
IMvigor 211	Phase III comparative, randomisée et ouverte	Chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur	SG chez les patients ayant un seuil élevé de biomarqueur PD-L1	Différence de SG non significative

SG : Survie Globale

Le critère de jugement principal de l'étude de phase III est la SG dans un sous-groupe de patients. Néanmoins, une analyse en séquence hiérarchique statistique a été employée. Cette méthode permet de tester plusieurs critères de jugement tout en garantissant le contrôle du risque α (i.e. la robustesse statistique) pour chacun d'entre eux. Les critères sont testés de façon séquentielle, et dès lors qu'un critère n'atteint pas la significativité statistique, la séquence est rompue et les critères suivants ne sont plus que descriptifs (i.e. non robustes).

La différence de SG entre les deux bras de traitement, premier critère de la séquence hiérarchique, s'est avérée non significative. Le risque α n'est plus contrôlée pour le reste des critères qui sont considérés comme descriptifs et ne sont pas analysés par la CT.

Figure 17 – Séquence hiérarchique statistique de l'étude IMvigor 211



SG : *Survie Globale*

La commission indique qu'aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude, hormis l'absence de démonstration d'effet sur la survie. Comme pour les patients en 1^{ère} ligne, le SMR attribué est insuffisant.

→ Demande de prise en charge rejetée par la CT

Le NICE a une interprétation différente des résultats. Lors des échanges avec le comité, le laboratoire a expliqué que l'absence de significativité statistique du critère de jugement principal n'est pas due à une absence d'effet mais à un manque de puissance statistique. La survie des patients sous chimiothérapie a été plus longue

que prévue, et le nombre de patients nécessaires à inclure dans l'essai pour détecter un effet du traitement aurait dû être plus élevé. L'industriel poursuit que l'analyse de la SG dans la population en intention de traiter (*Intention To Treat*, ITT) (qui inclut tous les patients, indépendamment de leur seuil d'expression de PD-L1) comprend un plus grand nombre de patients et a donc une meilleure puissance statistique pour détecter un effet du traitement. Le laboratoire indique que cette comparaison est la plus appropriée pour évaluer l'effet de Tecentriq® par rapport à la chimiothérapie. L'analyse de la SG sur la population ITT démontre une amélioration significative, bien qu'elle ne puisse être considérée que comme descriptive puisque la séquence hiérarchique a été rompue.

En soulignant l'incertitude des résultats, le NICE accepte la justification du laboratoire et considère que la SG sur la population ITT doit être utilisée dans le processus de décision.

Après l'évaluation de l'efficacité de Tecentriq® via le modèle médico-économique, le RDCR estimé se trouve en-dessous du seuil de £50,000/QALY (en utilisant un prix confidentiel après accord financier entre le NICE et le laboratoire). Le traitement est recommandé pour une utilisation au sein du NHS.

→ Demande de prise en charge accordée par le NICE

L'exploitation d'une comparaison considérée comme descriptive sur le plan statistique a permis la prise en charge d'un traitement par le NHS.

3.3.3.1.2 Atezolizumab (Tecentriq®) dans le cancer du sein

Indication : En association au nab-paclitaxel dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé** (108)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (109)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® associé au nab-paclitaxel reposent sur l'étude IMpassion130.

Tableau XX – Preuves du bénéfice clinique de Tecentriq® associé au nab-paclitaxel

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critères principaux de jugement	Résultats
IMpassion130	Phase III comparative, randomisée et double aveugle	nab-paclitaxel + placebo	SSP et SG	Amélioration statistiquement significative de la SSP ; Absence de différence de SG

SSP : *Survie Sans Progression*

SG : *Survie Globale*

Dans le cas du cancer du sein triple négatif, les deux agences jugent le besoin médical comme étant important. Les taxanes font partie de leurs comparateurs communs identifiés.

Le nab-paclitaxel est le comparateur de l'étude IMpassion130. Il n'est utilisé en routine ni en France ni au Royaume-Uni, et n'est pas cité dans les recommandations

françaises ni européennes. La CT ne le considère donc pas comme un comparateur pertinent.

De son côté, le NICE s'appuie sur des avis d'experts expliquant que le nab-paclitaxel a une efficacité similaire aux autres taxanes, et considère qu'il s'agit d'un comparateur acceptable.

L'étude IMpassion130 est composée de la population ITT et d'un sous-groupe de patients PD-L1 $\geq 1\%$. Une séquence hiérarchique statistique a été utilisée, pour évaluer, dans l'ordre :

1. SSP dans la population ITT
2. SSP dans la population PD-L1 $\geq 1\%$
3. SG dans la population ITT
4. SG dans la population PD-L1 $\geq 1\%$

Les deux premières comparaisons sur la SSP démontrent une amélioration statistiquement significative apportée par Tecentriq® associé au nab-paclitaxel. En revanche, la SG dans la population ITT est non significative. De fait, la comparaison suivante (SG dans la population PD-L1 $\geq 1\%$) est purement descriptive et n'a pas de valeur statistique robuste.

Compte tenu de l'absence de preuves de bénéfice face à un comparateur pertinent, et l'absence de preuve de bénéfice sur la SG, la CT attribuée à Tecentriq® en association au nab-paclitaxel un SMR insuffisant.

➔ Demande de prise en charge [rejetée](#) par la CT

Contrairement à la CT, le NICE ne s'arrête pas à l'absence de significativité statistique et prend en compte la comparaison de SG dans la population PD-L1 \geq 1%, qui démontre une amélioration apportée par Tecentriq® + nab-paclitaxel.

Le modèle médico-économique soumis génère un RDCR considéré comme acceptable pour le NICE, indiquant un traitement efficient.

→ Demande de prise en charge accordée par le NICE

L'exploitation d'une comparaison considérée comme descriptive sur le plan statistique a permis la prise en charge d'un traitement par le NHS.

3.3.3.1.3 Tivozanib (Fotivda®)

Indication : Traitement de 1^{ère} ligne chez des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé** (110)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (111)

Fotivda® a l'AMM dans le traitement du carcinome à cellules rénales avancé chez des patients naïfs de traitement (1^{ère} ligne) ou après échec d'un précédent traitement par cytokines (2^{ème} ligne). Dans les deux pays, le laboratoire n'a demandé la prise en charge du traitement que chez les patients en 1^{ère} ligne. Le NICE explique ce choix par la non utilisation des cytokines en 1^{ère} ligne de traitement.

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Fotivda® reposent sur l'étude TIVO-1.

Tableau XXI – Preuves du bénéfice clinique de Fotivda®

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
TIVO-1	Phase III comparative, randomisée et ouverte	sorafénib	SSP	Amélioration statistiquement significative

SSP : Survie Sans Progression

Le NICE et la CT identifient deux inhibiteurs de tyrosine-kinase comme comparateurs d'intérêt en 1^{ère} ligne (le sunitinib et le pazopanib). Aucun de ces deux comparateurs n'est inclus dans l'étude TIVO-1.

Une différence statistiquement significative est mise en évidence sur le critère principal de jugement (la SSP). Néanmoins, l'étude présente des limites importantes :

- La population n'est composée qu'à 70% de patients naïfs de traitement (les 30% restants sont en 2^{ème} ligne et non concernés par la demande de prise en charge)
- Les résultats sur la SG (critère secondaire clé) sont très incertains à cause d'un crossover, les patients du bras sorafenib pouvant basculer dans le bras Fotivda® après progression
- Bien que recommandé par l'ESMO comme une option de 1^{ère} ligne, le sorafénib n'est pas considéré comme un comparateur adéquat par les deux autorités de santé. Il n'a d'ailleurs pas l'AMM en 1^{ère} ligne de traitement.

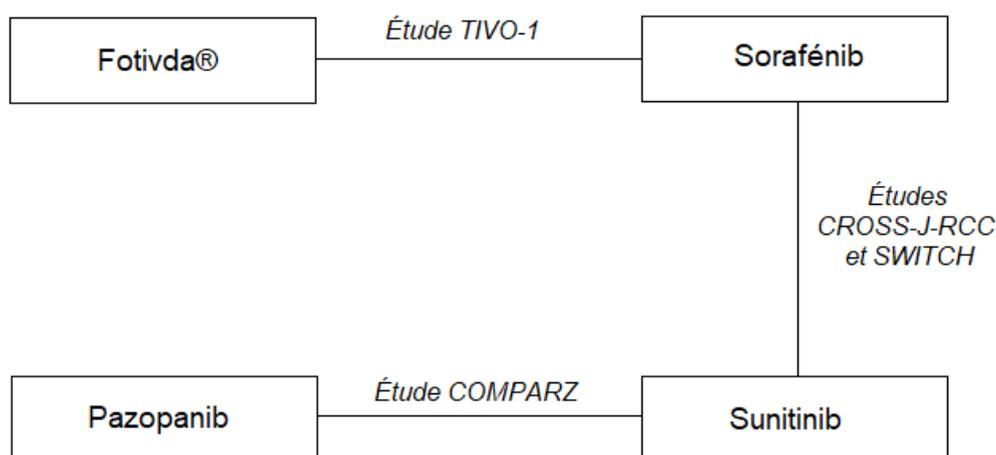
En conséquence, la CT conclut que Fotivda® n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique du cancer rénal métastatique.

→ Demande de prise en charge rejetée par la CT

Comparaison indirecte

Un élément supplémentaire a été apporté au comité britannique. Il s'agit d'une méta-analyse en réseau permettant de comparer indirectement Fotivda® aux deux comparateurs d'intérêt identifiés par le NICE, le sunitinib et le pazopanib. Les caractéristiques des patients sont similaires entre les essais cliniques et la structure de la méta-analyse a été considérée adéquate.

Figure 18 – Réseau permettant la comparaison de Fotivda® au sunitinib et pazopanib



Reposant sur des techniques statistiques sophistiquées, une méta-analyse en réseau est évidemment moins robuste qu'une comparaison directe provenant d'un essai clinique, mais elle n'en reste pas moins une méthode très répandue qui offre des résultats précieux lorsque la méthodologie est appropriée.

C'est justement là le point de désaccord entre le comité académique évaluant le dossier pour le NICE et le laboratoire. Le type de méta-analyse utilisé ici nécessite

d'extrapoler la survie dans le temps. Plusieurs courbes sont testées pour sélectionner celle qui s'ajuste le mieux aux données de SSP provenant de l'essai. Ce choix repose sur des critères statistiques mais aussi des interprétations visuelles. En optant pour des courbes d'extrapolations de SSP plus conservatrices, le comité observe des résultats diamétralement opposés à ceux présentés par le laboratoire (Tableau XXII).

Tableau XXII – Résultats de la méta-analyse selon les deux approches

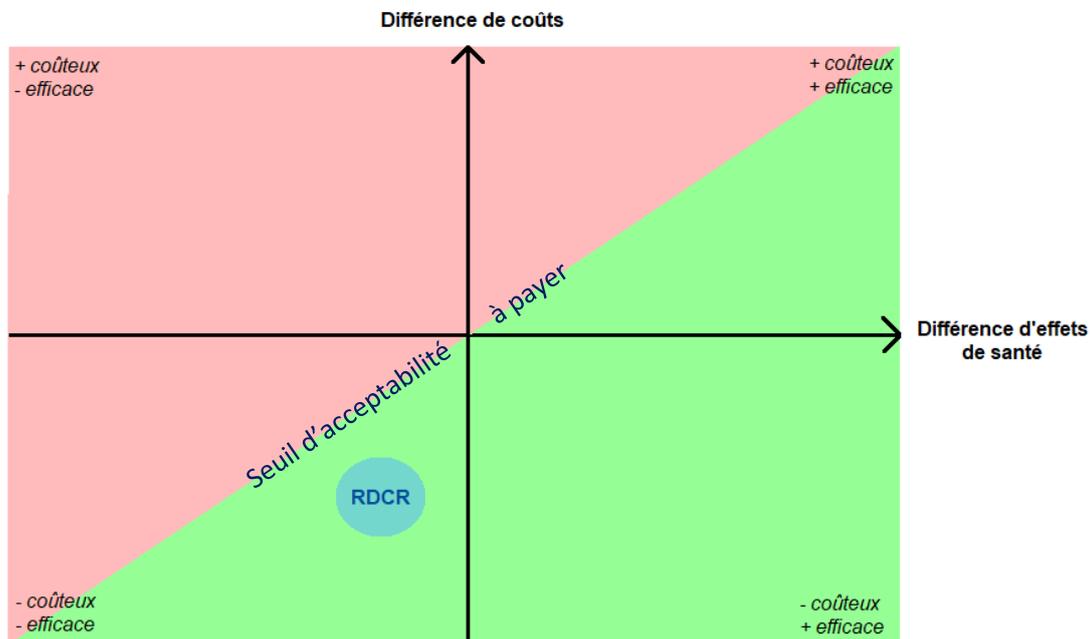
Médianes de SSP (mois)	Laboratoire	Comité académique
Fotivda®	9.3	6.1
Sunitinib	7.7	6.8
Pazopanib	7.5	8.4

Compte tenu de l'impact qu'a le choix des courbes de survie sur les résultats, le comité conclut que la méta-analyse est très incertaine, et qu'aucune preuve du bénéfice clinique de Fotivda® n'est apportée, qui est au mieux similaire à ses comparateurs. Il s'agit sans doute de la raison pour laquelle elle n'a pas été soumise à la HAS.

Modèle médico-économique

Pour évaluer l'efficacité du traitement, un modèle médico-économique a été soumis. Il intègre les résultats de Fotivda® versus le sunitinib et le pazopanib provenant de la comparaison indirecte. Un des apports du modèle est la possibilité de quantifier l'incertitude. Ainsi, en estimant un RDCR à partir de la méthodologie, optimiste, proposée par le laboratoire, puis un RDCR à partir de la méthodologie, conservatrice, proposée par le comité, on obtient un intervalle dans lequel le RDCR « réel » doit se trouver (Figure 19).

Figure 19 – Plan coût-efficacité de Fotivda®



Comme le montre la Figure 19, Fotivda® est moins efficace et moins coûteux que le sunitinib et le pazopanib (en appliquant un prix confidentiel après accord financier entre les deux protagonistes).

La question qui se pose est donc « Combien le NHS est prêt à perdre en efficacité pour réduire les coûts ? ». Le comité note que dans ces situations, la règle de décision usuelle d'accepter un traitement en-dessous d'un certain seuil est inversée. L'ERG a estimé un RDCR *au-delà* de £30,000 *sauvés* par QALY *perdu* de Fotivda® comparé à pazopanib, et de £50,000 comparé à sunitinib. En prenant aussi en compte l'avis des cliniciens, qui voient en Fotivda® un traitement à l'efficacité similaire à ses comparateurs, avec potentiellement un meilleur profil de tolérance, le comité d'évaluation a décidé de le recommander comme option thérapeutique disponible dans le cadre du NHS.

➔ Demande de prise en charge accordée par le NICE

L'efficacité comme concept clé dans le processus de décision du NICE a permis de rembourser un traitement considéré comme moins efficace que ses comparateurs.

3.3.3.1.4 Olaratumab (Lartruvo®)

Indication : En association à la doxorubicine, dans le traitement des adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé dans le cadre du CDF puis retiré** (112) (113)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (114)

Le cas de Lartruvo® est un autre exemple frappant de l'impact du CDF sur les décisions de prise en charge.

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Lartruvo® associé à la doxorubicine reposent sur l'étude JGDG.

Tableau XXIII – Preuves du bénéfice clinique de Lartruvo®

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
JGDG	Phase II comparative, randomisée et ouverte	Doxorubicine seule	SSP	Amélioration statistiquement significative

SSP : *Survie Sans Progression*

Bien que démontrant une différence statistiquement significative sur le critère principal de jugement, l'étude fait preuve de plusieurs limites :

- Il s'agit d'une étude de preuve de concept, incluant un faible nombre de patients, et non d'une étude de confirmation
- Risque d'erreur α bilatéral autour de 20% (contre 5% comme seuil communément accepté dans les études confirmatoires)

Au moment de l'évaluation du traitement par les autorités de santé, Lartruvo® dispose d'une AMM conditionnelle et une étude de Phase III est en cours.

En juin 2017, le NICE estime qu'au vu du gain de SG (un des critères secondaires de l'étude) apporté par Lartruvo®, considéré comme sans précédent pour les patients (médiane de survie de 26,5 mois vs 14,7 mois dans le groupe doxorubicine seule), le traitement doit être recommandé dans le cadre du CDF, en attendant des données de survie plus matures via l'étude de Phase III.

→ [Demande de prise en charge accordée temporairement par le NICE](#)

En mai 2018, au moment de l'évaluation du dossier français, Lartruvo® est remboursé dans la plupart des pays européens (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie, Pays-Bas, Suisse, Autriche, Danemark, Finlande). Néanmoins, la commission française insiste sur l'impossibilité de se prononcer alors que les données ne sont que descriptives, et rappelle que seule l'étude de Phase III confirmatoire apportera les éléments nécessaires à la démonstration du bénéfice clinique. En attendant, et parce que des alternatives médicamenteuses existent, le SMR de Lartruvo® est insuffisant et n'est pas pris en charge par le système de santé français.

→ [Demande de prise en charge rejetée par la HAS](#)

En juin 2019, suite à l'absence de résultats significatifs sur un plus grand nombre de patients dans l'étude de Phase III, l'AMM conditionnelle est retirée par l'EMA, et Lartruvo® n'est plus recommandé pour un usage au sein du NHS.

→ Demande de prise en charge rejetée par le NICE

En permettant un remboursement temporaire via le CDF en l'absence de données robustes, des patients ont été traités par un médicament non efficace et le NHS a pris en charge un traitement n'apportant aucun bénéfice à la société.

3.3.3.1.5 Cabozantinib (Cabometyx®)

Indication : Traitement du carcinome rénal avancé chez les adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé** (115)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (116)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Cabometyx® reposent sur l'étude CABOSUN.

Tableau XXIV – Preuves du bénéfice clinique de Cabometyx®

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
CABOSUN	Phase II comparative, randomisée et ouverte	sunitinib	SSP	Amélioration statistiquement significative

SSP : *Survie Sans Progression*

Mais comme c'est souvent le cas des études précoces, de nombreuses faiblesses méthodologiques entâchent les résultats :

- Nombre de patients réduit
- Risque d'erreur α unilatéral de 12% (contre 2,5% comme seuil communément accepté)
- Analyses réalisées par l'investigateur
- Règles de censure non conformes aux recommandations

L'industriel a d'ailleurs expliqué que cet essai n'était pas prévu pour être utilisé à des fins d'enregistrement, mais qu'il a été soumis à l'EMA en raison de résultats encourageants. Bien que les données présentées ont été suffisantes pour obtenir l'AMM en Europe, la CT les considère insuffisantes pour justifier une prise en charge par l'AM, en cause la trop grande incertitude autour de l'efficacité clinique du médicament, et le risque de perte de chance pour le patient qui en bénéficierait.

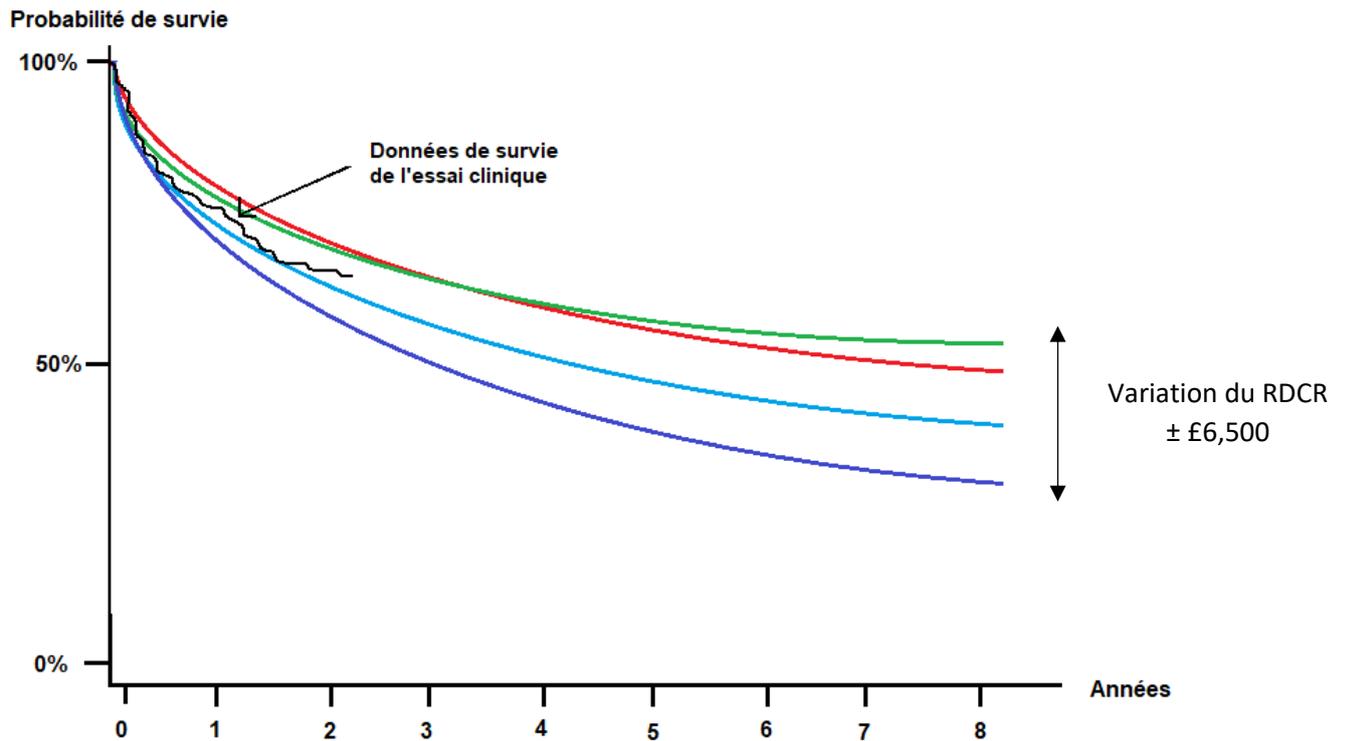
→ [Demande de prise en charge rejetée par la HAS](#)

En partageant l'incertitude autour des résultats cliniques de l'étude, le NICE ne se prononce pas avant d'avoir analysé l'efficacité du traitement.

Modèle médico-économique

La modélisation médico-économique permet d'observer l'impact de l'incertitude sur le RDCR, i.e. l'efficacité du produit. Comme souvent, l'incertitude repose ici sur l'efficacité clinique du traitement à travers l'extrapolation de la SG. Des scénarios testant l'impact de différentes courbes sur le RDCR ont mis en évidence une faible variation, et donc finalement une faible incertitude (variation d'environ £6,500 par QALY gagné selon le choix de la courbe) autour de l'efficacité du traitement.

Figure 20 – Impact des différentes courbes d’extrapolation de SG sur le RDCR



Même en optant pour la courbe d’extrapolation la plus pessimiste vis-à-vis de la SG de Cabometyx® (la verte), le RDCR reste sous le seuil d’acceptabilité à payer du NICE.

➔ Demande de prise en charge accordée par le NICE

La quantification de l’incertitude à travers un modèle médico-économique a mis en évidence l’efficacité d’un traitement malgré des données cliniques incertaines.

3.3.3.1.6 Lenvatinib (Kisplyx®)

Indication : En association avec l’évérolimus dans le traitement des adultes atteints d’un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF (facteur de croissance de l’endothélium vasculaire)

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé** (117)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (118)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Kisplyx® associé à l'évérolimus reposent sur l'étude HOPE 205.

Tableau XXV – Preuves du bénéfice clinique de Kisplyx® associé à l'évérolimus

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
HOPE 205	Phase II comparative, randomisée et ouverte	évérolimus seul	SSP	Amélioration statistiquement significative

SSP : Survie Sans Progression

Le nivolumab et le cabozantinib sont les traitements recommandés par l'ESMO et sont les comparateurs identifiés par le NICE et la CT. L'agence britannique ajoute l'axitinib, qu'elle considère aussi comme une option de traitement dans cette indication.

Néanmoins, l'évérolimus seul était considéré comme le comparateur pertinent au moment de l'étude. L'industriel a indiqué que cet essai n'était pas construit pour un enregistrement, mais qu'il a été soumis à l'EMA compte tenu de ses résultats positifs, et a obtenu l'AMM. Les deux autorités de santé ont donc interprété les résultats avec précaution (notamment à cause du nombre de patients réduit).

Aucune séquence hiérarchique statistique n'a été prévue au protocole et seule la comparaison de la SSP (critère principal de jugement) permet un contrôle du risque d'erreur α . Les autres critères, tels que la SG, sont donc exploratoires. L'interprétation de cette dernière est un point de discordance entre le NICE et la HAS.

En effet, la SG n'atteint pas la significativité statistique pour démontrer un effet de Kisplyx® à la date de l'analyse, en juin 2014 (Hazard Ratio = 0,55 ; Intervalle de Confiance à 95% [0,30-1,01]). Une analyse avec un plus long suivi, en juin 2015, non prévue au protocole, a aussi été soumise, et démontre des résultats similaires (Hazard Ratio = 0,59 ; Intervalle de Confiance à 95% [0,36-0,97]).

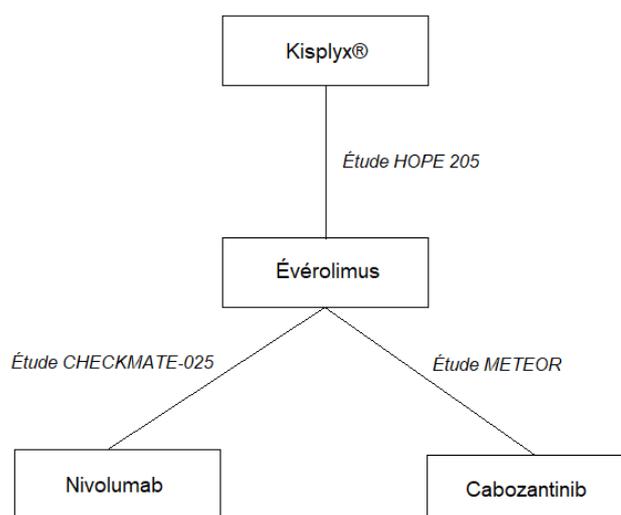
En raison de son caractère *post hoc* (i.e. non planifié dans le protocole), la CT ne considère pas cette analyse dans son processus de décision, et conclut qu'aucun bénéfice de SG apporté par Kisplyx® n'est démontré.

De son côté, le NICE reconnaît la faible robustesse statistique de l'étude mais admet qu'elle n'était pas construite pour avoir la puissance suffisante (i.e. le nombre de patients nécessaire) pour démontrer un effet sur la SG.

Comparaison indirecte

Pour comparer Kisplyx® aux traitements d'intérêt identifiés par les agences, une méta-analyse en réseau a été réalisée par le laboratoire.

Figure 21 – Réseau permettant la comparaison indirecte de Kisplyx® aux traitements d'intérêt



La méta-analyse démontre une amélioration de la SSP grâce à Kisplyx® par rapport au nivolumab, mais pas par rapport au cabozantinib. Aucune différence statistiquement significative n'est démontrée en terme de SG. La CT insiste sur le caractère exploratoire de ces analyses en raison de la présence d'éventuels facteurs de confusion, qui ne garantissent pas la comparabilité des populations des différents essais. Qu'il s'agisse des données cliniques de l'étude ou de la comparaison indirecte, la CT estime qu'aucun bénéfice de SG n'est démontré, et donne un SMR insuffisant à Kisplyx®.

→ Demande de prise en charge rejetée par la HAS

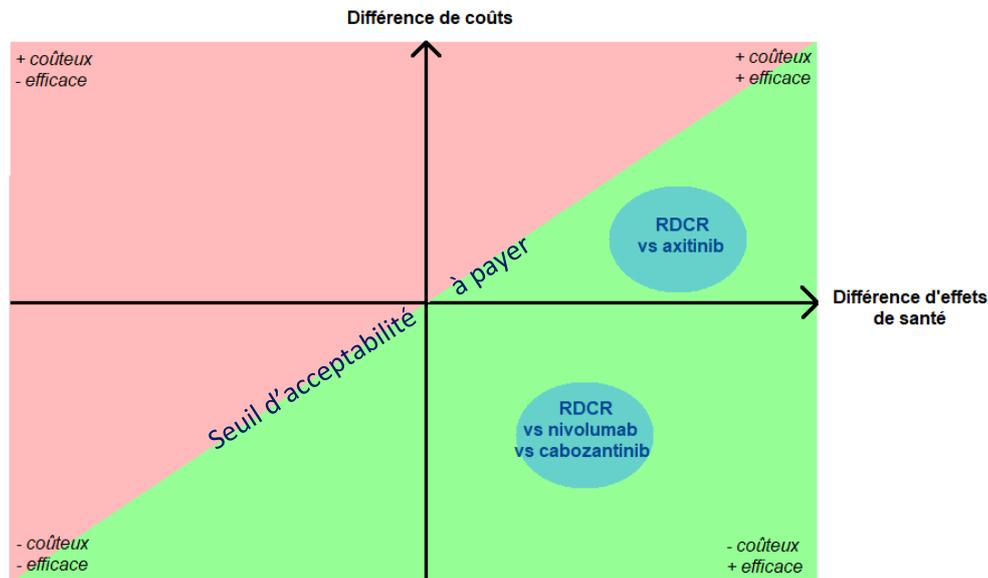
Pour permettre une comparaison indirecte versus axitinib, considéré comme un comparateur d'intérêt par le NICE, le laboratoire a utilisé une hypothèse d'équivalence avec évérolimus, déjà acceptée par le comité dans des précédents dossiers. Le comité d'évaluation du NICE rejoint l'autorité française sur la nécessité d'interpréter ces résultats avec prudence.

Modèle médico-économique

Dans le dossier soumis au NICE, les résultats de la comparaison indirecte sont intégrés dans un modèle pour estimer le RDCR de Kisplyx® par rapport au nivolumab, au cabozantinib et à l'axitinib. Même après révision de l'ERG, qui a opté pour des courbes d'extrapolation de la survie plus conservatrices que celles soumises par l'industriel, le modèle indique que Kisplyx® domine le nivolumab et le cabozantinib (moins coûteux et plus efficace), et présente un RDCR inférieur à £30,000 par QALY gagné face à l'axitinib (Figure 22). Le traitement répond au critère d'efficacité établi par l'autorité britannique.

→ Demande de prise en charge accordée par le NICE

Figure 22 – Plan coût-efficacité de Kisplyx®



Alors que les conclusions des deux autorités étaient similaires quant à la difficile interprétation des résultats de l'essai et de la comparaison indirecte, le modèle médico-économique, en intégrant d'autres éléments, tels que le coût du traitement, la qualité de vie, l'impact des effets indésirables, et surtout l'incertitude (notamment à travers le choix des courbes d'extrapolation de survie, que l'ERG a modifié), a pu démontrer l'efficacité de Kisplyx® aux yeux du NICE.

L'exploitation d'une comparaison considérée comme descriptive dans un modèle d'efficacité a permis la prise en charge d'un traitement par le NHS.

3.3.3.1.7 Lenvatinib (Lenvima®)

Indication : En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé** (119)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (120)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Lenvima® reposent sur l'étude REFLECT 304.

Tableau XXVI – Preuves du bénéfice clinique de Lenvima®

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
REFLECT 304	Phase III comparative (non-infériorité), randomisée et ouverte	sorafénib	SG	Non-infériorité statistiquement significative

SG : Survie Globale

Le sorafénib est considéré comme le comparateur pertinent de Lenvima® en France et au Royaume-Uni.

La demande de remboursement de l'industriel, dans les deux pays, repose sur une population restreinte par rapport à celle de son AMM, de façon à être en ligne avec l'essai clinique pivot qui n'a inclus que des patients avec une fonction rénale faiblement détériorée (Child-Pugh de grade A).

L'étude REFLECT 304 a démontré la non-infériorité de Lenvima® face au sorafénib en terme de SG, et sa supériorité en terme de SSP (critère secondaire de la séquence hiérarchique statistique). Un crossover partiel était autorisé dans l'étude : les patients du bras Lenvima® pouvaient recevoir du sorafénib après progression, alors que les patients sous sorafénib ne pouvaient pas recevoir Lenvima® (pas autorisés en 2^{ème} ligne). 43% des patients du bras Lenvima® ont reçu un traitement après progression, contre 51% dans le bras sorafénib.

Une fois n'est pas coutume, l'interprétation des données cliniques est différente entre les deux agences :

Tableau XXVII – Interprétations des données de l'essai par les deux agences

Donnée	Interprétation de la HAS	Interprétation du NICE
Non-infériorité	<p>Démonstration limitée</p> <p><i>Justification : Le crossover partiel a pu favoriser la SG des patients de Lenvima®, autorisés à recevoir du sorafénib</i></p>	<p>Démonstration robuste</p> <p><i>Justification : Un plus grand nombre de patients du bras sorafénib a reçu un traitement après progression (51% vs 43%), pouvant favoriser ce groupe de patients. Malgré tout, la non-infériorité est statistiquement démontrée</i></p>
Tolérance	<p>Profil de tolérance dégradé de Lenvima® par rapport au sorafénib</p> <p><i>Justification : plus d'effets indésirables de grade 3+ et de décès dans l'étude</i></p>	<p>Profil de tolérance différent, l'usage du Lenvima® ou du sorafénib sera décidé par le clinicien en fonction des caractéristiques du patient</p> <p><i>Justification : Avis d'experts cliniciens</i></p>
Qualité de vie	<p>Données non robuste</p> <p><i>Justification : Le caractère ouvert de l'étude peut biaiser les résultats</i></p>	<p>Données exploitées dans le modèle médico-économique</p>

<p>Transposabilité des résultats à la population française/anglaise</p>	<p>Transposabilité des résultats non garantie</p> <p><i>Justification : 70% de la population de l'essai est originaire d'Asie/Pacifique (étiologie différente de la population française)</i></p>	<p>Résultats transposables à la population anglaise</p> <p><i>Justification : Les différences entre les patients d'Asie/Pacifique et les patients occidentaux sont importantes mais ne devraient pas impacter l'effet du traitement</i></p>
---	--	--

SG : *Survie Globale*

Compte tenu des limites qu'elle met en évidence, la CT n'exclut pas une perte de chance si un patient reçoit Lenvima® plutôt que du sorafénib, et conclut que l'utilisation de ce dernier doit être privilégiée.

→ [Demande de prise en charge rejetée par la HAS](#)

Les données d'efficacité et de qualité de vie provenant de l'essai, que le NICE juge recevable, ont été intégrées au modèle médico-économique, qui a généré un RDCR sous le seuil d'acceptabilité à payer. Dans le but d'offrir une nouvelle alternative thérapeutique aux patients atteints de carcinome hépatocellulaire, Lenvima® est recommandé par le NICE pour une prise en charge par le NHS.

→ [Demande de prise en charge accordée par le NICE](#)

Dans ce cas présent, l'agence britannique a voulu offrir un traitement avec un nouveau profil de tolérance aux médecins pour répondre à un besoin faiblement couvert, alors que l'agence française a préféré ne pas risquer une perte de chance pour les patients en les traitant par un médicament dont l'efficacité est incertaine.

L'utilisation d'avis d'experts cliniciens et l'exploitation des données de qualité de vie d'un essai ouvert, ont permis de justifier l'ajout d'une option thérapeutique aux médecins, qui décideront du traitement préférable pour leurs patients.

3.3.3.1.8 Neratinib (Nerlynx®)

Indication : Traitement adjuvant prolongé des patients adultes ayant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an

Décision de remboursement du NICE : **Recommandé** (121)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Insuffisant** (122)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Nerlynx® reposent sur l'étude ExteNET.

Tableau XXVIII – Preuves du bénéfice clinique de Nerlynx®

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
ExteNET	Phase III comparative, randomisée et double-aveugle	Placebo	Survie sans maladie invasive	Amélioration statistiquement significative

Nerlynx® est indiqué dans le cancer du sein HER2 à récepteurs hormonaux positifs en traitement adjuvant prolongé après une thérapie à base de trastuzumab. Aucun traitement n'est actuellement indiqué dans cette situation, alors que 20 à 30% des

patientes subissent encore des récurrences. Les agences de santé reconnaissent le besoin médical non couvert, et l'absence de comparateur pertinent.

L'étude démontre une amélioration de la survie sans maladie invasive apportée par Nerlynx® comparé à placebo. Néanmoins, la population de l'essai clinique n'est pas la même que la population de l'AMM. En effet, sur demande de l'EMA, l'indication a été restreinte à une sous-population de l'essai ExteNET (patients à récepteurs hormonaux positifs et ayant terminé le traitement adjuvant par trastuzumab depuis moins d'un an) dans laquelle le bénéfice clinique est encore plus important. Parce que la comparaison de la survie sans maladie invasive dans la sous-population de l'AMM n'était pas prévue au protocole, la CT indique que le bénéfice clinique apporté par Nerlynx® n'est pas démontré dans la population de l'indication.

→ [Demande de prise en charge rejetée par la CT](#)

De son côté, le NICE affirme que :

- compte tenu de l'amélioration statistiquement significative dans la population totale de l'essai (critère principal de jugement)
- et de l'amélioration statistiquement significative dans la population de l'AMM (restreinte sur demande de l'EMA pour améliorer le bénéfice clinique offert aux patientes)
- il est attendu que Nerlynx® améliore la survie sans maladie invasive des patientes de l'indication.

Après intégration des données d'efficacité, de tolérance, de qualité de vie et de coût dans le modèle médico-économique, le NICE affirme que Nerlynx® est un traitement efficient.

→ [Demande de prise en charge accordée par le NICE](#)

L'exploitation d'une comparaison considérée comme descriptive sur le plan statistique a permis la prise en charge d'un traitement au sein du NHS.

3.3.3.2 Médicaments remboursés en France mais non pris en charge au sein du NHS

3 médicaments sont remboursés par l'AM mais pas au sein du NHS. Compte tenu de leur coût élevé, ces traitements ne sont donc accessibles que pour les patients vivant en France.

3.3.3.2.1 Irinotecan liposomal pégylé (Onivyde®)

Indication : Traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine

Décision de remboursement du NICE : **Non recommandé** (123)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Important – ASMR V** (124)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique d'Onivyde® associé à 5-FU (5-FluoroUracile) reposent sur l'étude NAPOLI-1.

Tableau XXIX – Preuves du bénéfice clinique de Onivyde® associé à 5-FU

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
NAPOLI-1	Phase III comparative, randomisée et ouverte	5-FU	SG	Amélioration statistiquement significative

5-FU : 5-FluoroUracile

SG : Survie Globale

Les comparateurs d'Onivyde® utilisés en vie réelle sont des chimiothérapies. Le NICE et la HAS s'accordent à dire qu'une alternative médicamenteuse est nécessaire pour couvrir un besoin médical important.

En considérant le gain démontré en terme de SG associé à un profil de tolérance moins favorable, la CT attribue un SMR Important à Onivyde® et un ASMR de niveau V (pas d'amélioration).

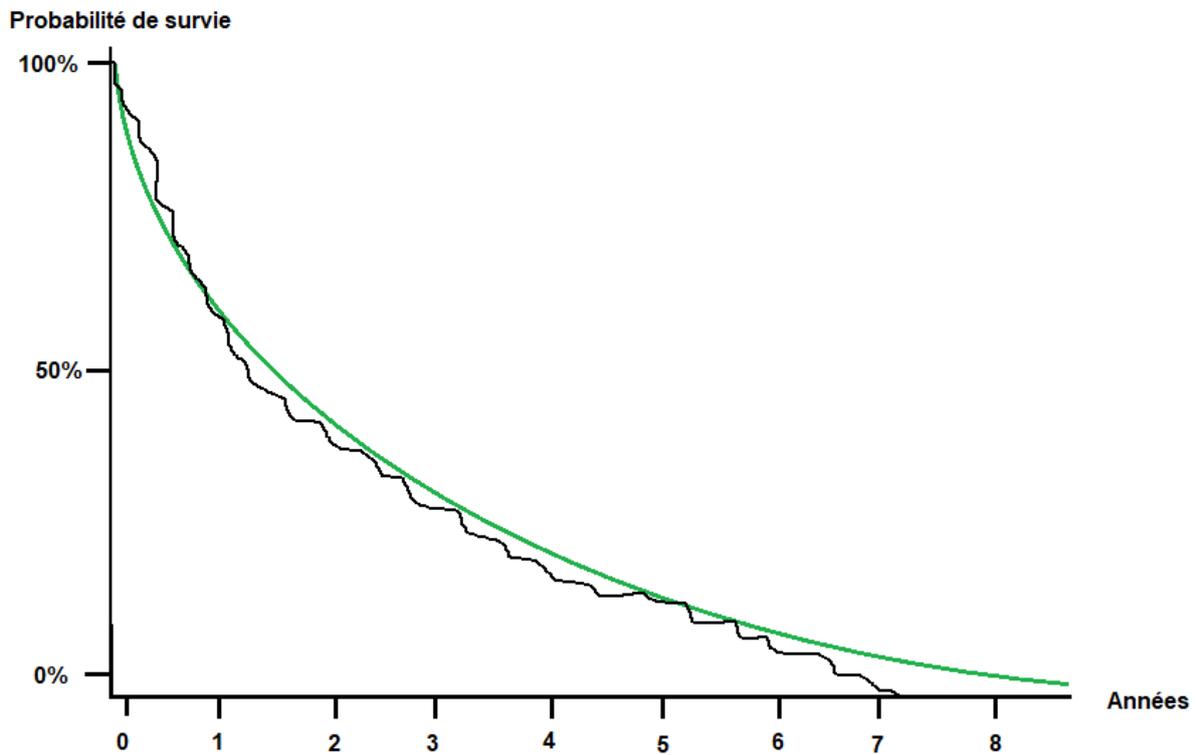
→ [Demande de prise en charge accordée par la HAS](#)

L'interprétation des résultats cliniques par le NICE est similaire. De plus, à partir d'une revue de littérature et d'opinions d'experts cliniciens, l'*Appraisal Committee* a estimé que l'efficacité d'Onivyde® associé à 5-FU serait sensiblement identique à celle d'oxaliplatine associé à 5-FU, considéré comme le comparateur cliniquement pertinent.

Modèle médico-économique

Dans son modèle médico-économique, l'industriel a extrapolé les survies (SG et SSP) dans le temps, à partir des données de l'essai clinique. Cette approche n'a pas été retenue par l'ERG. En effet, les courbes de survie de la SSP sont complètes, c'est-à-dire que tous les patients ont subi un événement de progression, et les courbes de SG pratiquement complètes (seules quelques censures, dues à des patients perdus de vue, sont à noter). Dans ces conditions, une extrapolation de la survie au-delà de la fin de l'essai de clinique n'est pas nécessaire.

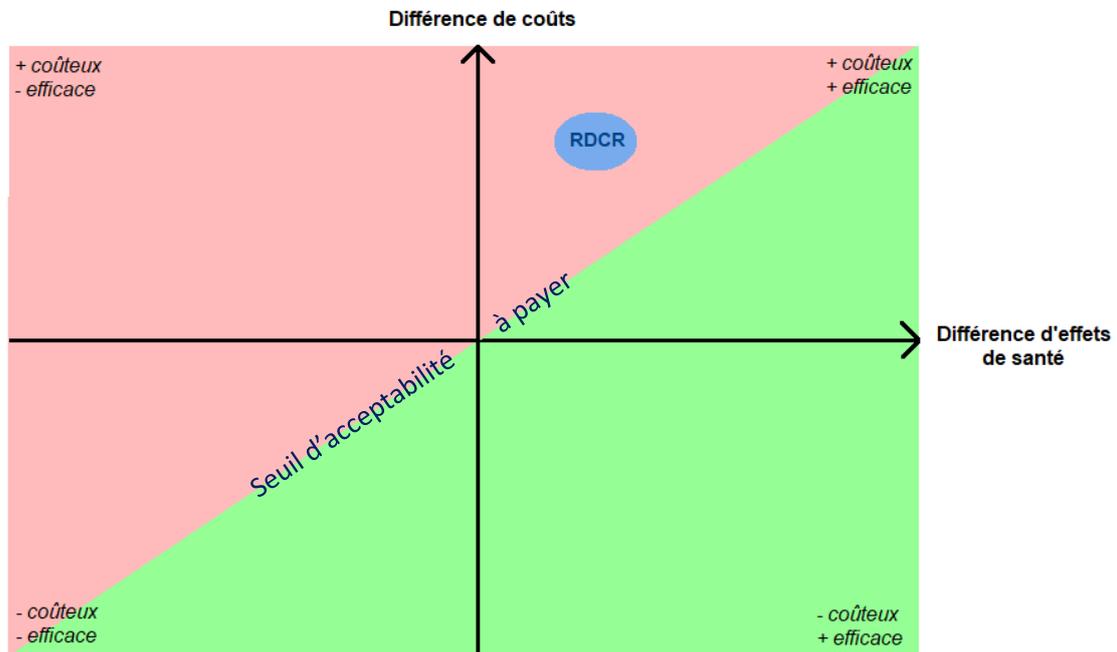
Figure 23 – Extrapolation de la survie avec des données complètes



Comme le montre la Figure 23, lorsque les données de survie provenant de l'essai sont complètes (courbe noire), l'extrapolation (courbe verte) peut surestimer le gain de survie apporté par le traitement.

En intégrant les changements de l'ERG et la remise confidentielle sur le prix du traitement, le modèle coût-utilité comparant Onivyde® et 5-FU à 5-FU seul estime un RDCR au-delà de £100,000 par QALY gagné, bien supérieur à ce qui est considéré comme coût-efficace dans le NHS (Figure 24).

Figure 24 – Plan coût-efficacité de Onivyde®



En conséquence, le comité conclut de ne pas recommander la prise en charge du traitement.

➔ Demande de prise en charge rejetée par le NICE

La prise en compte de l'efficience a empêché le remboursement d'un traitement considéré comme non coût-efficace au sein du NHS.

3.3.3.2.2 Cobimetinib (Cotellic®)

Indication : En association au vemurafénib, dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600

Décision de remboursement du NICE : **Non recommandé** (125)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Important – ASMR III** (126)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Cotellic® associé au vémurafénib reposent sur l'étude coBRIM.

Tableau XXX – Preuves du bénéfice clinique de Cotellic® associé au vémurafénib

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critère principal de jugement	Résultats
coBRIM	Phase III comparative, randomisée et double-aveugle	vémurafénib seul	SSP	Amélioration statistiquement significative

SSP : Survie Sans Progression

En plus de la SSP (critère principal), la SG, critère secondaire inclus dans la séquence hiérarchique statistique, a aussi démontré une amélioration statistiquement significative.

Bien que le comparateur de l'essai ne soit pas celui recommandé en pratique (inhibiteur de BRAF seul, alors qu'une bithérapie par inhibiteur de BRAF et inhibiteur de MEK est préconisée), la CT accorde, au même titre que l'association dabrafenib-trametinib (son comparateur cliniquement pertinent ayant aussi démontré une supériorité face à un inhibiteur de BRAF seul), un SMR Important et une ASMR de niveau III.

→ Demande de prise en charge accordée par la CT

De la même façon que la commission française, le NICE affirme que Cotellic® est cliniquement efficace comparé au vémurafénib. Mais d'autres éléments sont pris en compte dans le processus de décision du comité britannique.

Modèle médico-économique

Le résultat du modèle coût-efficacité a été, comme toujours, le principal facteur de décision du NICE. Quelles que soient les approches de modélisation utilisées, conservatrices ou optimistes, les RDCR estimés étaient supérieurs à £100,000 par QALY gagné, ce qui est substantiellement au-dessus du seuil couramment accepté au Royaume-Uni. Durant les échanges entre le comité d'évaluation et le laboratoire, un prix potentiel nécessitant une remise très importante aurait pu rendre le médicament coût-efficace. Acceptant la décision de l'industriel de ne pas proposer d'accord financier, le comité a décidé de ne pas recommander Cotellic® pour une prise en charge par le NHS.

→ Demande de prise en charge rejetée par le NICE

La prise en compte de l'efficience a empêché le remboursement d'un traitement considéré comme non coût-efficace au sein du NHS.

Il est intéressant de noter que, bien qu'il n'ait pas été inclus dans la décision de remboursement de Cotellic®, un modèle médico-économique a aussi été soumis en France (127), compte tenu de l'ASMR de niveau III sollicité par le laboratoire.

Malgré des réserves importantes identifiées, aucune majeure n'a été reportée et l'analyse a été considérée comme acceptable par la CEESP. En optant pour un scénario optimiste dans lequel les données de survie à long terme seraient très favorables au traitement expérimental, Cotellic® serait considéré comme coût-efficace seulement si la collectivité est prête à payer une somme supérieure à 1 000 000€ par

QALY gagné. Bien que la HAS n'ait aucun seuil d'acceptabilité à payer pré-défini (contrairement au NICE), ce RDCR est excessivement élevé. La conclusion de la CEESP est donc la même que celle du NICE : Cotellic® n'est pas efficient. En revanche, l'analyse médico-économique n'a impacté que la négociation du prix entre le laboratoire et l'agence française, et le traitement est remboursé en France.

3.3.3.2.3 Pembrolizumab (Keytruda®)

Indication : En association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

Décision de remboursement du NICE : **Non recommandé** (128)

Décision de remboursement de la HAS : **SMR Important – ASMR III** (129)

Données cliniques

Les preuves du bénéfice clinique de Keytruda® associé à l'axitinib reposent sur l'étude KEYNOTE-426.

Tableau XXXI – Preuves du bénéfice clinique de Keytruda® associé à l'axitinib

Étude	Type d'étude	Comparateur	Critères principaux de jugement	Résultats
KEYNOTE-426	Phase III comparative, randomisée et ouverte	sunitinib	SSP et SG	Amélioration statistiquement significative de la SSP et de la SG

SSP : *Survie Sans Progression*

SG : *Survie Globale*

Le sunitinib est considéré comme un comparateur pertinent par la CT et le NICE.

Les deux agences interprètent également les données de l'étude de la même façon : Keytruda® associé à l'axitinib apporte un bénéfice clinique important aux patients. Aucune faiblesse méthodologique n'est à signaler, et la CT accorde un SMR important et une ASMR de niveau III au traitement.

→ Demande de prise en charge accordée par la HAS

Modèle médico-économique

Systématiquement demandé par le NICE, le laboratoire a soumis un modèle médico-économique. Tous les scénarios testés par l'ERG, du plus optimiste au plus pessimiste, ont généré des RDCR supérieurs au seuil du NICE de £30,000/QALY, malgré des remises confidentielles appliquées sur le prix de Keytruda®.

→ Demande de prise en charge rejetée par le NICE

La prise en compte de l'efficience a empêché le remboursement d'un traitement considéré comme non efficient au sein du NHS.

Ayant sollicité une ASMR de niveau III en France, le laboratoire a aussi dû soumettre une analyse médico-économique à la HAS. Mais parce que la CEESP a identifié des réserves majeures dans la modélisation, l'analyse est jugée non recevable et n'est pas prise en compte par l'agence française. L'avis d'efficience publié rapporte néanmoins des RDCR supérieurs à 100 000€/QALY.

3.4 Discussion

La décision de rembourser un antinéoplasique est similaire entre le NICE et la HAS pour seulement 32% des indications. Dans la majorité des cas (53%), la définition de la population concernée par la prise en charge diffère entre les deux agences. Dans 15% des cas, les décisions sont diamétralement opposées : le traitement est

remboursé au sein du NHS et non en France, ou inversement. Lorsque l'on connaît les prix très élevés des produits d'oncologie, l'absence de prise en charge revient à retirer l'accès au traitement pour les patients du pays.

Les raisons de ces discordances sont multiples, et illustrent les divergences profondes entre les approches d'évaluation des deux agences.

3.4.1 La rigueur statistique de la CT

Dans le cas de plusieurs antinéoplasiques, la CT rejette la demande de remboursement en justifiant une absence de différence statistiquement significative. Le cas de Nerlynx® illustre cette rigueur statistique. Alors que l'AMM du traitement repose sur une sous-population de l'essai, sur demande de l'EMA pour améliorer le rapport bénéfice/risque des patients de l'indication, la CT considère qu'une analyse *post-hoc* (puisque la sous-population sollicitée par l'EMA n'était pas planifiée au protocole de l'étude) ne permet pas de démontrer un bénéfice d'efficacité de manière robuste. La CT déjuge ici l'EMA. De son côté, le NICE exploite régulièrement des analyses considérées comme descriptives pour justifier une prise en charge (en les couplant à des avis d'experts ou des analyses d'efficience).

Cette interprétation très rigoureuse de l'analyse statistique de la part de la CT peut s'expliquer par la seule utilisation des données cliniques dans la décision. L'incertitude statistique autour de l'efficacité n'est pas quantifiée, et l'interprétation se limite donc à un critère binaire (statistiquement significatif/non significatif).

3.4.2 La quantification de l'incertitude du NICE

Alors que l'analyse statistique d'un essai clinique offre un résultat binaire (résultat statistiquement significatif ou non à un risque d'erreur α donné), un modèle médico-

économique ne se limite pas au critère de significativité statistique et permet une plus grande souplesse d'interprétation. L'effet d'un traitement est intégré dans un modèle au travers de courbes de survie, qui peuvent démontrer un avantage numérique bien que non statistiquement significatif. Le modèle permet alors de quantifier l'incertitude autour des données cliniques. Des analyses de scénario peuvent par exemple démontrer l'impact d'une variation de l'effet du traitement sur le RDCR (en optant pour des extrapolations de courbe de survie plus conservatrices notamment). Un modèle n'intègre pas que les données cliniques, mais aussi la qualité de vie ou les coûts liés aux traitements et à la pathologie. En ce sens, il peut démontrer que l'incertitude autour des données cliniques a un poids faible sur le RDCR comparé aux autres composantes intégrées dans le modèle.

Cette quantification de l'incertitude a été clé dans le cas de Cabometyx®. Elle a montré que l'incertitude autour de l'efficacité du traitement avait peu d'impact sur son efficience, et le traitement a pu être remboursé au sein du NHS.

Cette réflexion est partagée par l'OCDE, qui a montré que les pays qui utilisent l'évaluation médico-économique sont plus sensibles aux questions d'incertitude (72).

3.4.3 L'utilisation de l'efficience au cœur des décisions de remboursement du NICE

L'exploitation du RDCR comme critère clé dans la justification du remboursement du NICE explique plusieurs décisions contraires avec la HAS.

Les cas d'Onivyde®, Cotellic® et Keytruda® illustrent cet aspect. L'évaluation médico-économique du NICE a mis en évidence la non-efficience de ces médicaments, entraînant un refus de prise en charge au Royaume-Uni. En France, cet aspect n'a pas été intégré dans la décision de remboursement, et les deux traitements sont pris

en charge par l'AM. Le laboratoire n'ayant pas sollicité d'ASMR de niveau III ou plus, Onivyde® n'a pas bénéficié d'analyse économique. Ce qui n'est pas le cas de Cotellic® dont l'efficacité a été évaluée par la CEESP pour une conclusion claire : le traitement est non efficace.

Cet exemple illustre remarquablement une différence fondamentale dans les processus d'évaluation des deux agences. Seules les données cliniques sont prises en compte dans la décision de remboursement de la HAS, alors que le NICE se base essentiellement sur l'efficacité. Ici, les deux agences ont exactement les mêmes interprétations des données (Cotellic® est cliniquement efficace mais non efficace), mais les décisions de remboursement sont diamétralement opposées. Dans un de ses scénarios, la CEESP a testé un prix de Cotellic® fixé à 0€ : le RDCR généré reste aux alentours de 450 000€/QALY. Le traitement est donc remboursé par la HAS à un prix, certes confidentiel, mais engendrant un RDCR forcément trop élevé. En intégrant l'efficacité à sa décision de remboursement, la HAS n'aurait pas pu rembourser Cotellic®. Ce cas soulève même la question de l'apport de l'analyse médico-économique dans la négociation du prix. Au Royaume-Uni, le laboratoire a refusé le prix proposé par le NICE, jugé trop bas, auquel Cotellic® serait proche d'être efficace (RDCR autour de £50,000/QALY), tandis qu'en France, le laboratoire est tombé d'accord avec le CEPS (alors même que le traitement entraîne des RDCR supérieur à 450 000€/QALY). On retrouve ici la transparence apportée par l'utilisation du RDCR dans la négociation du prix (le traitement est remboursé au prix auquel il est efficace), tandis que le processus est plus opaque en France (utilisation du SMR, de l'ASMR, de l'efficacité ?).

L'exemple de Keytruda® va dans le même sens, et met en évidence une autre différenciation entre les deux agences : lorsque la CEESP émet une réserve majeure,

l'analyse d'efficience n'est pas jugée recevable et n'est pas utilisée par la HAS. De son côté, le NICE met tout en œuvre pour évaluer l'efficience : si les hypothèses de modélisation ne lui conviennent pas, l'ERG teste lui-même d'autres scénarios qu'il considère comme « préférentiels ». Ce point a déjà été soulevé par Dominique Polton dans son rapport diagnostic, qui insiste sur le besoin de chercher à évaluer l'efficience plutôt que de se limiter à la critique méthodologique.

Reposant sur des justifications économiques, Onivyde®, Cotellic® et Keytruda® ne sont pas disponibles aux patients du NHS, alors qu'ils le sont en France, au risque d'imposer un traitement non efficient à la collectivité.

Alors que beaucoup de pays (e.g. Irlande, Suède, Norvège, Finlande, Pologne, République Tchèque, Australie) ont accompagné le NICE dans l'utilisation prépondérante de l'efficience pour justifier un remboursement, d'autres sont plus réticents et préfèrent se limiter à une analyse des données cliniques, tels que la France, l'Allemagne ou l'Italie.

3.4.4 L'impact du CDF

Spécificité britannique pour accélérer l'accès aux traitements d'oncologie, le financement par le CDF est utilisé dans 34% des cas. Il a permis l'accès de Tecentriq® aux patients atteints de carcinome urothélial, en attendant la collecte de nouvelles données, alors que le traitement n'a pas pu être pris en charge en France. Dans le cas de Lartruvo®, ce financement temporaire a été suivi du retrait de l'AMM conditionnelle dû à une absence d'efficacité. Ces deux exemples illustrent l'impact du CDF sur le budget et les patients du NHS, qui adopte des médicaments potentiellement avantageux au risque de devoir faire machine arrière.

3.4.5 *Limites*

Cette comparaison des décisions de prise en charge du NICE et la HAS est limitée au remboursement. En effet, les prix sont le résultat de négociation entre les agences et les laboratoires, et font très souvent l'objet de remises confidentielles. L'interprétation des décisions ne peut donc pas intégrer cet aspect, pourtant complémentaire et significatif dans la décision de remboursement.

Conclusion

Face aux pressions grandissantes sur les budgets de santé, l'évaluation des médicaments sollicitant une prise en charge par la collectivité est devenue essentielle.

L'agence pionnière dans ce domaine se trouve au Royaume-Uni. Le NICE, créée en 1999, a grandement participé au développement de l'analyse médico-économique, qu'elle intègre comme critère clé dans sa décision de remboursement. Ce n'est pas le cas de la HAS, son pendant français, qui base l'essentiel de sa décision sur les données cliniques. D'autres aspects, tels que les taux de remboursement, le recours à des groupes externes, ou encore le financement temporaire des produits d'oncologie, sont autant de points de dissonance entre les deux agences.

La comparaison de leurs décisions de remboursement des antinéoplasiques illustre ces divergences. Loin d'être un frein à l'introduction de l'innovation, l'évaluation de l'efficience constitue parfois le levier qui permet l'accès au marché de certains traitements. Elle justifie aussi des refus lorsqu'un médicament n'est pas considéré comme étant efficient par le NICE. Dans le même temps, ce traitement pourra très bien être pris en charge en France, puisque l'analyse médico-économique n'impacte pas la décision de remboursement de la HAS.

Les discordances entre les approches d'évaluation du NICE et de la HAS impactent directement l'accès des patients aux antinéoplasiques. Bien que certaines divergences pourraient s'amenuiser dans les années à venir (aspiration de la HAS d'évoluer vers un critère d'évaluation unique, réflexion d'étendre les analyses d'efficience aux ASMR de niveau IV), elles restent profondes et sont le symbole des différentes conceptions politiques, économiques et philosophiques entre les deux pays.

Références

1. Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. 1963. Bull World Health Organ. févr 2004;82(2):141-9.
2. Trouiller P, Battistella C, Pinel J, Pecoul B. Is orphan drug status beneficial to tropical disease control? Comparison of the American and future European orphan drug acts. Trop Med Int Health. 1999;4(6):412-20.
3. Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. The Lancet. 22 juin 2002;359(9324):2188-94.
4. Akerlof GA. The Market for « Lemons »: Quality Uncertainty and the Market Mechanism. Q J Econ. 1970;84(3):488-500.
5. Polton D, Rochaix L. Partage optimal entre assurance maladie privée et publique : la situation française au regard d'expériences étrangères. The optimal mix between public and private insurance : the French experience in the light of a number of international experiences. Économie PubliquePublic Econ [Internet]. 15 janv 2005 [cité 31 oct 2020];(14). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/economiepublique/195>
6. Thévenard É. T.R. Reid, The Healing of America: A Global Quest for Better, Cheaper, and Fairer Health Care, New York, The Penguin Press, 2009, 277p. Transatlantica Rev D'études Américaines Am Stud J [Internet]. 27 déc 2009 [cité 31 oct 2020];(2). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/transatlantica/4765>
7. WHO. Health technology assessment [Internet]. WHO. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/health-technology-assessment/en/>
8. Culyer AJ, Maynard AK. Cost-effectiveness of duodenal ulcer treatment. Soc Sci Med [Med Econ]. mars 1981;15C(1):3-11.
9. Culyer T, Maynard AK. Being Reasonable about the Economics of Health: Selected Essays by Alan Williams - Research Database, The University of York [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: [https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/being-reasonable-about-the-economics-of-health-selected-essays-by-alan-williams\(6855ace0-dcf5-4a98-880e-009c5a19cf25\)/export.html](https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/being-reasonable-about-the-economics-of-health-selected-essays-by-alan-williams(6855ace0-dcf5-4a98-880e-009c5a19cf25)/export.html)

10. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices. *N Engl J Med.* 31 mars 1977;296(13):716-21.
11. NICE. The reference case | Guide to the methods of technology appraisal 2013 | Guidance | NICE [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-reference-case>
12. NICE. TSDs completed or currently in progress – NICE Decision Support Unit [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/technical-support-documents/>
13. Cova F, Jaquet F. Qu'est-ce que l'utilitarisme ? [Internet]. Éditions Sciences Humaines; 2012 [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-morale--9782361060312-page-76.htm>
14. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Fourth Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2015. 464 p.
15. Le Pen C, Lévy P. L'évaluation médico-économique. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ces-asso.org/sites/default/files/levaluation_medico-economique_levy_et_le_pen.pdf
16. CEESP - Avis d'efficience SOVALDI. Haute Autorité de santé. 15 Avril 2014.
17. NICE. Consideration of the evidence | Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C | Guidance | NICE [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta330/chapter/4-Consideration-of-the-evidence#cost-effectiveness-2>
18. Kamal-Yanni M. Hepatitis C drug affordability. *Lancet Glob Health.* 1 févr 2015;3(2):e73-4.
19. Torrance GW. Health States Worse than Death. In: van Eimeren W, Engelbrecht R, Flagle CD, éditeurs. *Third International Conference on System Science in Health Care*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1984. p. 1085-9. (Health Systems Research).
20. EuroQoL. EQ-5D [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://euroqol.org/>
21. EuroQoL. Valuation – EQ-5D [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/valuation/>

22. Zhao Y, Li S-P, Liu L, Zhang J-L, Chen G. Does the choice of tariff matter?: A comparison of EQ-5D-5L utility scores using Chinese, UK, and Japanese tariffs on patients with psoriasis vulgaris in Central South China. *Medicine (Baltimore)*. août 2017;96(34):e7840.
23. Lien K, Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Chan KKW. Impact of country-specific EQ-5D-3L tariffs on the economic value of systemic therapies used in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol*. déc 2015;22(6):e443-52.
24. Mavranouzouli I. A review and critique of studies reporting utility values for schizophrenia-related health states. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(12):1109-21.
25. Wichmann AB, Adang EM, Stalmeier PF, Kristanti S, Van den Block L, Vernooij-Dassen MJ, et al. The use of Quality-Adjusted Life Years in cost-effectiveness analyses in palliative care: Mapping the debate through an integrative review. *Palliat Med*. avr 2017;31(4):306-22.
26. Garau M, Shah KK, Mason AR, Wang Q, Towse A, Drummond MF. Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics*. août 2011;29(8):673-85.
27. Haydock A. QALYs—A Threat to our Quality of Life? *J Appl Philos*. 1992;9(2):183-8.
28. Dixon S, Walker M, Salek S. Incorporating carer effects into economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):43-53.
29. Hoefman RJ, van Exel J, Brouwer WBF. Measuring Care-Related Quality of Life of Caregivers for Use in Economic Evaluations: CarerQol Tariffs for Australia, Germany, Sweden, UK, and US. *Pharmacoeconomics*. avr 2017;35(4):469-78.
30. Harris J. QALYfying the value of life. *J Med Ethics*. sept 1987;13(3):117-23.
31. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Med Decis Making*. août 2013;33(6):743-54.
32. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. :72.
33. Harker R. NHS Expenditure. 31 oct 2020 [cité 31 oct 2020]; Disponible sur: /research-briefings/sn00724/

34. OCDE. Health resources - Health spending . theOECD. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur:
<http://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm>
35. OCDE. Ressources pour la santé - Dépenses pharmaceutiques. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
<http://data.oecd.org/fr/healthres/depenses-pharmaceutiques.htm>
36. NICE. Who we are [Internet]. NICE. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
<https://www.nice.org.uk/about/who-we-are>
37. Ameli. Notre histoire [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/histoire/histoire>
38. Finances publiques. Objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) [Internet]. financespubliques.fr. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
http://www.financespubliques.fr/glossaire/terme/Eco_ONDAM/
39. Vie publique. Loi du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 | Vie publique.fr [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/loi/270993-loi-du-24-decembre-2019-de-financement-de-la-securite-sociale-pour-2020>
40. Cornilleau G, Debrand T. Crise et déficit de l'assurance maladie: Faut-il changer de paradigme ? Rev OFCE. 2011;116(1):315.
41. IGAS. Évaluation médico-économique en santé. Déc 2014. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf
42. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ. mai 2016;47:20-33.
43. National Audit Office. Investigation into the Cancer Drugs Fund - National Audit Office (NAO) Report [Internet]. National Audit Office. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
<https://www.nao.org.uk/report/investigation-into-the-cancer-drugs-fund/>
44. Lewison G, Aggarwal A, Roe P, Møller H, Chamberlain C, Sullivan R. UK newspaper reporting of the NHS cancer drugs fund, 2010 to 2015: a retrospective media analysis. J R Soc Med. oct 2018;111(10):366-73.
45. Telegraph. Health Secretary Jeremy Hunt and a « creative » use of statistics [Internet]. The Telegraph. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:

<https://www.telegraph.co.uk/lifestyle/wellbeing/healthadvice/11290455/Health-Secretary-Jeremy-Hunt-and-a-creative-use-of-statistics.html>

46. York University. Estimating the NICE cost effectiveness threshold [Internet]. University of York. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.york.ac.uk/che/news/2015/estimating-the-nice-costeffectiveness-threshold/>
47. Aggarwal A, Fojo T, Chamberlain C, Davis C, Sullivan R. Do patient access schemes for high-cost cancer drugs deliver value to society?—lessons from the NHS Cancer Drugs Fund. *Ann Oncol*. août 2017;28(8):1738-50.
48. Michiels S, Saad ED, Buyse M. Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Clinical Trials of Targeted Therapy in Advanced Solid Tumors. *Drugs*. mai 2017;77(7):713-9.
49. Ishak KJ, Proskorovsky I, Korytowsky B, Sandin R, Faivre S, Valle J. Methods for adjusting for bias due to crossover in oncology trials. *Pharmacoeconomics*. juin 2014;32(6):533-46.
50. Michiels S, Pugliano L, Marguet S, Grun D, Barinoff J, Cameron D, et al. Progression-free survival as surrogate end point for overall survival in clinical trials of HER2-targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer†. *Ann Oncol*. 1 juin 2016;27(6):1029-34.
51. Ciani O, Davis S, Tappenden P, Garside R, Stein K, Cantrell A, et al. Validation of surrogate endpoints in advanced solid tumors: systematic review of statistical methods, results, and implications for policy makers. *Int J Technol Assess Health Care*. juill 2014;30(3):312-24.
52. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2014;32(12):1277-80.
53. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2015;26(8):1547-73.
54. NICE. Appraisal and funding of Cancer Drugs Fund from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund). [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>

55. NICE. Cancer Drugs Fund [Internet]. NICE. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/cancer-drugs-fund>
56. NICE. Specification for Cancer Drugs Fund data collection arrangements. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance/cancer-drugs-fund/data-collection-specification.pdf>
57. Morrell L, Wordsworth S, Schuh A, Middleton MR, Rees S, Barker RW. Will the reformed Cancer Drugs Fund address the most common types of uncertainty? An analysis of NICE cancer drug appraisals. *BMC Health Serv Res.* 31 mai 2018;18(1):393.
58. Grieve R, Abrams K, Claxton K, Goldacre B, James N, Nicholl J, et al. Cancer Drugs Fund requires further reform. *BMJ [Internet].* 27 sept 2016 [cité 1 nov 2020];354. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/354/bmj.i5090>
59. Hawkes N. New cancer drugs fund keeps within £340m a year budget. *BMJ [Internet].* 29 janv 2018 [cité 1 nov 2020];360. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k461>
60. NHS. Cancer Drugs Fund Activity Update. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/01/cancer-drugs-fund-activity-update-q4-2019-20.pdf>
61. HAS. Le parcours du médicament en France. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf
62. Donio P par V, Actualités le 10 11 2016 C dans : En moyenne 752 € / an de reste-à-charge pour les patients en ALD [Internet]. *cemka.* 2016 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cemka.fr/moyenne-752-e-an-de-reste-a-charge-patients-ald/>
63. Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Ministère des solidarités et de la santé. Nov 2015. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf
64. Dahan M. Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale. Oct 2013.

65. Tabuteau D. L'expert et la décision en santé publique. Trib Sante. 3 août 2010;n° 27(2):33-48.
66. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? BMJ [Internet]. 7 août 2012 [cité 1 nov 2020];345. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e4348>
67. HAS. Doctrine de la commission de la transparence. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf
68. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé - Légifrance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026453514/>
69. CEESP. Rapport d'activité 2019. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_dactivite_2019_de_la_ceesp.pdf
70. Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neill P, Parkin D. The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions. Health Econ. oct 2015;24(10):1256-71.
71. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. Health Technol Assess Winch Engl. févr 2015;19(14):1-503, v-vi.
72. Paris V, Belloni A. Value in Pharmaceutical Pricing. 11 juill 2013 [cité 1 nov 2020]; Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/value-in-pharmaceutical-pricing_5k43jc9v6knx-en;jsessionid=IS2g0XvKcXGDQfvCj53BLoc_.ip-10-240-5-156
73. NICE. Changes to NICE drug appraisals: what you need to know [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/news/feature/changes-to-nice-drug-appraisals-what-you-need-to-know>
74. Dillon SA. Carrying NICE over the threshold | Blog | News [Internet]. NICE. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/news/blog/carrying-nice-over-the-threshold>
75. Ali SR, Tubeuf S. Seuil d'acceptabilité des technologies de santé: quel retour d'expérience 20 ans après? :26.
76. HAS. Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé. Déc 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs_de_reference_vf.pdf.

77. de Pouvourville G. HAS to be NICE? Eur J Health Econ. 1 juin 2013;14(3):363-6.
78. HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
79. Massetti M, Aballéa S, Videau Y, Rémuzat C, Roiz J, Toumi M. A comparison of HAS & NICE guidelines for the economic evaluation of health technologies in the context of their respective national health care systems and cultural environments. J Mark Access Health Policy [Internet]. 12 mars 2015 [cité 1 nov 2020];3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802704/>
80. NICE. Budget impact test . Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/budget-impact-test>
81. HAS. Analyse d'impact budgétaire : la HAS enrichit l'évaluation médico-économique des produits de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2747893/fr/analyse-d-impact-budgetaire-la-has-enrichit-l-evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante
82. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
83. Sénat. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html#toc8
84. HAS. Forfait innovation [Internet] [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035788/fr/forfait-innovation
85. DGOS. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

86. Gov.uk. Apply for the early access to medicines scheme (EAMS) [Internet] [cité 1 nov 2020].
Disponible sur: <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>
87. Garrison LP, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* août 2013;16(5):703-19.
88. Bouvy JC, Sapede C, Garner S. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in the Context of Adaptive Pathways in Europe. *Front Pharmacol* [Internet]. 27 mars 2018 [cité 1 nov 2020];9.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881456/>
89. Launois R, Ghabri S, Navarrete LF, Le Moine J-G, Ethgen O. Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament. *Rev Fr Aff Soc.* 2014;1(4):156.
90. OCDE. New Health Technologies [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/managing-new-technologies-in-health-care_9789264266438-en
91. HAS. Les études post-inscription sur les technologies de santé. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf
92. HAS. Comité d'interface HAS/LEEM du 23 janvier 2018. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/comite_interface_leem_has_23012018_vff.pdf
93. Launois R, Trouiller J-B, Cabout E. Comment mesurer l'efficacité en vie réelle ? *Ann Pharm Fr.* 1 nov 2018;76(6):421-35.
94. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* oct 2007;10(5):326-35.
95. Schnetzler G. Interpretation of the definition of non-interventional trials under the current legislative framework. :18.

96. Roche N, Reddel H, Martin R, Brusselle G, Papi A, Thomas M, et al. Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness. *Ann Am Thorac Soc.* févr 2014;11 Suppl 2:S99-104.
97. Berger ML, Dreyer N, Anderson F, Towse A, Sedrakyan A, Normand S-L. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* avr 2012;15(2):217-30.
98. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? *BMJ.* 11 sept 1999;319(7211):652-3.
99. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med.* 8 déc 2016;375(23):2293-7.
100. Glen F, Pulfer A. The Use of Real World Data for Nice Decision-Making: A Review of Submissions To Three Treatment Effectiveness Evaluation Programmes In 2015 And 2016. *Value Health.* oct 2017;20(9):A693.
101. European Medicines Agency. Download medicine data [Internet]. 2018 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>
102. ANSM. Médicaments biosimilaires - Point d'information. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-biosimilaires-Point-d-information>
103. NICE. Biosimilar medicines position statement. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Biosimilar-medicines-position-statement-aug-16.pdf>
104. Legifrance. Décret n° 2019-818 du 1er août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038873188>
105. NICE. Recommendations | Atezolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable | Guidance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/chapter/1-Recommendations>

106. HAS. Avis de la CT - TECENTRIQ [Internet] [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167438/fr/tecentriq
107. NICE. Recommendations | Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy | Guidance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta525/chapter/1-Recommendations>
108. NICE. Recommendations | Atezolizumab with nab-paclitaxel for untreated PD-L1-positive, locally advanced or metastatic, triple-negative breast cancer | Guidance [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta639/chapter/1-Recommendations>
109. HAS. Avis de la CT - TECENTRIQ [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206_TECENTRIQ_840_PIC_INS_AvisDef_CT18206&18149.pdf
110. NICE. Recommendations | Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma | Guidance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta512/chapter/1-Recommendations>
111. HAS. Avis de la CT - FOTIVDA [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16876_FOTIVDA_PIC_INS_%20Avis%20postaudition_CT_16876.pdf
112. NICE. Olaratumab in combination with doxorubicin for treating advanced soft tissue sarcoma. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta465/documents/final-appraisal-determination-document>
113. Gov.uk. Lartruvo (olaratumab): withdrawal of the EU marketing authorisation due to lack of efficacy [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lartruvo-olaratumab-withdrawal-of-the-eu-marketing-authorisation-due-to-lack-of-efficacy>
114. HAS. Avis de la CT - LARTRUVO (olaratumab), anticorps monoclonal [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2856039/fr/lartruvo-olaratumab-anticorps-monoclonal

115. NICE. Recommendations | Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma | Guidance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta542/chapter/1-Recommendations>
116. HAS. Avis de la CT - CABOMETYX. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17224_CABOMETYX_PIC_EI_Avis3_CT17224.pdf
117. NICE. Recommendations | Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma | Guidance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta498/chapter/1-Recommendations>
118. HAS. Avis de la CT - KISPLYX. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15950_KISPLYX_PIC_INS_Avis2_CT15950.pdf
119. NICE. Recommendations | Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma | Guidance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta551/chapter/1-Recommendations>
120. HAS. Avis de la CT - LENVIMA. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17321_LENVIMA_PIC_EI_Avis3_CT17321.pdf
121. NICE. Recommendations | Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab | Guidance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta612/chapter/1-Recommendations>
122. HAS. Avis de la CT - NERLYNX. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191460/fr/nerlynx
123. NICE. Recommendations | Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine | Guidance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta440/chapter/1-Recommendations>
124. HAS. Avis de la CT - ONIVYDE. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15794_ONIVYDE_PIC_INS_Avis3_CT15794.pdf
125. NICE. Recommendations | Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma | Guidance [Internet]. [cité

1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/chapter/1-Recommendations>

126. HAS. Avis de la CT - COTELLIC. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14929_COTELLIC_PIC_INS_Avis2_CT14929.pdf

127. CEESP. Avis d'efficience COTELLIC. Juin 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/cotellic_14062016_avis_efficience.pdf

128. NICE. Recommendations | Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma | Guidance [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta650/chapter/1-Recommendations>

129. HAS. Avis de la CT - KEYTRUDA - Cancer du rein. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184677/fr/keytruda-cancer-du-rein

Annexes

Évaluation de l'ISP : Méthodologie

L'évaluation de l'ISP se fait à travers trois composantes (66) :

- Son impact sur l'état de santé de la population générale (fardeau de la maladie, quantification de l'impact, transposabilité en vie réelle)
- Le besoin de santé publique auquel répond l'indication
- Son impact sur l'organisation du système de santé

Ces critères ont été collectés. Le fardeau de la maladie a été représenté par la gravité de la maladie et la taille de la population cible. La quantification de l'impact du traitement sur la santé des patients et sa transposabilité en vie réelle (au travers la représentativité de la population de l'essai notamment) font partie intégrante de l'ASMR, qui a été utilisée comme proxy pour ces critères. Le besoin médical et l'impact sur l'organisation des soins ont été collectés à travers les verbatim des dossiers de CT.

Les critères ont été classés en trois catégories : Faible/Absent, Modéré/Partiel, Important.

Évaluation de l'ISP : Résultats

Classification des critères suite aux résultats

Les critères ont été classés relativement aux résultats. Par exemple, le plus haut niveau d'ASMR identifié a été le niveau III, il est donc classé comme une réponse importante au besoin médical. Si des ASMR de niveau I ou II avaient été identifiées, cette classification aurait sans doute été différente.

Fardeau de la maladie

Le fardeau de la maladie est représenté par la gravité de la maladie et son incidence. Pour toutes les indications d'oncologie, ce fardeau a été considéré comme identique. Toutes les indications concernent des maladies graves, dont la population cible est relativement faible en comparaison à d'autres aires thérapeutiques. La taille de population la plus importante identifiée est celle du tezolizumab (Tecentriq®), dans le cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde métastatique en 1^{ère} ligne, estimée entre 16 900 et 21 300 patients par an en France. Dans l'immense majorité des cas, les populations éligibles n'excèdent pas 10 000 patients par an. Pour refléter la gravité et l'incidence, le fardeau de toutes les indications a été classé comme Modéré.

Quantification de l'impact et transposabilité en vie réelle

L'ASMR, qui représente la réponse à un besoin médical identifié, a été utilisée comme proxy de la quantification de l'impact sur la santé des patients et de la transposabilité des résultats de l'essai en vie réelle. Aucune ASMR de niveau I ou II n'a été identifiée, de fait, une ASMR III a été considérée comme un impact Important, une ASMR IV comme un impact Modéré, et une ASMR V comme une absence d'impact. En l'absence d'ASMR pour cause de SMR insuffisant, l'impact sur la santé des patients a aussi été considéré comme absent.

Classification des critères adaptées aux résultats

Tableau XXXII – Classification des critères

Catégorie	Fardeau de la maladie	Impact sur la santé des patients	Besoin médical	Impact sur l'organisation des soins
Important	-	ASMR III	« Non/mal/insuffisamment couvert » « Important » « Peu d'alternatives médicamenteuses »	« Impact potentiellement positif » « Mode d'administration par voie orale (par rapport aux comparateurs) »
Modéré/Partiel	Maladie grave de faible incidence	ASMR IV	« Partiellement couvert » « Alternatives médicamenteuses »	-
Faible/Absent	-	ASMR V	-	« Impact négatif » « Pas d'impact » « Absence de démonstration » « Non documenté » « Reste à évaluer »

Indications avec un impact attendu sur la santé publique

7 indications (8%) ont obtenu un ISP positif.

Tableau XXXIII – Intérêt de Santé Publique

DCI (Nom de marque)	Type d'inscription	Indication	SMR	ASMR
Gilteritinib (Xospata®)	Primo-inscription	Leucémie aigüe myéloïde	Important	IV
Durvalumab (Imfinzi®)	Primo-inscription	Cancer bronchique non à petites cellules	Important	III
Avelumab (Bavencio®)	Primo-inscription	Carcinome à cellules de Merkel métastatique	Important	IV
Cabozantinib (Cabometyx®)	Primo-inscription	Carcinome rénal avancé	Important	III
Cobimetinib (Cotellic®)	Primo-inscription	Mélanome non résecable ou métastatique	Important	III
Pembrolizumab (Keytruda®)	Extension d'indication	Cancer bronchique non à petites cellules	Important	III
Nivolumab (Opdivo®)	Extension d'indication	Cancer rénal avancé	Important	III

Critères justifiant un ISP

L'obtention d'une ASMR de niveau III semble être le critère le plus essentiel pour justifier un ISP. Le besoin médical auquel l'indication répond n'apparaît pas comme discriminant. Seul Xospata® est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des

soins, compte tenu de l'administration par voie orale par rapport aux comparateurs administrés en perfusion intraveineuse.

Tableau XXXIV – Critères associés à un ISP

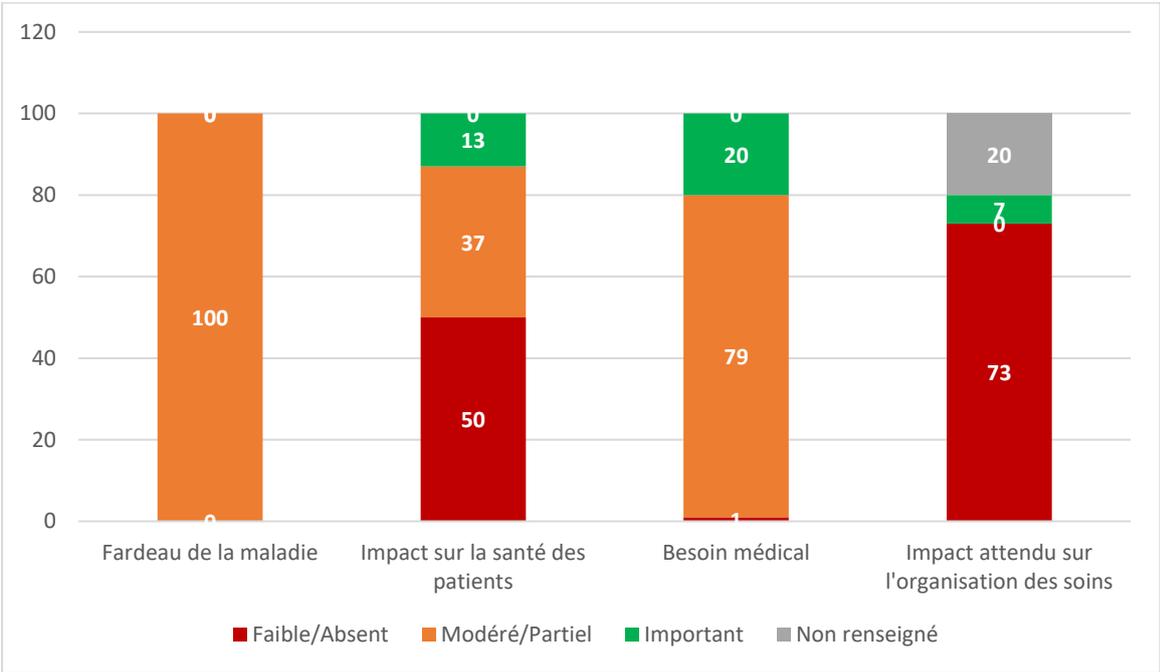
DCI (Nom de marque)	Fardeau de la maladie	Impact sur la santé des patients	Besoin médical	Impact sur l'organisation des soins	ISP
Gilteritinib (Xospata®)	Important	Modéré/Partiel	Modéré/Partiel	Important	« Susceptible d'avoir un impact »
Durvalumab (Imfinzi®)	Important	Important	Important	Faible/Absent	« Susceptible d'avoir un impact »
Avelumab (Bavencio®)	Important	Modéré/Partiel	Important	Faible/Absent	« Susceptible d'avoir un impact »
Cabozantinib (Cabometyx®)	Important	Important	Modéré/Partiel	Faible/Absent	« Susceptible d'avoir un impact »
Cobimetinib (Cotellic®)	Important	Important	Modéré/Partiel	Faible/Absent	« Impact modéré »
Pembrolizumab (Keytruda®)	Important	Important	Modéré/Partiel	Non renseigné dans le dossier CT	« Impact attendu »
Nivolumab (Opdivo®)	Important	Important	Modéré/Partiel	Faible/Absent	« Intérêt faible »

Important Modéré/Partiel Faible/Absent Non renseigné dans le dossier CT

Critères associés à une absence d'ISP

Les critères associés à une absence d'ISP sont sensiblement les mêmes que pour les 7 indications ayant un impact attendu sur la santé publique.

Figure 25 – Critères associés à une absence d’ISP



Aucun critère discriminant permet l’obtention d’un ISP, et la justification de décisions différentes entre des médicaments aux critères sensiblement identiques n’apparaît pas toujours évidente.

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Résumé

L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT : ÉVALUATION COMPARATIVE DE LA HAS (FRANCE) ET DU NICE (ROYAUME-UNI), CAS DES ANTINEOPLASIQUES ENTRE 2015 ET 2019

Présentée par Jean-Baptiste Trouiller

Objectifs :

Face aux pressions grandissantes sur les budgets des systèmes de santé, des mesures ont été prises pour réguler les dépenses. Parmi elles, l'évaluation de tout médicament sollicitant une prise en charge par la collectivité.

Le NICE britannique et la HAS française sont deux des agences évaluatrices les plus influentes d'Europe. Leurs décisions impactent directement l'accès aux soins des patients, et particulièrement dans le cas des traitements d'oncologie compte tenu de leurs niveaux de prix élevés.

Ce travail de thèse compare les approches et les décisions de remboursement des antinéoplasiques entre les deux agences.

Méthodes :

Premièrement, les principes de l'évaluation médico-économique sont énoncés. Utilisée comme critère clé par le NICE, elle est indispensable pour comprendre les décisions de remboursement de l'agence britannique. Deuxièmement, les approches d'évaluation du NICE et de la HAS sont présentées, en insistant sur les points de dissonance. Enfin, les décisions de remboursement des antinéoplasiques entre les deux agences sont comparées.

Résultats :

32% des décisions sont similaires entre le NICE et la HAS, 53% des indications ne sont pas remboursées dans les mêmes populations, et 15% sont remboursées dans un pays et pas dans l'autre. Des interprétations statistiques différentes et l'utilisation de l'évaluation médico-économique dans le processus de décision sont les principales raisons des discordances.

Discussion :

Les divergences entre les approches d'évaluation du NICE et de la HAS entraînent des décisions de remboursement des antinéoplasiques différentes, impactant directement l'accès aux soins des patients.

Mots-clés : Évaluation, remboursement, analyse médico-économique, NICE, HAS, oncologie

Filière : Industrie

Thèse soutenue par : Jean-Baptiste TROUILLER

Titre : L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT : ÉVALUATION COMPARATIVE DE LA HAS (FRANCE) ET DU NICE (ROYAUME-UNI), CAS DES ANTINÉOPLASIQUES ENTRE 2015 ET 2019

Conclusion :

Face aux pressions grandissantes sur les budgets de santé, l'évaluation des médicaments sollicitant une prise en charge par la collectivité est devenue essentielle.

L'agence pionnière dans ce domaine se trouve au Royaume-Uni. Le NICE, créée en 1999, a grandement participé au développement de l'analyse médico-économique, qu'elle intègre comme critère clé dans sa décision de remboursement. Ce n'est pas le cas de la HAS, son pendant français, qui base l'essentiel de sa décision sur les données cliniques. D'autres aspects, tels que les taux de remboursement, le recours à des groupes externes, ou encore le financement temporaire des produits d'oncologie, sont autant de points de dissonance entre les deux agences.

La comparaison de leurs décisions de remboursement des antinéoplasiques illustre ces divergences. Loin d'être un frein à l'introduction de l'innovation, l'évaluation de l'efficacité constitue parfois le levier qui permet l'accès au marché de certains traitements. Elle justifie aussi des refus lorsqu'un médicament n'est pas considéré comme étant efficace par le NICE. Dans le même temps, ce traitement pourra très bien être pris en charge en France, puisque l'analyse médico-économique n'impacte pas la décision de remboursement de la HAS.

Les discordances entre les approches d'évaluation du NICE et de la HAS impactent directement l'accès aux antinéoplasiques des patients. Bien que certaines divergences pourraient s'amenuiser dans les années à venir (aspiration de la HAS d'évoluer vers un critère d'évaluation unique, réflexion d'étendre les analyses d'efficacité aux ASMR de niveau IV), elles restent profondes et sont le symbole des différentes conceptions politiques, économiques et philosophiques entre les deux pays.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 16/11/20

LE DOYEN

LE DIRECTEUR DE THESE :

Michel SEVE

Patrice TROUILLER



A handwritten signature of Patrice Trouiller in black ink, consisting of stylized initials.

6/11/2020